



SIMG
SOCIETÀ ITALIANA DI
MEDICINA GENERALE
E DELLE CURE PRIMARIE

ISSN 2037-6618

Volume **quattordici** Numero **quattro** Dicembre **duemilaquattordici**



Aggiornamento e Formazione in Diabetologia e Malattie Metaboliche



www.pacinimedicina.it

Aggiornamento e Formazione in Diabetologia e Malattie Metaboliche

Direttori Scientifici

Carlo Bruno Giorda, Gerardo Medea

Comitato di Redazione

Umberto Alecci, Nicoletta Musacchio, Marco Passamonti, Gaudenzio Stagno

Presidente AMD

Antonio Ceriello

Presidente SIMG

Claudio Cricelli

Direttore Responsabile

Patrizia Alma Pacini

© Copyright by Pacini Editore S.p.A. • Pisa

Edizione

Pacini Editore S.p.A.
Via Gherardesca 1 • 56121 Pisa
Tel. 050 313011 • Fax 050 3130300
E-mail: info@pacinieditore.it • www.pacinimedica.it

Marketing Dept Pacini Editore Medicina

Andrea Tognelli
Medical Project - Marketing Director
Tel. 050 3130255 • atognelli@pacinieditore.it

Fabio Poponcini

Sales Manager
Tel. 050 3130218 • fpoponcini@pacinieditore.it

Manuela Mori

Customer Relationship Manager
Tel. 050 3130217 • mmori@pacinieditore.it

Redazione

Lucia Castelli
Tel. 050 3130224 • lcastelli@pacinieditore.it

Stampa

Industrie Grafiche Pacini • Pisa

**PACINI
EDITORE
MEDICINA**

In copertina: Ponte degli alpini - Bassano del Grappa (VI).

Finito di stampare presso le Industrie Grafiche della Pacini Editore S.p.A. - Dicembre 2014.

Rivista stampata su carta TCF (Total Chlorine Free) e verniciata idro.

L'editore resta a disposizione degli aventi diritto con i quali non è stato possibile comunicare e per le eventuali omissioni.

Le fotocopie per uso personale del lettore possono essere effettuate nei limiti del 15% di ciascun fascicolo di periodico dietro pagamento alla SIAE del compenso previsto dall'art. 68, commi 4 e 5, della legge 22 aprile 1941 n. 633. Le riproduzioni effettuate per finalità di carattere professionale, economico o commerciale o comunque per uso diverso da quello personale possono essere effettuate a seguito di specifica autorizzazione rilasciata da AIDRO, Corso di Porta Romana n. 108, Milano 20122, segreteria@aidro.org, http://www.aidro.org. I dati relativi agli abbonati sono trattati nel rispetto delle disposizioni contenute nel D.Lgs. del 30 giugno 2003 n. 196 a mezzo di elaboratori elettronici ad opera di soggetti appositamente incaricati. I dati sono utilizzati dall'editore per la spedizione della presente pubblicazione. Ai sensi dell'articolo 7 del D.Lgs. 196/2003, in qualsiasi momento è possibile consultare, modificare o cancellare i dati o opporsi al loro utilizzo scrivendo al Titolare del Trattamento: Pacini Editore S.p.A. - Via A. Gherardesca 1 - 56121 Pisa.

Editoriale

Nuove forme organizzative della Medicina Generale e "medici con speciali interessi"
G. Medea, C. Cricelli 201

Sezione di formazione per l'autovalutazione

Aggiornamento

Diabete e fibrillazione atriale
M. Comaschi 205

Governo clinico

Ipotiroidismo subclinico: quando trattare
R. Vita, S. Benvenega 211

Pratica professionale

Gli standard di cura terzo step: incretina + metformina
A. Giandalia, E.L. Romeo, R. Zingale, U. Alecci, G.T. Russo 216

Caso clinico

Riscontro di valori aumentati di TSH in un soggetto diabetico e cardiopatico
M. Gallo 224

Report congressi e convegni

VII Congresso della Fondazione AMD
M.C. Ponziani 228

Perle di pratica professionale

Diabete e vaccini
A. Crescenti 229

Una pagina per il paziente

La zolletta sia con te ...
G. Stagno, C.B. Giorda, V. Prestipino Giarritta 232

Tutto diabete

Exenatide *once weekly* nella pratica clinica. Esperienza personale
R. Fornengo 233

Caso clinico: efficacia e sicurezza di exenatide LAR in un paziente diabetico obeso tipo 2
G. Derosa, P. Maffioli 236

Diabete gestazionale e diabete mellito tipo 2: momenti diversi della stessa patologia
G.G. La Verghetta 239

Efficacia e sicurezza delle terapie ipoglicemizzanti nel paziente diabetico cardiopatico
K. Chatzianagnostou 241

Notizie dal mondo del farmaco

Highlights Simposio "Mantenimento della terapia ipoglicemizzante orale: quali benefici?"
C.B. Giorda, K. Esposito, R. Manti, F. Romeo 246

Il diabete nei migranti in Italia: il possibile specifico ruolo terapeutico dell'acarbose
A. Ceriello 250

Focus

La gestione del paziente con gotta in Medicina Generale
G. Di Giacinto, G. Medea 254

Sezione di autovalutazione

Risposte ai precedenti questionari anno 2014, volume 14, numero 3 260

Rivista

MEDIA

nuove opportunità

MEDIA ... *sempre più multimediale*



inquadra con il tuo device i QRcode per accedere a contributi audiovisivi



iscriviti al nostro canale youtube Pacini Editore Medicina

MEDIA ... *sempre più social*



Diventa fan della pagina Facebook Rivista MEDIA www.facebook.com/rivistamedia

partecipa al concorso Fotografiamo il Diabete: *realizza tu la prossima copertina di MEDIA*

CONCORSO FOTOGRAFICO
"Fotografiamo il Diabete"



MEDIA ... *sempre più completa*



visita il nostro sito dedicato www.pacinimedicina.it/info-diabete

iscriviti alla nostra newsletter



SIMG
SOCIETÀ ITALIANA DI
MEDICINA GENERALE
E DELLE CURE PRIMARIE

Nuove forme organizzative della Medicina Generale e “medici con speciali interessi”

Gerardo Medea¹

Claudio Cricelli²

¹ Consiglio di Presidenza Nazionale SIMG, Responsabile Area Metabolica SIMG Brescia

² Presidente Nazionale SIMG

Gentile lettore

Il Servizio Sanitario Nazionale e, più in particolare, i modelli assistenziali delle malattie croniche, sono in fase di rapido cambiamento. Da un lato il decreto Balduzzi apre a nuove forme di organizzazione della Medicina Generale, dall'altro il Piano Nazionale Diabete conferma l'interazione tra medici di famiglia e servizi di diabetologia come il modello di riferimento per l'assistenza.

Con questo editoriale, in cui si affrontano nuove proposte di organizzazione della Medicina Generale, MEDIA vuole aprire un dibattito su questi argomenti emergenti. Seguirà nel prossimo numero un contributo dell'area diabetologica a nuove visioni di Chronic Care Model. L'auspicio è di stimolare i lettori a partecipare, inviandoci commenti e opinioni su questi temi attuali e fondamentali.

Redazione Scientifica, Rivista MEDIA

I medici di medicina generale con speciali interessi (*general practitioners with special interests, GPwSIs*): definizione

La definizione che la “Standing Education Conference for General Practice in the Northern Deanery” ¹ ha dato del GPwSIs è la seguente: “un professionista che integra il suo ruolo di generalista offrendo un ulteriore servizio di alta qualità per soddisfare le esigenze dei pazienti”... Egli “lavora principalmente nella comunità e fornisce un servizio clinico al di là della portata del suo ‘normale’ ruolo professionale di base, erogando servizi avanzati che non sono normalmente eseguiti dai suoi colleghi”.

Le conoscenze e le competenze (nella specifica materia) di un GPwSIs non corrispondono dunque a quelle ritenute “indispensabili” per la comune pratica clinica di un medico di medicina generale (MMG), ma non sono neppure così avanzate e profonde da eguagliare quelle di uno specialista. Rispetto al quale il GPwSIs non intende sostituirsi o sovrapporsi. La precondizione affinché egli possa svolgere con competenza il suo ruolo è che possieda competenze e abilità tali da erogare determinati servizi senza una diretta supervisione da parte di un esperto della specifica materia.

Ruolo del GPwSIs

Il GPwSIs è in grado di migliorare l'assistenza nell'ambito delle Cure Primarie in diversi importanti modi:

- riduce i costi per il Sistema Sanitario Nazionale (SSN) e per il paziente evitando inutili consulenze specialistiche, con conseguente calo delle liste di attesa;
- migliora le competenze e facilita la gestione dei pazienti più complessi;

CORRISPONDENZA

GERARDO MEDEA
medea.gerardo@simg.it

CLAUDIO CRICELLI
cricelli@gmail.com

- favorisce una diffusione delle conoscenze nella rispettiva materia tra i medici di famiglia, anche attraverso l'istruzione e la formazione sul campo;
- contribuisce alla risoluzione di problemi che altrimenti avrebbero potuto essere non affrontati, sotto-trattati o, nel peggiore dei casi, mal-trattati.

I vantaggi che il supporto di tale professionista può dare alla comunità dei MMG sono molteplici e così riassumibili:

- la consulenza è tra pari;
- il consulente conosce perfettamente il setting di lavoro e il contesto in cui il problema si è generato e deve essere risolto; egli ha, pertanto, lo stesso punto di vista del postulante; il suo approccio sarà olistico e terrà conto delle comorbilità;
- il paziente è più soddisfatto, poiché aumentano il numero di problemi che possono essere risolti a "chilometro zero" e nel setting del suo medico di famiglia.

Il GPwSIs e le nuove forme organizzative della Medicina Generale

La Legge 13 settembre 2012, n. 158 (Legge Balduzzi) ha decretato la nascita di nuove forme organizzative della Medicina Generale (MG) (anche se con altri acronimi esse comparivano già nell'ultimo Accordo Collettivo Nazionale per la disciplina dei rapporti con i MMG, ancora in vigore): le Aggregazioni Funzionali Territoriali (AFT), che sono reti mono-professionali di MMG che condividono percorsi assistenziali, linee guida, audit e strumenti analoghi oltre che obiettivi di budget; e le Unità Complesse di Cure Primarie (UCCP), che sono reti di poliambulatori territoriali dotati di strumentazione di base, che operano in coordinamento e in collegamento telematico con le strutture ospedaliere e che erogano prestazioni assistenziali tramite l'integrazione tra la medicina specialistica, la MG e i Servizi Sociali. Le UCCP sono aperte al pubblico per tutto l'arco della giornata, nonché nei giorni prefestivi e festivi con idonea turnazione.

Ogni AFT e ogni UCCP ha un Coordinatore con diversi e importanti compiti (Tab. I) rispetto ai quali egli necessita di idonei strumenti di governance e di monitoraggio (Tab. II).

Il Patto per la Salute 2014/2016, oltre a confermare tale impianto organizzativo, ha anche decretato che AFT e UCCP "entro sei mesi dalla stipula dei nuovi ACN e, comunque, non oltre la vigen-

Tabella I. Compiti del coordinatore di AFT/UCCP.

•	Verificare l'attuazione del piano di attività distrettuale e dei Percorsi Diagnostico-Terapeutici Assistenziali (PDTA) dell'AFT
•	Verificare il rispetto degli obiettivi di budget
•	Verificare l'utilizzo appropriato dei servizi di domiciliarità e residenzialità (ADP, ADI, RSA)
•	Promuovere e coordinare le attività di <i>self-audit</i> e di <i>peer review-audit</i> nell'AFT con idonei strumenti

Tabella II. Strumenti di governance\monitoraggio per il coordinatore di AFT/UCCP.

Mediante la Banca dati dell'ASL	
•	Report di spesa e intensità d'uso di farmaci, accertamenti, presidi, visite, ricoveri, accessi al Pronto Soccorso (AFT)
•	Report di spesa e intensità dei servizi erogati (UCCP)
•	Indici di presa in carico dei pazienti cronici e applicazione dei PDTA
•	Report di spesa e intensità d'uso dei servizi domiciliari (ADINADP)
Mediante i dati della rete AFT	
•	Case mix della popolazione assistita (AFT)
•	Indici di presa in carico cronici e applicazione dei relativi PDTA
•	Performance cliniche con indicatori di processo ed esito intermedio (per valutare appropriatezza, efficacia, criticità)
•	Indicatori di performance dell'assistenza domiciliare\cure palliative

za del Patto stesso, debbano costituire le uniche forme di aggregazione delle Cure Primarie".

Si vuole, in pratica, rimodellare le Cure Primarie favorendo forme organizzative sempre più integrate e multi-professionali e realizzare la presa in carico globale del paziente, soprattutto se affetto da patologia cronica, al fine di spostare sul territorio l'assistenza socio-sanitaria e lasciare al polo ospedaliero la gestione delle acuzie. Al Territorio spetta anche il compito di promuovere la salute della popolazione di riferimento attraverso il passaggio dalla medicina di "attesa" a quella di "iniziativa", adottando un sistema di controllo informatizzato che permetta di verificare l'appropriatezza, la qualità e la sostenibilità dei percorsi di cura (altrimenti chiamato "Governo Clinico").

Il disegno strategico, anche grazie alla variegata e fantasiosa capacità interpretativa delle Regioni, nelle more del Cap. V della Costituzione, è ancora molto nebuloso circa le possibili modalità di attivazione e finanziamento giacché, incredibilmente, si parla di Riforma "senza costi aggiuntivi per il SSN". Esso, tuttavia, in modo palese, vuole trasformare l'attuale profilo assistenziale della Medicina di Famiglia da un livello a bassa intensità di cura a uno a media e alta intensità. Le AFT e le UCCP dovranno, infatti, prendere in carico non solo i malati cronici, ma anche gestire la prevenzione secondaria e soprattutto i malati fragili\complessi\ domiciliari. Riteniamo a tal proposito che servano strumenti innovativi (ad es. la suite InterRAI, <http://www.interrai.org/>) che permettano di inquadrare e valutare questi pazienti, identificare i loro bisogni assistenziali e monitorare nel tempo gli esiti e l'efficacia del processo di cura.

Il Patto della Salute, attraverso questo nuovo profilo organizzativo della MG italiana, automaticamente sancisce, a nostro avviso, la nascita di tre "nuove" figure professionali:

- il coordinatore di AFTUCCP assimilabile a un vero e proprio manager delle Cure Primarie;
- il medico con speciali interessi (GPwSIs);
- il medico delle cure primarie in grado di gestire la diagnostica di 1° livello all'interno delle UCCP.

Il Patto della Salute, in vero, norma in modo esplicito solamente le prime due figure professionali, anche se relativamente ai GPwSIs menziona solo "il medico esperto sulle tematiche legate alla terapia del dolore".

Non è del tutto chiara, inoltre, la posizione economica e giuridica di queste innovative figure professionali e nessuna indicazione è posta circa le modalità del loro accreditamento e di ri-accreditamento.

Nasce l'Alta Scuola di Formazione delle Cure Primarie

Anche sulla base di queste premesse, ma a dire il vero l'idea era già nata in tempi non sospetti, è stata fondata dalla Società Italiana di Medicina Generale l'Alta Scuola di Formazione delle Cure Primarie, che si propone di:

- fornire conoscenze, competenze e abilità ai MMG per erogare cure personalizzate costo-eficaci;
- scrivere la nuova *Job Description* delle Cure Primarie e organizzare una Scuola permanente su funzioni e compiti (ad es. come mi prendo cura della persona con diabete);
- migliorare le competenze e creare gli strumenti per fornire cure complesse sul territorio.

Tenuto conto dei possibili sviluppi organizzativi e tecnologici della professione, la Scuola ha quattro principali settori di intervento:

- la formazione clinica centrata sulla *Job Description* delle Cure Primarie;
- la formazione dei GPwSIs;
- il management professionale (destinato soprattutto, ma non solo, ai Coordinatori di AFTUCCP);
- la formazione\addestramento nell'uso delle tecnologie diagnostiche e terapeutiche (in particolare l'ecografia di 1° livello, le tecniche infiltrative, l'Holter, ecc.).

Per quanto riguarda i GPwSIs, le aree di possibile attivazione sono potenzialmente molteplici. Quelle attivate, ad esempio, nel Regno Unito (UK) (dove l'implementazione di queste figure professionali risale addirittura al 2002!) sono elencate nella Tabella III.

In base alle nostre analisi, le aree tematiche nelle quali, nel sistema assistenziale italiano, è più urgente attivare la figura dei GPwSIs, sono l'area di psichiatria, quella del dolore, delle cure palliative\fragilità, quella cardiovascolare e metabolica.

Di grande importanza, infine, potrebbe essere la presenza di un altro esperto "trasversale" (peraltro previsto anche in UK) quale quello di supporto all'insegnamento e alla ricerca, anche alla luce del recente progetto AIFA di attivare una Rete di MMG nell'ambito del monitoraggio dei farmaci innovativi, ora gestiti esclusivamente con il Piano Terapeutico dai centri specialistici (ad es. nuovi anticoagulanti orali, incretine, ecc.).

Tabella III. Tipologie di GPwSIs presenti nel SSN in UK.

• Diabetes
• Cardiology
• Care of the elderly
• Palliative care and Cancer
• Mental health (including substance misuse)
• Dermatology
• Musculoskeletal medicine
• Women and child health, including sexual health
• Ear, nose and throat
• Care for the homeless, asylum seekers, travellers and others who find access to traditional health services difficult
• Other procedures suitable for community setting (endoscopy, cystoscopy, echocardiography, vasectomy, etc.)

Il MMG con speciale interesse in Diabetologia

L'area diabetologica, insieme a quella del dolore\cure palliative-fragilità, è quella che tra quelle elencate, a nostro avviso, ha più urgenza di essere implementata, anche a prescindere dal buon esito degli sviluppi delle nuove forme organizzative nelle Cure Primarie.

L'approvazione della Legge 115\87 circa l'istituzione dei Centri di Diabetologia (CD), ha infatti, determinato (incolpevolmente s'intende!, poiché non era certo questo l'intento) un progressivo depauperamento culturale e operativo del MMG in questo importante settore clinico.

Negli anni immediatamente successivi all'entrata in vigore della legge, infatti, il passaggio in cura delle persone con diabete ai CD aveva di fatto appiattito il ruolo del MMG a quello di nastri trasportatori di farmaci ed esami prescritti dal CD stesso. Grazie a un'intensa attività di formazione e di coordinamento con le Società Scientifiche della Diabetologia, la situazione negli ultimi due lustri è sostanzialmente migliorata.

Un fatto molto positivo, poiché c'è da considerare l'alto numero di diabetici che ancora sfuggono a una gestione ottimale della malattia, e la cui intercettazione e gestione da parte del MMG è determinante. Il numero complessivo di questi pazienti, inoltre, è talmente elevato che è impensabile delegarli totalmente ai CD per soddisfare tutti i loro bisogni.

Infine, è illusorio credere che i numeri e le possibilità gestionali dei CD possano essere tarati su una gestione univoca (senza la MG) di tutti i diabetici. Solo una Rete di assistenza tra primo e secondo livello ben coordinata, può migliorare l'efficacia delle cure per tutti (o per la maggior parte) dei pazienti diabetici.

C'è da considerare poi che, essendo in costante aumento l'incidenza e la prevalenza della patologia, anche grazie a una migliorata sopravvivenza, si stia incrementando il numero di pazienti diabetici tipo 2 in terapia insulinica ... che anche il MMG deve saper gestire.

Ad aggravare la situazione si è aggiunta in questi ultimi anni la scellerata pratica dei Piani Terapeutici, molti dei quali hanno coinvolto i farmaci per il trattamento del diabete tipo 2. In conseguenza, i MMG sono stati esclusi dalle conoscenze e dalle capacità gestionali di questi farmaci (e tra essi ci sono state anche per molti anni le insuline basali).

Il lungo ragionamento ci fa concludere che un GPwSI in diabetologia, e soprattutto in terapia insulinica, può contribuire a determinare quel salto di qualità nell'assistenza ai diabetici, che la situazione epidemiologica e clinica richiede.

Un GPwSI in diabetologia deve avere competenze:

- di tipo organizzativo relativamente alla gestione della popolazione diabetica (dati, audit, outcome, output, assorbimento di risorse, organizzazione dello studio, ecc.);
- cliniche avanzate nella gestione della terapia anti-diabetica orale e insulinica;
- nella valutazione e gestione di primo livello per lo screening delle complicanze del diabete tipo 2.

Conclusioni

Per la sostenibilità del SSN il ruolo delle Cure Primarie è, e sarà, sempre più determinante. Spostare l'asse dell'assistenza verso il territorio, soprattutto circa la gestione dei cronici, richiede di ridisegnare il profilo professionale e organizzativo dell'attuale MG italiana.

In ambito diabetologico questo salto di qualità è urgente e ineludibile e a esso possono contribuire i GPwSIs a supporto dei gruppi e delle forme organizzate di Cure Primarie sul territorio.

Ma è impensabile chiedere alla MG italiana questa trasformazione, pretendendo un passaggio da un sistema a bassa intensità di cura a uno a medio-alta intensità, ampliandone le funzioni e garantendo qualità e appropriatezza, in carenza di risorse e investimenti.

Bibliografia

- ¹ <http://www.northerndeans.nhs.uk/NorthernDeans/primary-care/continuing-practice/gps-with-a-special-interest/GPwSI-20PCT-20Guidance-20Notes-1.pdf>.
- ² http://www.gencat.cat/ics/professionals/recull/bibliografic/2007_3/Implementing.pdf.

Rivista Media 2014, volume 14, numero 3

Errata

Indice

Sezione di formazione per l'autovalutazione

Aggiornamento

Analoghi del glucagon-like peptide-1: cosa ci riserva il futuro
C. Bonfiglio, V. Pizzimenti, V. Ientile, M.P. Cotroneo, G. Trifirò,
U. Alecci, A.P. Caputi

Pagina 122

Titolo

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

Corrige

Indice

Aggiornamento

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

Pagina 122

Titolo

L'ipoglicemia nella segnalazione spontanea: l'esperienza della Regione Sicilia

Diabete e fibrillazione atriale

Marco Comaschi

UO Medicina Interna,
ICLAS GVM Care & Research,
Rapallo (GE)

PAROLE CHIAVE

Fibrillazione atriale •
Diabete mellito tipo 2

CORRISPONDENZA

MARCO COMASCHI
mcomaschi@gvmnet.it

Riassunto

La correlazione tra la fibrillazione atriale e il diabete presenta aspetti controversi. I principali studi eseguiti su questo argomento sono di carattere osservazionale ed epidemiologico, retrospettivi e svolti su larghi database sanitari. È comunque dimostrato un legame statisticamente significativo indipendente, correlato anche alla durata di malattia e al grado di controllo metabolico ottenuto. Le implicazioni fisiopatologiche presunte sono da ricondursi sia all'alterazione del sistema neurovegetativo comune nel diabete, sia soprattutto alla componente di insulino-resistenza presente nei pazienti diabetici.

Introduzione

La fibrillazione atriale (FA) è la forma più diffusa di aritmia, dopo l'extrasistolia. È una condizione che colpisce l'1-2% della popolazione generale nei paesi occidentali; la sua prevalenza aumenta con l'età e, a parità di età, è più frequente nei maschi che nelle femmine. In età giovanile è rara, ma colpisce il 5% delle persone sopra i 65 anni, sfiorando il 18% nella popolazione di età uguale o superiore a 85 anni¹. La FA è un'aritmia sopraventricolare innescata da impulsi elettrici provenienti da cellule muscolari miocardiche presenti a livello della giunzione tra le quattro vene polmonari e l'atrio sinistro. Nella FA l'attività elettrica degli atri è completamente disorganizzata e non corrisponde a un'attività meccanica efficace. Le onde di depolarizzazione atriale, o onde f, sono di piccola ampiezza e hanno una frequenza molto elevata (400-600 impulsi al minuto). In queste condizioni il nodo atrioventricolare (NAV) riceve dall'atrio molti più impulsi di quanti sia in grado di condurne, esercitando quindi una funzione di filtro che trasmette ai ventricoli un numero di battiti non eccessivamente elevati: numerosi impulsi penetrano, infatti, solo parzialmente nel NAV e si bloccano al suo interno. Questa variabilità della conduzione atrioventricolare fa sì che i ventricoli si contraggano in maniera irregolare. Gli aspetti elettrocardiograficamente salienti della FA saranno quindi la presenza di onde f e l'irregolarità dei battiti. Dal punto di vista clinico la FA si suddivide in base al modo di presentazione in:

1. parossistica: quando gli episodi si presentano e si risolvono spontaneamente in un tempo inferiore a una settimana;
2. persistente: quando l'episodio aritmico non si interrompe spontaneamente ma solo a seguito di interventi terapeutici esterni;
3. permanente: quando non siano ritenuti opportuni tentativi di cardioversione o gli interventi terapeutici si siano dimostrati inefficaci.

Studi epidemiologici

Il tema della relazione tra FA (cronica o parossistica) e diabete è stato oggetto di numerose pubblicazioni scientifiche relative ad altrettanti studi, retrospettivi o prospettici, sempre per lo più osservazionali, a carattere epidemiologico. Il numero di studi che hanno accertato una correlazione significativa e presumibilmente concausale tra diabete e FA è più o meno pari a quello di altrettanti studi che non hanno rilevato tale significatività. Ciò in buona misura è

dovuto agli stessi disegni degli studi effettuati, gravati spesso da importanti difetti di "arruolamento" delle popolazioni e delle coorti prese in esame, e dall'oggettiva difficoltà di avere sempre diagnosi certificate e correttamente datate, e, infine, dalla costante presenza di altre comorbidità estremamente significative quali concause di insorgenza dell'aritmia.

I risultati di recenti ricerche indicano che la FA è relativamente comune nelle persone diabetiche, e dovrebbe essere considerata come un "marker" di esiti particolarmente avversi, che necessita di un trattamento aggressivo di tutti i fattori di rischio². La sovrapposizione di diabete e FA contribuisce anche a un ben definito aumento del rischio di ictus tromboembolici³. Sebbene sia il diabete che la FA condividano senza dubbio condizioni comuni precedenti, come l'ipertensione, l'aterosclerosi e l'obesità⁴⁻⁶, la confluenza di queste due condizioni indirizza chiaramente verso la necessità di ulteriori studi. Il diabete è stato a lungo riconosciuto come un fattore di rischio per la FA^{7,8}, e in diversi studi successivi tale fatto è stato riaffermato⁹⁻¹¹. Tuttavia il potenziale contributo indipendente del diabete alla prevalenza e incidenza della FA non è stato chiaramente valutato fino al lavoro pubblicato da Nichols et al. su *Diabetes Care* nell'ottobre del 2009¹². Questi Autori hanno condotto un'analisi comparativa della prevalenza e incidenza di FA in una vastissima popolazione di pazienti diabetici e non diabetici, tratta dai database della *HMO Kaiser Perma-*

nente Northwest (480.000 soggetti), da cui erano disponibili, per ogni individuo, un record informatico di ogni visita medica, tutti i dati di laboratorio standardizzati e le prescrizioni ricevute e dispensate dalle farmacie in tutte le cliniche. I dati completi relativi alle persone diabetiche erano risalenti fin dal 1989. Lo studio ha così selezionato 17.372 soggetti diabetici e altrettanti non diabetici tratti dallo stesso registro con identiche caratteristiche (età, sesso) (Tab. I).

La prevalenza della FA era significativamente maggiore tra i pazienti con diabete (3,6 vs. 2,5%, $p < 0,0001$), aumentava con l'età in entrambi i gruppi, ma in modo significativamente esagerato tra i diabetici. Questa stessa relazione si osservava anche tra maschi e femmine; sebbene negli uomini ci fosse una prevalenza maggiore di FA in ogni gruppo di età indipendentemente dal diabete, la differenza di prevalenza tra quelli con e quelli senza diabete era più elevata nelle donne che negli uomini. In un follow-up di $7,2 \pm 2,8$ anni, i 16057 diabetici senza FA né storia di stroke al baseline svilupparono FA a un tasso di incidenza, aggiustato per età e sesso, di 9,1 per 1.000 persone/anno, comparato con un tasso di 6,6 tra i 16.471 non diabetici. Le persone diabetiche avevano quindi un 16% di rischio in più di presentare FA (HR = 1,16), sostanzialmente più elevato nelle donne (1,26) e non statisticamente significativo negli uomini (1,09) (Tab. II, Fig. 1).

Tabella I. Caratteristiche della popolazione studiata (da Nichols et al., 2009, mod.)¹².

	DIABETICI	NON DIABETICI	p
N.	17.372	17.372	-
Età (anni)	58,4 ± 11,5	58,4 ± 11,5	-
Sesso (% maschi)	51,2	51,2	-
Razza (% non bianca)	11,9	6,4	< 0,0001
Mai fumato (%)	22,2	25,4	< 0,0001
Durata diabete (anni)	2,6 ± 3,8	-	-
BMI (kg/m ²)	33,6 ± 7,3	28,9 ± 5,7	< 0,0001
Pressione arteriosa sistolica (mmHg)	136 ± 19	132 ± 18	< 0,0001
Pressione arteriosa diastolica (mmHg)	80 ± 10	79 ± 10	< 0,0001
Colesterolo-LDL (mg/dl)	118 ± 34	132 ± 37	< 0,0001
Colesterolo-HDL (mg/dl)	44 ± 13	52 ± 16	< 0,0001
Trigliceridi (mg/dl)	225 ± 211	164 ± 108	< 0,0001
Velocità di filtrazione glomerulare stimata (ml/min)	90 ± 30	84 ± 23	< 0,0001
A1C (%)	7,8 ± 1,7	-	-
Comorbidità (%)			
Cardiopatia ischemica	10,6	9,8	0,014
Storia di ictus	4,4	2,9	< 0,0001
Malattia valvolare	1,7	1,7	0,834
Ipertensione	47,1	26,9	< 0,0001
Insufficienza cardiaca	4,4	1,8	< 0,0001
Storia di depressione	15,8	11,7	< 0,0001

I dati sono medie ± SD o %.

Tabella II. Analisi di regressione di Cox (da Nichols et al., 2009, mod.)¹².

	UOMINI E DONNE		SOLO UOMINI		SOLO DONNE	
	HR (96% IC)	p	HR (96% IC)	p	HR (96% IC)	p
Diabetici	1,16 (1,05-1,28)	0,003	1,09 (0,96-1,24)	0,170	1,26 (1,08-1,46)	0,003
Età ≥ 65 anni	3,10 (2,81-3,43)	< 0,001	2,69 (2,37-3,07)	< 0,001	3,80 (3,24-4,46)	< 0,001
Maschi	1,37 (1,24-1,50)	< 0,001	-	-	-	-
Razza bianca	1,60 (1,30-1,96)	< 0,001	1,58 (1,20-2,07)	0,001	1,61 (1,18-2,19)	0,002
Mai fumato	1,02 (0,91-1,15)	0,751	1,02 (0,88-1,18)	0,812	1,02 (0,84-1,24)	0,845
BMI ≥ 30 kg/m ²	1,22 (1,11-1,34)	< 0,001	1,29 (1,13-1,46)	< 0,001	1,13 (0,97-1,31)	0,115
Pressione arteriosa sistolica ≥140 mmHg	1,24 (1,13-1,36)	< 0,001	1,29 (1,13-1,46)	< 0,001	1,17 (1,01-1,35)	0,032
Cardiopatía ischemica	1,71 (1,53-1,93)	< 0,001	1,62 (1,40-1,88)	< 0,001	1,93 (1,60-2,33)	< 0,001
Malattia valvolare	2,18 (1,73-2,74)	< 0,001	2,05 (1,50-2,81)	< 0,001	2,40 (1,71-3,36)	< 0,001
Iipertensione	1,32 (1,20-1,46)	< 0,001	1,29 (1,13-1,46)	< 0,001	1,34 (1,15-1,55)	< 0,001
insufficienza cardiaca	2,33 (1,95-2,78)	< 0,001	2,39 (1,86-3,07)	< 0,001	2,18 (1,68-2,82)	< 0,001

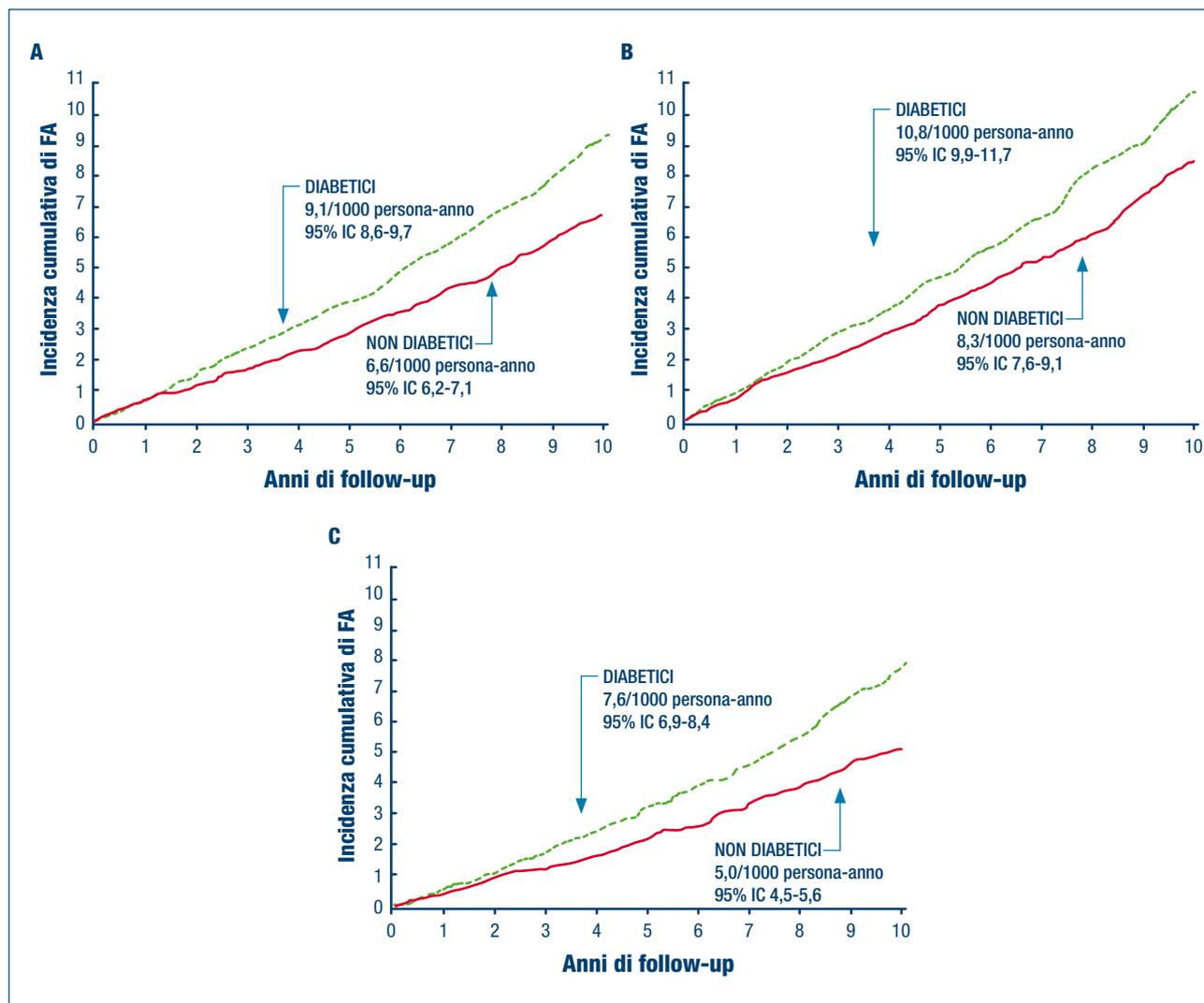


Figura 1. Prevalenza e incidenza negli uomini e nelle donne diabetiche e nei controlli (da Nichols et al., 2009, mod.)¹².

Tabella III. Caratteristiche al basale della popolazione studiata (da Dublin et al., 2010, mod.)¹³.

CARATTERISTICHE	CASI DI FIBRILLAZIONE ATRIALE	CONTROLLI
	N = 1410	N = 2203
	N ^a (%)	N ^a (%)
Età media, anni (IQR) ^b	74 (66, 80)	68 (59, 76)
Femmine ^b	911 (64,6)	1208 (54,8)
Iperensione trattata ^b	1043 (74,0)	1710 (77,6)
Razza bianca	1306/1399 (93,4)	1918/2166 (88,6)
Indice di massa corporea medio, kg/m ² (IQR)	29 (25, 34)	29 (25, 33)
Obesità (BMI ≥ 30 kg/m ²)	595 (42,2)	938 (42,6)
Ipercolesterolemia	428 (30,7)	611 (27,7)
Cardiopatologia valvolare	89 (6,3)	45 (2,0)
Malattia coronarica ^c	322 (22,8)	358 (16,3)
Insufficienza cardiaca congestizia cronica	128 (9,1)	64 (2,9)
Fumatore	118/1409 (8,4)	220/2201 (10,0)
Pressione arteriosa sistolica media, mmHg (IQR)	137 (122, 150)	136 (122, 148)
Pressione arteriosa diastolica media, mmHg (IQR)	78 (70, 84)	80 (70, 84)
Media colesterolo, mg/dL (IQR)	5,78 (5,10, 6,55)	5,72 (5,00, 6,55)
Media colesterolo-HDL, mg/dL (IQR)	1,37 (1,11, 1,74)	1,35 (1,09, 1,66)
Durata media di GH, anni (IQR)	21 (11, 31)	20 (11, 30)
Numero medio di visite dell'anno precedente (IQR)	6 (3, 11)	4 (2, 8)

BMI: *body mass index*; GH: *Group Health*; HDL: *high-density lipoprotein*; IQR: *interquartile range*.

^a Dati mancanti < 5% in ciascun gruppo per ciascuna caratteristica escluso per il colesterolo-HDL (mancanti per il 5,5% dei casi e il 3% dei controlli); ^b Variabile usata nella stratificazione della selezione dei controlli; ^c Definito come la storia di ricovero per infarto del miocardio, bypass coronarico, angioplastica, o definita o probabile angina.

In questo bellissimo studio osservazionale, quindi, è stato rilevato come la FA sia il 44% più prevalente e ci sia una probabilità maggiore del 38% di svilupparla in presenza di diabete, con una significatività certa solo per il genere femminile. Lo studio, tuttavia, non ha preso in considerazione due parametri di grande importanza: la durata di malattia diabetica e il grado di controllo metabolico.

Correlazioni con durata di malattia e grado di compenso metabolico

A tale mancanza ha provveduto una pubblicazione di uno studio americano nel 2010¹³, riportata dal *Journal of General Internal Medicine*. In questo studio gli Autori hanno rilevato, grazie ancora una volta ai database informatici, tutti i nuovi casi di FA registrati dal 1 ottobre 2001 al 31 dicembre del 2004, selezionando nel contempo una popolazione di controllo "case-matched" dagli stessi database (Tab. III).

Il diabete trattato era presente nel 17,9% dei casi e nel 14,1% dei controlli (OR = 1,40, aggiustata per sesso, età, ipertensione in terapia e BMI). Il diabete senza trattamento farmacologico non era associato ad aumento del rischio di FA, mentre, tra i soggetti in terapia, era molto più forte l'associazione in presenza di obesità. La durata di malattia si evidenziava come elemento di associazione progressiva (OR = 1,07 per durata < 5 anni, 1,51 tra i

5 e i 10 anni, 1,64 > 10 anni), permettendo di definire che ogni anno in più di durata di malattia aumentava il rischio del 3%. Un risultato speculare si otteneva con la valutazione dei dati disponibili di HbA_{1c}: OR = 1,06 per HbA_{1c} < 7%, 1,48 per HbA_{1c} tra 7 e 8%, 1,48 per HbA_{1c} tra 8 e 9%, e infine 1,96 per HbA_{1c} > 9%. Anche in questo caso era definibile il grado di incremento del rischio per ogni punto di HbA_{1c}, pari al 14% in più (Fig. 2).

Lo stesso gruppo di Autori ha poi pubblicato nel 2012, sempre sul *Journal of General Internal Medicine*¹⁴, uno studio centrato sull'associazione tra FA permanente e BMI, oltre che al diabete e all'ipertensione. I risultati hanno evidenziato un forte e significativo rapporto tra BMI e FA cronica, e non per la ricorrente, mentre non hanno registrato significatività con la presenza del diabete e dell'ipertensione. Tuttavia in questo caso il diabete è stato considerato come fattore "on-off", senza alcuna considerazione per la durata di malattia o il grado di controllo metabolico. Resta comunque un contributo di grande importanza anche per le implicazioni fisiopatologiche correlate all'insulino-resistenza e alla componente infiammatoria presente nelle condizioni di obesità.

Considerazioni fisiopatologiche

Quali i possibili meccanismi alla base di queste associazioni ormai dimostrate? I diversi studi pubblicati si focalizzano preva-

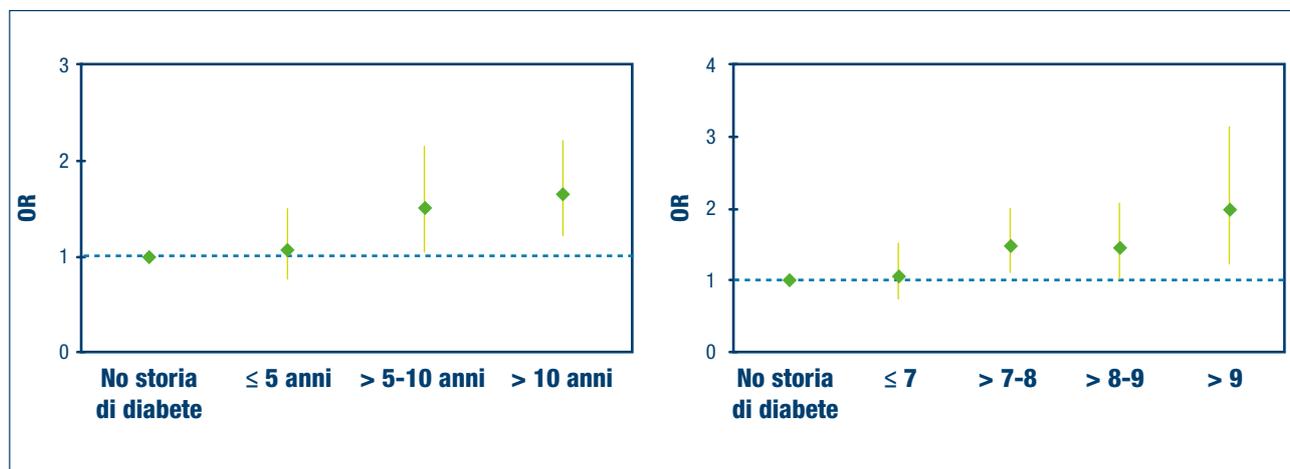


Figura 2. Correlazioni tra durata della malattia, HbA_{1c} e FA (da Dublin et al., 2010, mod.)¹³.

lentemente sulle anomalie del sistema nervoso autonomo, quali possibili meccanismi di innesco e mantenimento della FA. In lavori osservazionali le insorgenze di episodi di FA sono state ascritte a variazioni del tono autonomo¹⁵. La cardiopatia autonoma diabetica, per quanto sovrastimata, si accompagna alla ben descritta neuropatia autonoma, e potrebbe giocare un ruolo maggiore nella genesi dell'aritmia: sarebbero tuttavia necessarie ulteriori conferme da ricerche ben condotte^{16,17}.

Peraltro, diversi meccanismi fisiopatologici possono sottendere la relazione tra diabete e FA¹⁸. I diabetici hanno livelli di PCR più elevati¹⁹⁻²², marker di infiammazione che potrebbe promuovere una fibrosi miocardica e la disfunzione diastolica²³. Ancora, il diabete è associato con un ingrandimento dell'atrio sinistro²⁴ che potrebbe condizionare lo sviluppo e la propagazione di circuiti elettrici di rientro. Come è noto, i diabetici sono a maggior rischio di CHD e di CHF, che possono contribuire allo sviluppo di FA, e, infine, negli obesi diabetici, c'è una più elevata prevalenza di OSAS^{25,26}. Nello stesso studio DYDA²³, condotto da AMD e ANMCO su una popolazione di diabetici italiani di tipo 2 senza cardiopatia clinica, si è potuta registrare un'alta prevalenza di disfunzione VS, diastolica e sistolica, assolutamente asintomatica e correlata con il grado di controllo metabolico e quello di insulino-resistenza.

In conclusione, pur con le limitazioni legate alla tipologia degli studi condotti, sempre osservazionali e retrospettivi, si può ragionevolmente affermare che l'associazione tra le due manifestazioni cliniche, il diabete e la FA, esista e sia significativamente maggiore rispetto alla popolazione non affetta da diabete. Resta da esplorare la possibile correlazione con le diverse terapie ipoglicemicizzanti con cui sono trattati i pazienti; nella letteratura recente esistono due soli studi che hanno indagato questo argomento: in un caso è stata dimostrata la riduzione del rischio di FA nei soggetti trattati con metformina²⁷ e nel secondo, dagli stessi Autori, un'analoga azione protettiva svolta dai TZDs²⁸. Non a caso si tratta di due classi di farmaci che agiscono sui meccanismi della resistenza insulinica.

Bibliografia

- 1 Heeringa J, van der Kuip DA, Hofman A, et al. *Prevalence, incidence and lifetime risk of atrial fibrillation: the Rotterdam study*. Eur Heart J 2006;27:949-53.
- 2 Du X, Ninomiya T, de Galan B, et al.; ADVANCE Collaborative Group. *Risks of cardiovascular events and effects of routine blood pressure lowering among patients with type 2 diabetes and atrial fibrillation: results of the ADVANCE study*. Eur Heart J 2009;30:1128-35.
- 3 Tsang TS, Petty GW, Barnes ME, et al. *The prevalence of atrial fibrillation in incident stroke cases and matched population controls in Rochester, Minnesota: changes over three decades*. J Am Coll Cardiol 2003;42:93-100.
- 4 Lloyd-Jones DM, Wang TJ, et al. *Lifetime risk for development of atrial fibrillation: the Framingham Heart Study*. Circulation 2004;110:1042-6.
- 5 Benjamin EJ, Levy D, Vaziri SM, et al. *Independent risk factors for atrial fibrillation in a population-based cohort: the Framingham Heart Study*. JAMA 1994;271:840-4.
- 6 Nichols GA, Hillier TA, Brown JB. *Progression from newly acquired impaired fasting glucose to type 2 diabetes*. Diabetes Care 2007;30:228-33.
- 7 American Diabetes Association. *Total prevalence of diabetes and pre-diabetes [article online], 2009*. Available from <http://www.diabetes.org/diabetes-statistics/prevalence.jsp>. Accessed 10 February 2009.
- 8 American Diabetes Association. *Economic costs of diabetes in the U.S. in 2007*. Diabetes Care 2008;31:596-615.
- 9 Benjamin EJ, Levy D, Vaziri SM, et al. *Independent risk factors for atrial fibrillation in a population-based cohort: the Framingham Heart Study*. JAMA 1994;271:840-4.
- 10 Furberg CD, Psaty BM, Manolio TA, et al.; CHS Research Collaborative Group. *Prevalence of atrial fibrillation in elderly subjects (the Cardiovascular Health Study)*. Am J Cardiol 1994;74:236-41.
- 11 Psaty BM, Manolio TA, Kuller LH, et al. *Incidence of and risk factors for atrial fibrillation in older adults*. Circulation 1997;96:2455-461.
- 12 Nichols GA, Reinier K, Chugh SS. *Independent contribution of diabetes to increased prevalence and incidence of atrial fibrillation*. Diabetes Care 2009;32:1851-6.

- ¹³ Dublin S, Glazer NL, Smith NL, et al. *Diabetes mellitus, glycemic control, and risk of atrial fibrillation*. J Gen Intern Med 2011;25:853-8.
- ¹⁴ Thacker EL, McKnight B, Psaty BM, et al. *Association of body mass index, diabetes, hypertension, and blood pressure levels with risk of permanent atrial fibrillation*. J Gen Intern Med 2013;28:247-53.
- ¹⁵ Bettoni M, Zimmermann M. *Autonomic tone variations before the onset of paroxysmal atrial fibrillation*. Circulation 2002;105:2753-59.
- ¹⁶ Vinik AI, Maser RE, Mitchell BD, et al. *Diabetic autonomic neuropathy*. Diabetes Care 2003;26:1553-79.
- ¹⁷ Valensi P, Sachs RN, Harfouche B, et al. *Predictive value of cardiac autonomic neuropathy in diabetic patients with or without silent myocardial ischemia*. Diabetes Care 2001;24:339-43.
- ¹⁸ Lip GY, Varughese GI. *Diabetes mellitus and atrial fibrillation: Perspectives on epidemiological and pathophysiological links*. Int J Cardiol 2005;105:319-21.
- ¹⁹ Aviles RJ, Martin DO, Apperson-Hansen C, et al. *Inflammation as a risk factor for atrial fibrillation*. Circulation 2003;108:3006-10.
- ²⁰ Bluher M, Fasshauer M, Tonjes A, et al. *Association of interleukin-6, C-reactive protein, interleukin-10 and adiponectin plasma concentrations with measures of obesity, insulin sensitivity and glucose metabolism*. Exp Clin Endocrinol Diabetes 2005;113:534-7.
- ²¹ Yuan G, Zhou L, Tang J, et al. *Serum CRP levels are equally elevated in newly diagnosed type 2 diabetes and impaired glucose tolerance and related to adiponectin levels and insulin sensitivity*. Diabetes Res Clin Pract 2006;72:244-50.
- ²² Putz DM, Goldner WS, Bar RS, et al. *Adiponectin and C-reactive protein in obesity, type 2 diabetes, and monodrug therapy*. Metabolism 2004;53:1454-61.
- ²³ Cioffi G, Faggiano P, Lucci D, et al. *Left ventricular dysfunction and outcome at two-year follow-up in patients with type 2 diabetes: the DYDA study*. Diabetes Res Clin Pract 2013;101:236-42.
- ²⁴ Rutter MK, Parise H, Benjamin EJ, et al. *Impact of glucose intolerance and insulin resistance on cardiac structure and function: sex-related differences in the Framingham Heart Study*. Circulation 2003;107:448-54.
- ²⁵ West SD, Nicoll DJ, Stradling JR. *Prevalence of obstructive sleep apnoea in men with type 2 diabetes*. Thorax 2006;61:945-50.
- ²⁶ Gami AS, Hodge DO, Herges RM, et al. *Obstructive sleep apnea, obesity, and the risk of incident atrial fibrillation*. J Am Coll Cardiol 2007;49:565-71.
- ²⁷ Chang SH, Wu LS, Chiou MJ, et al. *Association of metformin with lower atrial fibrillation risk among patients with type 2 diabetes mellitus: a population-based dynamic cohort and in vitro studies*. Cardiovasc Diabetol 2014;13:123.
- ²⁸ Chao TF1, Leu HB, Huang CC, et al. *Thiazolidinediones can prevent new onset atrial fibrillation in patients with non-insulin dependent diabetes*. Int J Cardiol 2012;156:199-202.

Sezione di autovalutazione

1. Nei diversi studi citati si rileva un aumento di prevalenza della FA nel diabetico. Di quale entità?

- a. Inferiore al 20%
- b. Intorno al 40%
- c. Superiore al 50%

2. Il maggior rischio di FA nel diabete è:

- a. Uguale negli uomini e nelle donne
- b. Maggiore negli uomini
- c. Maggiore nelle donne

3. Quale tra questi fattori è maggiormente associato alla FA?

- a. BMI
- b. Glicemia basale
- c. Valori di PA

4. Di quanto aumenta il rischio di insorgenza di FA per ogni punto in più di HbA_{1c}?

- a. Meno del 10%
- b. Più del 10%
- c. Più del 20%

PACINI
EDITORE
MEDICINA

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



Ipotiroidismo subclinico: quando trattare

**Roberto Vita¹,
Salvatore Benvenuta²**

¹ Endocrinologia, Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Università di Messina;

² Endocrinologia, Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Università di Messina; Master in Endocrinologia dell'Infanzia, dell'Adolescenza e della Salute Endocrina della Donna, Università di Messina; Programma Interdipartimentale di Endocrinologia Molecolare e Clinica e Salute Endocrina della Donna, A.O.U. G. Martino, Messina

PAROLE CHIAVE

Tiroide • Ipotiroidismo subclinico • L-T4

CORRISPONDENZA

ROBERTO VITA
roberto.vita@yahoo.it

Riassunto

L'ipotiroidismo subclinico (IS) è caratterizzato da elevati livelli sierici di TSH (ormone tireostimolante) associati a normali livelli di ormoni tiroidei liberi (FT3 e FT4) in due occasioni a distanza di almeno 3 mesi l'una dall'altra. La prevalenza di IS è stimata tra il 4 e il 10%, e aumenta con l'avanzare dell'età. La causa più frequente di IS è la tiroidite di Hashimoto. Diversi studi hanno messo in evidenza come, all'aumentare dei livelli sierici di TSH, aumentino la frequenza di sintomi clinici (ad esempio, astenia, intolleranza al freddo), e il rischio di sindrome metabolica e di eventi coronarici acuti. Il trattamento sostitutivo con L-T4 è indicato in presenza di valori sierici di TSH ≥ 10 mU/L in pazienti d'età $\leq 65-70$ anni, oppure > 70 anni in presenza di chiari sintomi clinici oppure di alto rischio cardiovascolare; nei pazienti con IS in precedenza sottoposti a emitiroidectomia; nei pazienti con IS associato a gozzo semplice o nodulare; nelle donne gravide con IS (utilizzando il range di TSH trimestre-specifico) o donne con IS che programmano una gravidanza nel prossimo futuro. Tuttavia, al fine di potere riservare il trattamento sostitutivo con L-T4 ai pazienti che ne possano realmente beneficiare, si aspettano studi che forniscano intervalli di riferimento del TSH basati sull'età e sul rischio cardiovascolare.

Definizione, epidemiologia ed etiologia

Per ipotiroidismo subclinico (IS) s'intende la presenza di elevati livelli sierici di TSH (ormone tireostimolante) associati a normali livelli di ormoni tiroidei liberi (FT3 e FT4) in due occasioni a distanza di almeno 3 mesi l'una dall'altra ¹. Questa condizione si verifica generalmente per livelli di TSH compresi tra 4,0 e 10 mU/L; infatti, superati i 10 mU/L generalmente, ma non sempre, anche gli ormoni tiroidei circolanti si riducono (ipotiroidismo manifesto) ¹. Alcuni autori hanno proposto di distinguere l'IS con TSH lievemente aumentato (4-10 mU/L), che rappresenta la quasi totalità dei casi di IS, dall'IS con TSH marcatamente aumentato (> 10 mU/L) ¹. Questa distinzione è utile perché sintomi e complicanze dell'IS (dislipidemia, disfunzione endoteliale e cardiaca) peggiorano con l'aumentare dei livelli di TSH.

La prevalenza di IS nella popolazione generale è stimata tra il 4 e il 10% ², e aumenta con l'avanzare dell'età, anche perché aumenta parallelamente il setpoint del TSH, ovvero il livello di TSH che tende a essere mantenuto da un individuo nel corso della giornata ². Per tale motivo, un TSH compreso tra 4,0 e 7,0 mU/L in persone d'età > 80 anni non deve essere considerato automaticamente patologico ³. Inoltre, poiché i livelli sierici di TSH correlano positivamente con l'indice di massa corporea (BMI) e col grado di insulino-resistenza, valori di TSH $> 3,5$ mU/L sono di frequente riscontro in soggetti obesi sia adulti che in età pediatrica ⁴; in effetti negli obesi il calo ponderale può portare a una normalizzazione del TSH ⁴.

La causa più comune di IS è la tiroidite di Hashimoto (TH), che interessa circa il 10% delle donne e il 2% degli uomini, e che è rappresentata la patologia autoimmune più frequente. Non sempre la TH è accompagnata dalla positività degli autoanticorpi sierici antitiroidei (variante sierologicamente negativa) ⁵. Circa metà dei pazienti con TH hanno una ridotta funzionalità tiroidea ⁵. Nei pazienti con IS, la positività degli anticorpi anti tireoperossidasi (AbTPO), fa aumentare il rischio di progressione a ipotiroidismo manifesto al 4,3% per anno rispetto al 2,6% per anno nei pazienti con IS senza AbTPO ⁶. Altre cause di IS (transitorio) sono: la tiroidite su-

bacuta/silente/postpartum, la sospensione della terapia con L-T4 e l'uso di farmaci quali litio, interferone e amiodarone. In alcune di queste condizioni l'IS transitorio può diventare persistente¹.

Come si manifesta clinicamente/biochimicamente

Sintomi

Diversi studi hanno messo in evidenza come i pazienti con IS possano lamentare sfumatamente uno o più sintomi di ipotiroidismo, per esempio, cute secca, debolezza muscolare, astenia, intolleranza al freddo¹. Per questo motivo, sarebbe più opportuno l'uso della terminologia "ipotiroidismo iniziale" o "ipotiroidismo lieve". Tuttavia, è attualmente dibattuto se il trattamento con L-T4 migliori la sintomatologia da IS. Soltanto l'astenia sembra essere il sintomo più sensibile⁷. Inoltre, diversi studi hanno messo in evidenza come l'IS si associa a una riduzione della memoria e della fluidità verbale⁸, le quali sembra che migliorino dopo trattamento con L-T4 quasi esclusivamente nei pazienti di età < 65 anni, anche se le evidenze sono ancora deboli^{1,8}.

Sindrome metabolica

Elevati livelli sierici di TSH sono correlati a una maggiore incidenza di sindrome metabolica⁹ probabilmente per una down-regulation del trasportatore transmembrana del glucosio, per un'aumentata secrezione insulinica e per una ridotta clearance insulinica. Per tale motivo, negli individui con diabete mellito tipo 2, una variazione inspiegata del controllo glicemico può precedere l'esordio di un IS. In tali pazienti, è consigliato il dosaggio di TSH e di FT4¹⁰.

Dislipidemia

Non è ancora chiaro se la correlazione positiva fra TSH e lipidi sierici (colesterolo totale, colesterolo LDL e trigliceridi) sia influenzata dall'età e dal sesso. Infatti, l'impatto dell'IS sul profilo lipidico sembra essere più marcato nelle donne in età avanzata¹¹. Alcuni studi hanno mostrato che il trattamento sostitutivo con L-T4 riduce i livelli di colesterolo totale e colesterolo LDL significativamente (5-7%), in particolare quando il TSH è > 10 mU/L¹². A ogni modo, tale trattamento non sembra essere in grado di normalizzare del tutto il profilo lipidico.

Effetti cardiovascolari

L'IS è stato associato a irrigidimento arterioso, disfunzione endoteliale, disfunzione diastolica sinistra, malattia coronarica e insufficienza cardiaca¹³. Un'ampia metanalisi di 11 coorti prospettiche con un totale di 50.000 partecipanti, ha messo in evidenza che il rischio di eventi coronarici acuti era aumentato per valori di TSH > 10 mU/L, mentre il rischio di mortalità per eventi coronarici acuti era aumentato per valori di TSH > 7 mU/L¹⁴. In un recente studio longitudinale su pazienti d'età < 65 anni a rischio di malattia aterosclerotica cardiovascolare, gli autori hanno dimostrato che, la mortalità per tutte le cause era superiore nei

pazienti con TSH pari a 6,1-10 mU/L, oppure con TSH > 10,0 mU/L, se non trattati con L-T4¹⁵. Il trattamento sostitutivo con L-T4 nei pazienti con IS sembra ridurre il rischio cardiovascolare, attraverso una riduzione dei lipidi aterogeni¹⁶, un miglioramento della funzione endoteliale¹⁷ e una riduzione dello spessore medio-intimale¹⁸. Tuttavia, più recentemente alcuni autori hanno dimostrato con uno studio osservazionale che una riduzione pari al 50% degli eventi ischemici cardiaci si osservava soltanto trattando pazienti con TSH tra 5-10 mU/L e d'età compresa tra 40 e 70 anni, mentre non si osservava nei pazienti d'età > 70 anni¹⁹.

Indicazioni al trattamento sostitutivo con L-T4 (Fig. 1)

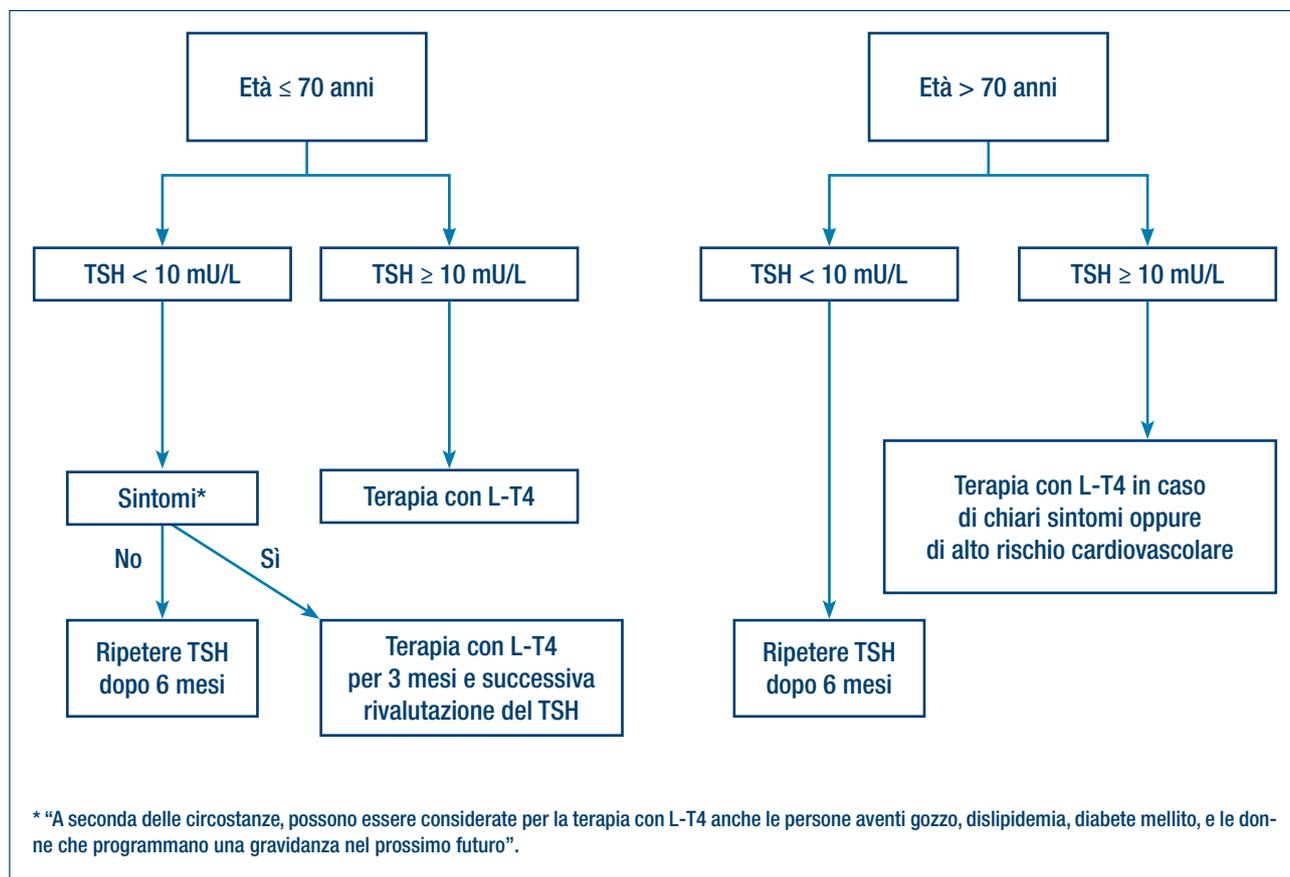
1. Pazienti d'età ≤ 65-70 anni con TSH > 10 mU/L indipendentemente dalla presenza di sintomi¹.
2. Pazienti ≤ 65-70 anni con TSH ≤ 10 mU/L in presenza di sintomi. In assenza di sintomatologia compatibile con IS, rivalutare la funzione tiroidea a 6 mesi¹.
3. Pazienti d'età > 70 anni soltanto in presenza di TSH > 10 mU/L e di chiari sintomi o di elevato rischio cardiovascolare. In caso contrario, rivalutare la funzione tiroidea a 6 mesi. In due studi, è stato messo in evidenza che un TSH lievemente aumentato può essere addirittura benefico > 80-85 anni²⁰.
4. Pazienti sottoposti a emitiroidectomia con IS persistente²¹.
5. Pazienti con IS associato a gozzo semplice o nodulare²².
6. Donne gravide con TSH > 2,5 mU/L nel primo trimestre, > 3,0 mU/L nel secondo trimestre e > 3,0 mU/L nel terzo trimestre²³.
7. Donne che programmano una gravidanza nel prossimo futuro, con TSH > 2,5 mU/L^{1,23}.

Non vi sono evidenze scientifiche che il trattamento con L-T4 favorisca il calo ponderale in pazienti obesi con IS lieve (TSH ≤ 10 mU/L). Inoltre, qualora si scelga di non trattare con L-T4, è necessario ricontrollare la funzione tiroidea e gli autoanticorpi antitiroidei dopo 8-12 settimane, e in caso di normalizzazione spontanea del TSH, non sono necessari ulteriori esami se in assenza sintomi, di anticorpi antitiroidei o di gozzo¹. Al contrario, qualora l'IS persista, la funzione tiroidea va rivalutata ogni 6 mesi per almeno 2 anni, e successivamente, annualmente²⁴.

La recentissima linea guida dell'*European Thyroid Journal*¹, più volte citata, rimarca, con forza, che la concentrazione degli Ab-TPO possono decrescere nel tempo, ma la ripetizione dei loro dosaggio non migliora il "monitoraggio" dei soggetti con IS.

Target da raggiungere

Nelle ultime linee guida dell'*European Thyroid Association*¹, è consigliata una dose iniziale di L-T4 pari a 50-100 µg/die, oppure 1,5 µg/kg/die. Generalmente, è più efficace iniziare con una dose piena di L-T4, eccetto nei pazienti con cardiopatia ischemica, nei quali è più sicuro iniziare con dosi basse (25 µg/die), e successivamente aumentare gradualmente (di 25 µg ogni 2-3 settimane). Negli anziani tale approccio è sicuro anche in as-

**Figura 1.**

Algoritmo diagnostico proposto per il trattamento dei pazienti con IS (da Pearce et al., 2013, mod.)¹.

senza di una cardiopatia concomitante¹. L'obiettivo del trattamento con L-T4 consiste nel raggiungere un valore sierico di TSH stabilmente nella metà inferiore del range di riferimento (0,4-2,5 mU/L)¹. Negli anziani (> 70-75 anni), è accettabile un range più ampio (1-5 mU/L).

Una volta intrapreso il trattamento sostitutivo con L-T4, è necessario ripetere il dosaggio del TSH 8-12 settimane dopo, e qualora il TSH rientri nel target, almeno una volta l'anno¹. Inoltre, nei pazienti con dislipidemia o sintomatologia riconducibile a IS, è necessario ricontrattare il profilo lipidico oppure rivalutare la sintomatologia 8-12 settimane dopo inizio della terapia con L-T4. Qualora i sintomi migliorino con tale trattamento, esso può essere proseguito a vita; qualora invece i sintomi non migliorino, oppure compaiano effetti collaterali, è necessario interrompere il trattamento con L-T4 dopo un periodo di 3-6 mesi¹. È importante evitare sia il sovra- sia il sotto-trattamento, dato che entrambi sono associati a un aumento degli eventi cardiovascolari e del rischio di fratture²⁵.

Conclusioni

Diversi autori hanno proposto di modificare il range di TSH in base all'età e al rischio cardiovascolare, al fine di individuare chi potrebbe beneficiare dal punto di vista cardiovascolare della

terapia con L-T4 e di evitare il sovra-trattamento con L-T4 negli anziani. Si attendono inoltre trial randomizzati che hanno come endpoint eventi cardiovascolari maggiori, in modo da potere valutare il ruolo della L-T4 nella prevenzione cardiovascolare nei pazienti con IS.

Bibliografia

- Pearce SH, Brabant G, Duntas LH, et al. 2013 ETA Guideline: management of subclinical hypothyroidism. *Eur Thyroid J* 2013;2:215-28.
- Hollowell JG, Staehling NW, Flanders WD, et al. Serum TSH, T(4), and thyroid antibodies in the United States population (1988 to 1994): National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:489-99.
- Bremner AP, Feddema P, Leedman PJ, et al. Age-related changes in thyroid function: a longitudinal study of a community-based cohort. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97:1554-62.
- Wolters B, Lass N, Reinehr T. TSH and free triiodothyronine concentrations are associated with weight loss in a lifestyle intervention and weight regain afterwards in obese children. *Eur J Endocrinol* 2013;168:323-9.
- Benvenega S, Trimarchi F. Changed presentation of Hashimoto's thyroiditis in North-Eastern Sicily and Calabria (Southern Italy) based on a 31-year experience. *Thyroid* 2008;18:429-41.

- ⁶ Huber G, Staub JJ, Meier C, et al. *Prospective study of the spontaneous course of subclinical hypothyroidism: prognostic value of thyrotropin, thyroid reserve, and thyroid antibodies.* J Clin Endocrinol Metab 2002;87:3221-6.
- ⁷ Joffe RT, Pearce EN, Hennessey JV, et al. *Subclinical hypothyroidism, mood, and cognition in older adults: a review.* Int J Geriatr Psychiatry 2013;28:111-8.
- ⁸ Parle J, Roberts L, Wilson S, et al. *A randomized controlled trial of the effect of thyroxine replacement on cognitive function in community-living elderly subjects with subclinical hypothyroidism: the Birmingham Elderly Thyroid study.* J Clin Endocrinol Metab 2010;95:3623-32.
- ⁹ Ruhla S, Weickert MO, Arafat AM, et al. *A high normal TSH is associated with the metabolic syndrome.* Clin Endocrinol (Oxf) 2010;72:696-701.
- ¹⁰ Iwen KA, Schröder E, Brabant G. *Thyroid hormones and the metabolic syndrome.* Eur Thyroid J 2013;2:83-92.
- ¹¹ Tognini S, Polini A, Pasqualetti G, et al. *Age and gender substantially influence the relationship between thyroid status and the lipoprotein profile: results from a large cross-sectional study.* Thyroid 2012;22:1096-103.
- ¹² Razvi S, Ingoe L, Keeka G, et al. *The beneficial effect of L-thyroxine on cardiovascular risk factors, endothelial function, and quality of life in subclinical hypothyroidism: randomized, crossover trial.* J Clin Endocrinol Metab 2007;92:1715-23.
- ¹³ Biondi B. *Mechanisms in endocrinology: heart failure and thyroid dysfunction.* Eur J Endocrinol 2012;167:609-18.
- ¹⁴ Rodondi N, den Elzen WP, Bauer DC, et al. *Subclinical hypothyroidism and the risk of coronary heart disease and mortality.* JAMA 2010;304:1365-74.
- ¹⁵ McQuade C, Skugor M, Brennan DM, et al. *Hypothyroidism and moderate subclinical hypothyroidism are associated with increased all-cause mortality independent of coronary heart disease risk factors: a PreCIS database study.* Thyroid 2011;21:837-43.
- ¹⁶ Serter R, Demirbas B, Korukluoglu B, et al. *The effect of L-thyroxine replacement therapy on lipid based cardiovascular risk in subclinical hypothyroidism.* J Endocrinol Invest 2004;27:897-903.
- ¹⁷ Taddei S, Caraccio N, Virdis A, et al. *Impaired endothelium-dependent vasodilatation in subclinical hypothyroidism: beneficial effect of levothyroxine therapy.* J Clin Endocrinol Metab 2003;88:3731-7.
- ¹⁸ Dardano A, Monzani F. *Thyroid function and carotid artery intima-media thickness.* Circ J 2007;71:993.
- ¹⁹ Razvi S, Weaver JU, Butler TJ, et al. *Levothyroxine treatment of subclinical hypothyroidism, fatal and nonfatal cardiovascular events and mortality.* Arch Intern Med 2012;172:811-8.
- ²⁰ Rozing MP, Houwing-Duistermaat JJ, Slagboom PE, et al. *Familial longevity is associated with decreased thyroid function.* J Clin Endocrinol Metab 2010;95:4979-84.
- ²¹ Verloop H, Louwerens M, Schoones JW, et al. *Risk of hypothyroidism following hemithyroidectomy: systematic review and meta-analysis of prognostic studies.* J Clin Endocrinol Metab 2012;97:2243-55.
- ²² Monzani A, Prodam F, Rapa A, et al. *Endocrine disorders in childhood and adolescence. Natural history of subclinical hypothyroidism in children and adolescents and potential effects of replacement therapy: a review.* Eur J Endocrinol 2012;168:R1-11.
- ²³ Stagnaro-Green A, Abalovich M, Alexander E, et al. *Guidelines of the American Thyroid Association for the diagnosis and management of thyroid disease during pregnancy and postpartum.* Thyroid 2011;21:1081-125.
- ²⁴ Surks MI, Hollowell JG. *Age-specific distribution of serum thyrotropin and antithyroid antibodies in the US population: implications for the prevalence of subclinical hypothyroidism.* J Clin Endocrinol Metab 2007;92:4575-82.
- ²⁵ Flynn RW, Bonellie SR, Jung RT, et al. *Serum thyroid-stimulating hormone concentration and morbidity from cardiovascular disease and fractures in patients on long-term thyroxine therapy.* J Clin Endocrinol Metab 2010;95:186-93.

Sezione di autovalutazione

1. La prevalenza di IS nella popolazione generale è:

- a. 4-10%
- b. 0,5-1%
- c. 0,8-1%
- d. 25-30%

2. L'IS si associa a:

- a. Riduzione del rischio cardiovascolare e aumento del colesterolo totale
- b. Riduzione del rischio cardiovascolare e aumento del colesterolo HDL
- c. Aumento del rischio cardiovascolare e aumento del colesterolo totale
- d. Riduzione del rischio cardiovascolare e riduzione dei trigliceridi

3. Nei pazienti con IS e di età > 70 anni:

- a. Non è mai indicato il trattamento sostitutivo con L-T4
- b. È indicato in presenza di livelli sierici di TSH > 10 mU/L e di chiari sintomi clinici
- c. È indicato in presenza di livelli sierici di TSH > 2,5 mU/L
- d. Non è indicato in caso di pregresso infarto miocardico acuto

4. Nelle donne in gravidanza il trattamento sostitutivo con L-T4:

- a. Non è indicato se TSH > 4,0 mU/L nel secondo trimestre
- b. Non è indicato se TSH > 4,0 mU/L nel primo trimestre
- c. È indicato se TSH > 1,5 mU/L nel primo trimestre
- d. È indicato se TSH > 3,0 mU/L nel secondo trimestre

PACINI
EDITORE
MEDICINA

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



Gli standard di cura terzo step: incretina + metformina

Riassunto

Il farmaco di prima scelta nel trattamento del diabete mellito tipo 2 è la metformina, a eccezione dei casi in cui sia controindicata o non tollerata. Quando la terapia con metformina non è efficace nel raggiungere e mantenere gli obiettivi glicemici personalizzati, occorre aggiungere tempestivamente un secondo farmaco, scelto tra le tante opzioni oggi disponibili, sulla base dei possibili rischi/benefici e delle caratteristiche del singolo paziente. In questo articolo viene discussa l'opportunità di associare alla terapia con metformina uno dei farmaci dell'asse delle incretine.

Le incretine sono sostanze ormonali peptidiche prodotte dal tratto gastrointestinale in seguito all'ingestione degli alimenti, che regolano l'omeostasi glicidica in risposta al pasto. Nei soggetti con diabete mellito tipo 2 la risposta incretinica è inadeguata. La terapia con farmaci dell'asse delle incretine, analoghi recettoriali del GLP-1 e inibitori degli enzimi DPP-4, corregge molti dei difetti patogenetici tipici del diabete tipo 2, potenziando la secrezione insulinica post-prandiale e riducendo la concentrazione di glucagone; gli analoghi recettoriali del GLP-1, inoltre, rallentano lo svuotamento gastrico e riducono l'appetito e il peso corporeo.

La terapia con incretine ha una buona efficacia ipoglicemizzante, è in genere ben tollerata ed è caratterizzata da un basso rischio di ipoglicemia. Potrebbe inoltre avere degli effetti benefici sulla funzione e sulla massa beta cellulare. Altro punto di forza di questa classe di farmaci è rappresentato dal loro potenziale beneficio sul rischio cardiovascolare, a dispetto di un costo elevato.

Introduzione

Il diabete mellito tipo 2 (DMT2) è gravato da complicanze croniche micro- e macronagiopatiche che hanno un forte impatto sulla qualità di vita dei pazienti.

Gli Standard Italiani per la Cura del Diabete Mellito SID-AMD 2014, raccomandano di perseguire, sin dalla diagnosi di diabete, uno stretto controllo glicemico, proprio al fine di ridurre il rischio d'insorgenza e progressione delle complicanze cardiovascolari (CVD) e microangiopatiche¹. A tale scopo, quando l'intervento sullo stile di vita non risulta efficace nel garantire un controllo glicemico ai valori desiderati, occorre iniziare tempestivamente un trattamento farmacologico. Il farmaco di prima scelta nel trattamento del DMT2 è rappresentato dalla metformina, a eccezione dei casi in cui essa sia controindicata o non tollerata.

La metformina esercita la sua azione insulino-sensibilizzante inibendo la gluconeogenesi epatica e aumentando l'utilizzazione periferica di glucosio, in particolare da parte del muscolo. Le principali linee guida nazionali e internazionali^{1,2} sono concordi nell'indicarla come farmaco di prima scelta nel DMT2, in considerazione della sua efficacia in monoterapia, del basso costo e del favorevole profilo di rischio³. In monoterapia la metformina riduce i livelli di HbA_{1c} di circa l'1-1,5%⁴ con un rischio di ipoglicemia quasi assente. Vantaggi aggiuntivi sono rappresentati dall'effetto positivo sul peso corporeo e sul metabolismo lipidico^{3,5}. Numerose evidenze suggeriscono, inoltre, un effetto protettivo della molecola nei confronti di eventi CVD e del rischio di sviluppo di alcune neoplasie⁶.

La terapia con metformina è in genere ben tollerata, fatta eccezione per modesti disturbi gastrointestinali, quali diarrea e nausea. L'evento avverso più temibile, l'acidosi lattica è di

**Annalisa Giandalia
Elisabetta L. Romeo
Rosalia Zingale
Umberto Alecci¹
Giuseppina T. Russo**

Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Università di Messina; ¹ Medico di Medicina Generale, Componente Commissione Regionale per il Prontuario Terapeutico Ospedaliero/Territoriale della Regione Sicilia (PTORS)

PAROLE CHIAVE

Diabete • Incretine • Ipoglicemia

CORRISPONDENZA

UMBERTO ALECCI
umalecci@gmail.com

fatto raro e si manifesta solo in presenza di insufficienza renale severa, insufficienza cardiaca congestizia, insufficienza epatica e abuso cronico di alcool ⁷, che costituiscono controindicazioni all'utilizzo del farmaco.

Le evidenze scientifiche e la pratica clinica ci insegnano che nella maggior parte dei pazienti con DMT2, si presenta la necessità di intensificare la terapia farmacologica per mantenere nel tempo il compenso glicemico. Ogni farmaco in monoterapia è destinato a fallire in tempi brevi ⁸, poiché la secrezione insulinica, già ridotta del 50% al momento della diagnosi, decresce ulteriormente e inesorabilmente negli anni successivi, indipendentemente dalla terapia utilizzata.

Quando il trattamento con metformina non garantisce il mantenimento degli obiettivi terapeutici individualizzati, gli *Standard di Cura del Diabete Mellito SID-AMD* raccomandano di aggiungere un secondo farmaco, selezionato in accordo col profilo di rischio e beneficio ¹.

I farmaci ipoglicemizzanti oggi disponibili [pioglitazone, sulfaniluree, repaglinide, inibitori del DPP-4 (dipeptidil peptidasi-4), agonisti del recettore del GLP-1 (*glucagon-like peptide-1*) e inibitori del SGLT-2 (*sodium-glucose cotransporter 2*)] hanno una simile efficacia nel ridurre i livelli di HbA_{1c}; la scelta del clinico dovrà quindi tenere conto delle esigenze del singolo soggetto, della sua condizione fisiopatologica e delle caratteristiche cliniche, quali durata della malattia, aspettativa di vita, eventuali comorbidità, presenza di complicanze croniche.

Idealmente, il trattamento farmacologico del DMT2 dovrebbe avere una prolungata efficacia, un effetto non svantaggioso sul peso corporeo, un basso impatto sul rischio di ipoglicemie e un favorevole profilo sui fattori di rischio cardiovascolare. La terapia con farmaci dell'asse delle incretine risponde a molte di queste esigenze.

I farmaci dell'asse delle incretine

Il concetto di "incretine" è nato dalla vecchia osservazione che il glucosio somministrato per via orale provoca una risposta insulinemica nettamente superiore rispetto a quella osservata dopo somministrazione endovenosa di un uguale carico di glucosio: tale "effetto incretinico" è responsabile, nei soggetti non diabetici, di più del 50% della secrezione insulinica totale in risposta al pasto ^{9 10}. Con il termine "incretina" ci si riferisce a due sostanze ormonali peptidiche, prodotte dal tratto gastrointestinale, in risposta all'ingestione degli alimenti: il GIP (*glucose-dependent insulinotropic polypeptide*) e il GLP-1.

Il GIP è un peptide prodotto dalle cellule K di duodeno e digiuno in risposta all'ingestione di carboidrati e lipidi. Interagendo con un suo specifico recettore, il GIP inibisce la secrezione acida gastrica e stimola la secrezione pancreatica di insulina.

Il GLP-1 è un peptide prodotto dalle cellule neuroendocrine L dell'intestino tenue distale e del colon, pochi minuti dopo l'assunzione di un pasto ^{9 10}. Il GLP-1 si lega a recettori specifici presenti nelle isole pancreatiche, nel tessuto nervoso e in altre sedi, stimolando in maniera glucosio-dipendente la secrezione insulinica e inibendo la secrezione di glucagone; riduce, inoltre,

la produzione epatica di glucosio, rallenta lo svuotamento gastrico e riduce l'appetito, legandosi ai recettori presenti nel centro della fame a livello ipotalamico ¹¹.

Il GLP-1 e il GIP vengono rapidamente degradati dall'enzima DPP-4, un'aminopeptidasi di membrana ampiamente espressa in molti tessuti.

È ormai ampiamente documentato che i soggetti affetti da DMT2 presentano una notevole compromissione dell'asse entero-insulare, che si traduce in una ridotta secrezione di GLP-1 in risposta al pasto e in un aumento paradossale della secrezione pancreatica di glucagone, che contribuisce all'iperglicemia postprandiale, attraverso l'aumentata sintesi epatica di glucosio ¹².

Queste osservazioni, da una parte, hanno contribuito a migliorare la nostra attuale conoscenza e interpretazione della complessa fisiopatologia del DMT2, dall'altra hanno aperto la strada a un approccio terapeutico di tipo patogenetico, che miri cioè a correggere alla radice o almeno compensare le alterazioni patogenetiche che sono alla base dell'iperglicemia. Sebbene non esistano ancora sufficienti evidenze che tale approccio sia più efficace o indicato, certamente l'uso di farmaci che agiscano sull'asse delle incretine in *add on* alla metformina appare razionale.

Per superare il limite all'uso clinico del GLP-1 "nativo", rappresentato dalla breve emivita (< 2 minuti dopo somministrazione per via endovenosa), dovuta all'azione della proteasi DPP-4 ¹³, sono state intraprese due strategie farmacologiche: l'uso di molecole con analogia strutturale al GLP-1 nativo, ma resistenti alla degradazione enzimatica (analoghi recettoriali del GLP-1) e farmaci inibitori della DPP-4, che prolungano l'emivita del GLP-1 nativo (gliptine).

I due approcci conducono a risultati clinici differenti (Tab. I): con gli analoghi del GLP-1 si ottiene, infatti, una stimolazione sovralfisiologica del recettore del GLP-1, senza intervenire sul GIP; al contrario, gli inibitori della DPP-4 determinano un incremento moderato dei livelli circolanti sia di GLP-1 sia di GIP, più evidenti nelle fasi post-prandiali, sfruttando la secrezione endogena di questi ormoni. Inoltre, mentre gli analoghi del GLP-1 sono peptidi di discrete dimensioni, che necessitano di somministrazione per via parenterale (sottocutanea), gli inibitori della DPP-4 sono molecole di dimensioni assai minori, adatte alla somministrazione per via orale. Altre differenze sono rappresentate dal diverso profilo di tollerabilità (gli analoghi del GLP-1 inducono in maniera dose-dipendente nausea e vomito, che non si osservano con gli inibitori della DPP-4) e dal diverso effetto sul peso corporeo (ridotto in maniera considerevole dal trattamento con analoghi del GLP-1 e non modificato dagli inibitori della DPP-4). Il rischio di ipoglicemia è basso per entrambi i trattamenti. Agli agonisti recettoriali del GLP-1, quando impiegati in monosomministrazione, viene anche attribuita una riduzione dei valori di HbA_{1c} moderatamente maggiore (0,4-1,7% vs. 0,6-1,0%). Tenere a mente queste differenze può essere di aiuto nella scelta terapeutica.

Gli agonisti del recettore del GLP-1

Gli agonisti recettoriali del GLP-1 (GLP-1 RA) mostrano effetti benefici sul controllo dell'iperglicemia e stimolano la secrezione

Tabella I. Principali differenze osservate tra farmaci analoghi del GLP-1 e inibitori della DPP-4 (da Verspohl et al., 2009, mod.)⁹.

PROPRIETÀ/AZIONI	ANALOGHI DEL GLP-1	INIBITORI DELLA DPP-4
Via di somministrazione	Sottocutanea	Orale
Livelli di GLP-1	Farmacologici	Fisiologici
Bersaglio	Unico: recettore del GLP-1	Multipli: GLP-1, GIP, altri ormoni gastrointestinali, citochine, neuropeptidi, chemochine
Secrezione insulinica	Stimolata	Stimolata
Secrezione di glucagone	Inibita	Inibita
Svuotamento gastrico	Rallentato	Nessuno/scarso effetto
Peso corporeo	Diminuito	Neutrale
Appetito	Ridotto	Scarsamente influenzato
Riduzione HbA _{1c}	0,4-1,7%	0,6-1,0%
Rischio ipoglicemia	Ridotto	Raramente influenzato
Disturbi gastrointestinali	Nausea e vomito	Assenti

insulinica in maniera glucosio-dipendente, senza quindi causare gravi ipoglicemie. Rallentano, inoltre, lo svuotamento gastrico, con conseguente riduzione del picco glicemico post-prandiale.

Oggi in Italia esistono in commercio quattro farmaci capaci di interagire con il recettore del GLP-1, che si dividono, in base alla durata di azione, in *short-acting* e *long-acting*: exenatide (*short-acting*), liraglutide (*long-acting*), lixisenatide (*short-acting*) ed exenatide ER (*long-acting*).

Liraglutide e lixisenatide sono farmaci a somministrazione unica giornaliera; exenatide si presta a un regime posologico di due somministrazioni giornaliere. È stata approvata di recente una formulazione di exenatide a lunga durata d'azione, exenatide ER (*extended release*), che ne permette la somministrazione una volta a settimana.

Una recente meta-analisi ha dimostrato che gli agonisti long acting riducono in maniera più efficace i livelli di HbA_{1c} e di glicemia a digiuno, rispetto agli *short acting* (e anche alle gliptine); questi ultimi sono tuttavia, maggiormente efficaci nel ridurre le escursioni glicemiche post-prandiali¹⁴. La spiegazione di queste differenze sta nel meccanismo d'azione, che nel caso degli agonisti *long-acting* è specificamente dedicato a correggere il rapporto glucagone-insulina e nel caso degli *short-acting* è decisamente dedicato al rallentamento dello svuotamento gastrico (Tab. I). Anche queste differenti caratteristiche possono rappresentare principi utili nella scelta del farmaco adatto al singolo paziente.

Le gliptine

Le gliptine sono molecole che incrementano l'emivita delle incretine inibendo l'attività della DPP-4, enzima responsabile della loro rapida degradazione. L'attività della DPP-4 risulta aumentata nei soggetti con DMT2, rispetto ai controlli, e i topi "DPP-4 knockout" risultano resistenti all'obesità indotta da una dieta ricca in grassi e all'insulino-resistenza^{10 12 15}.

Attualmente in Italia esistono in commercio cinque differenti molecole: sitagliptin, vildagliptin, saxagliptin, linagliptin, aloglitin. Tutte le

gliptine sono somministrate per via orale, in monosomministrazione giornaliera, fatta eccezione per vildagliptin, che necessita di una doppia somministrazione giornaliera; nonostante presentino una certa eterogeneità strutturale, possiedono un comune meccanismo d'azione e un profilo di efficacia e sicurezza paragonabile^{9 16}. Le gliptine non agiscono esclusivamente sulla via del GLP-1, ma incrementano anche i livelli di GIP, di altri ormoni peptidici coinvolti nell'omeostasi metabolica e di alcune citochine (Tab. I); hanno un effetto neutrale sul peso e non presentano effetti di rilievo sullo svuotamento gastrico^{9 14 17}.

Effetti dei farmaci dell'asse delle incretine sul compenso glico-metabolico

Il trattamento con farmaci dell'asse delle incretine determina una significativa riduzione dei livelli di HbA_{1c} e della glicemia a digiuno^{9 18}.

La riduzione dei livelli di HbA_{1c} osservata con gli agonisti recettoriali del GLP-1 è di 0,9-1,1% in monoterapia, di 1,0-1,2% quando aggiunti a metformina; per le gliptine è di 0,6-1,0% in monoterapia, 0,7-0,8% quando aggiunte a metformina^{1 9 14 16 18}.

L'efficacia sulla glicemia post-prandiale è differente tra le varie molecole, come già discusso in precedenza¹⁴.

Al contrario di molti farmaci ipoglicemizzanti, il cui uso è gravato da un elevato rischio di ipoglicemia, che può avere un forte impatto sulla qualità di vita dei pazienti e sul rischio CVD, i farmaci dell'asse delle incretine offrono il vantaggio di stimolare il rilascio di insulina e inibire la secrezione del glucagone in maniera glucosio-dipendente, quindi con basso rischio di ipoglicemia^{17 18}.

I loro effetti sono evidenti anche in soggetti con lunga durata di malattia, trattati con diversi farmaci o addirittura in terapia insulinica. Inoltre il miglioramento del compenso metabolico sembra mantenersi nel tempo, suggerendo l'efficacia di questa classe di farmaci anche a lungo termine^{19 20}.

Tabella II. Terapia con farmaci dell'asse delle incretine nel DMT2 con insufficienza renale cronica (da Meier, 2012, mod.)⁴⁹.

	GLP-1 SHORT ACTING	GLP-1 LONG ACTING
Farmaci	Exenatide, lixisenatide	Liraglutide, exenatide LAR
Emivita	2-5 ore	12 ore-diversi giorni
HbA _{1c}	-0,4-0,9	-1,2-1,6
Glicemia a digiuno	Modesta riduzione	Forte riduzione
Glicemia post-prandiale	Forte riduzione	Modesta riduzione
Secrezione insulinica a digiuno	Modesta stimolazione	Forte stimolazione
Secrezione di glucagone	Riduzione	Riduzione
Svuotamento gastrico	Rallentamento	Nessun effetto
Pressione arteriosa	Riduzione	Riduzione
Frequenza cardiaca	Nessun effetto	Moderato incremento
Riduzione peso corporeo	1-5 kg	2-5 kg
Induzione nausea	20-50% attenuazione progressiva	20-40% attenuazione veloce

Effetti dei farmaci dell'asse delle incretine sul peso corporeo

A differenza di molti farmaci tradizionalmente usati per la terapia del DMT2, la terapia con farmaci dell'asse delle incretine ha un impatto positivo sul peso corporeo^{9 18 21}: in particolare, mentre le gliptine hanno in genere un effetto neutro, il trattamento con GLP-1 RA può determinare un significativo calo ponderale.

Tale aspetto risulta di grande interesse, se si considera che i soggetti con DMT2 sono affetti da sovrappeso /obesità nel 79-85% dei casi.

L'effetto favorevole sul peso corporeo sembra essere maggiore nei soggetti con BMI più elevato e attribuibile in larga parte alla perdita di massa grassa, con una riduzione del grasso viscerale più consistente rispetto a quella di grasso sottocutaneo²¹.

Poiché il calo ponderale si realizza in maniera pressoché identica sia nei soggetti che lamentano gli effetti collaterali gastrointestinali dei GLP-1 RA, sia in quelli che non li lamentano, esso non può essere ricondotto solo alla sensazione di nausea^{21 22}. I meccanismi che ne sono alla base sono connessi in larga parte a un effetto centrale sulla regolazione dell'equilibrio fame/sazietà. Occorre sottolineare, infine, che la perdita di peso non può essere considerata il meccanismo attraverso il quale i GLP-1 RA svolgono il loro effetto ipoglicemizzante: la riduzione della HbA_{1c} appare, infatti, della stessa entità sia nei soggetti che perdono peso, sia in quelli in cui non si verifica un importante calo ponderale^{20 22}.

Da quanto fin qui esposto, appare evidente il rationale di aggiungere un farmaco dell'asse delle incretine alla metformina; infatti, poiché le due classi farmacologiche possiedono meccanismi d'azione indipendenti ma complementari²³ (Tab. III), la loro associazione sembra migliorare il profilo glicemico in maniera più efficace rispetto alle due molecole utilizzate separatamente, senza incrementare il rischio di ipoglicemia l'incidenza di effetti gastrointestinali tipici della metformina^{14 24}; questo effetto "additivo" potrebbe estendersi anche al peso corporeo e rischio CVD.

Effetti dei farmaci dell'asse delle incretine sui fattori di rischio cardiovascolare

È noto che il DMT2 si associa a un elevato rischio di patologie cardiovascolari, che rappresentano la principale causa di morbilità e mortalità dei soggetti diabetici. Questo eccesso di rischio non è riconducibile solo all'iperglicemia e alle oscillazioni della glicemia a digiuno e postprandiale²⁵, ma anche ad altri ben caratterizzati fattori di rischio, quali età, familiarità, obesità, ipertensione arteriosa e dislipidemia.

Diversi dati pre-clinici e clinici suggeriscono che l'utilizzo dei farmaci dell'asse delle incretine si associa a un potenziale beneficio cardiovascolare^{22 26}, mediato in parte dagli effetti "extraglicemici" che essi sembrano fornire.

Tra questi, l'effetto sui livelli di pressione arteriosa è di notevole interesse clinico, poiché l'ipertensione arteriosa si riscontra nel 70% dei pazienti con DMT2 e può accelerare i processi di aterosclerosi vascolare indotti dal diabete; il rischio di eventi CVD nei soggetti diabetici aumenta in modo "continuo", parallelamente all'aumento dei valori di pressione sistolica, con un incremento stimato del rischio CVD dell'11% corrispondente a un aumento di 10 mmHg dei valori di pressione sistolica²⁷.

I farmaci dell'asse delle incretine hanno dimostrato un effetto positivo sui livelli di pressione arteriosa (soprattutto sistolica: -2 - 6 mmHg), più evidente per i GLP-1 RA che per le gliptine²⁸. La riduzione dei valori pressori avviene precocemente in corso di trattamento (2-4 settimane), e appare quindi indipendente dal calo ponderale, in quanto si realizza prima di quest'ultimo^{22 28}. Essa è legata in parte all'aumento della natriuresi, in parte ad azioni indipendenti dalla funzione renale, quali la vasodilatazione periferica endotelio-mediata. Occorre tenere a mente che la terapia con GLP-1 RA può determinare un modesto incremento (+2-4 battiti/min) della frequenza cardiaca^{28 29}.

Tabella III. Bersagli terapeutici di metformina, incretine e metformina + incretine (da Del Prato et al., 2013, mod.)²³.

	METFORMINA	INCRETINE	METFORMINA + INCRETINE
Alterata secrezione insulinica	▲	●	▲●
Inappropriata secrezione di glucagone		●	●
Aumentata produzione epatica di glucosio	▲	●	▲●
Ridotto GLP-1	▲	●	▲●
Alterato metabolismo degli adipociti	▲		▲

L'utilizzo dei GLP-1 RA si associa, inoltre, alla riduzione dei livelli plasmatici a digiuno di colesterolo, acidi grassi liberi e trigliceridi²⁹; esso sembra anche avere un effetto vantaggioso sui livelli di colesterolo LDL e HDL, anche se le evidenze non sono univoche. Le gliptine sembrano, invece, influenzare maggiormente i livelli postprandiali di lipidi, in particolare acidi grassi liberi, ApoB-48 e trigliceridi²⁹.

Gli effetti cardioprotettivi dei farmaci di questa classe sono attualmente oggetto di specifici studi d'intervento volti a valutare gli end-point CVD.

Nello studio SAVOR-TIMI 53 (*Saxagliptin Assessment of Vascular Outcomes Recorded in Patients with Diabetes Mellitus -Thrombolysis in Myocardial Infarction*) condotto su più di 16.000 soggetti con DMT2 a elevato rischio CVD, il trattamento con saxagliptin non ha modificato il rischio di eventi CVD maggiori, ma si associava a un incremento minimo, ma statisticamente significativo, del tasso di ospedalizzazione per scompenso cardiaco³⁰. Questo dato deve essere opportunamente approfondito e valutato.

Effetti dei farmaci dell'asse delle incretine sulla funzione β -cellulare

Diverse evidenze sperimentali e cliniche suggeriscono un potenziale effetto di preservazione della funzione β -cellulare della terapia con farmaci dell'asse delle incretine³¹⁻³³.

Studi su modelli sperimentali hanno dimostrato la capacità di questi farmaci di stimolare la proliferazione e la differenziazione delle β -cellule pancreatiche e di inibire l'apoptosi³¹⁻³³. In modelli animali di diabete questi farmaci hanno dimostrato la capacità di aumentare la massa cellulare pancreatica e normalizzare il rapporto tra α - e β -cellule³⁴. Anche gli studi clinici condotti sulle gliptine dimostrano un miglioramento degli indici di funzione β -cellulare, come l'HOMA-B e il rapporto proinsulina/insulina³⁵. Risultati simili sono stati ottenuti con i GLP-1 RA³².

È probabile che utilizzare precocemente questi farmaci consenta di sfruttare al meglio le loro potenzialità di protezione della massa β -cellulare. Vanno, inoltre, chiariti gli effetti ottenibili utilizzando questa classe farmacologica in associazione alla metformina. In una recente meta-analisi la metformina ha dimostrato di essere più efficace sulla preservazione della funzione β -cellulare rispetto a pioglitazone e sitagliptin, mentre l'associazione metformina-sitagliptin lo era più delle altre associazioni³⁶.

Uso dei farmaci dell'asse delle incretine nell'insufficienza renale

L'insufficienza renale è una condizione morbosa molto frequente nel DMT2.

L'utilizzo clinico dei GLP-1 RA non è indicato in caso di insufficienza renale moderata [VFG (velocità di filtrazione glomerulare) < 60 ml/min]; gli inibitori della DPP-4 possono essere utilizzati in pazienti con insufficienza renale anche grave (fino a 30 ml/min) con opportune cautele¹: in caso di alterazione moderata/severa della funzionalità renale, è necessario ridurre il loro dosaggio, a eccezione di linagliptin (Tab. IV). Tale gliptina viene, infatti, principalmente eliminata per via biliare (circa il 90%), e può quindi essere utilizzata senza adeguamento della dose in tutti i gradi di alterazione della funzionalità renale.

È interessante osservare che il recettore del GLP-1 è espresso anche sulle cellule tubulari prossimali, dove l'incrètina influenza la diuresi, l'escrezione di sodio, cloro, calcio e ioni idrogeno.

Alcune evidenze suggeriscono, infatti, un potenziale ruolo protettivo di questa classe di farmaci nei confronti dell'insorgenza e della progressione della nefropatia diabetica, con meccanismi complessi che coinvolgono lo stress ossidativo e i processi infiammatori a livello glomerulare³⁷.

Profilo di sicurezza

I farmaci dell'asse delle incretine sono in genere ben tollerati.

Le reazioni avverse più comunemente osservate sono nausea, vomito e diarrea, la cui entità generalmente diminuisce nel tempo^{38,39}. La nausea, che rappresenta l'evento più comune dei GLP-1 RA, non si osserva con le gliptine. Queste ultime sono gravate dal rischio di reazioni cutanee e di alterazioni della risposta immunitaria e dei processi di cicatrizzazione: sebbene tutte le gliptine mostrino, infatti, un'elevata selettività nei confronti dell'enzima DPP-4, il loro utilizzo può influenzare gli altri enzimi della stessa famiglia, DPP-8 e DPP-9, responsabili dell'attivazione delle cellule T⁴⁰.

Oggetto di vivace dibattito è stata, infine, l'osservazione di reazioni avverse gravi in soggetti in terapia incretinica, in particolare di pancreatite acuta e neoplasie del pancreas⁴¹.

Poiché il DMT2 si associa di per sé a un incremento del rischio di pancreatite acuta e di alcune neoplasie^{42,43}, sono necessari studi clinici di ampie dimensioni per verificare se questa classe di farmaci possa davvero influenzare direttamente questo rischio. In una recente metanalisi l'uso delle gliptine è risultato associato a

Tabella IV. Terapia con farmaci dell'asse delle incretine nel DMT2 con insufficienza renale cronica (da SID-AMD, 2014) ¹.

	INSUFFICIENZA RENALE LIEVE (VFG = 60-89 ml/min)	INSUFFICIENZA RENALE MODERATA (VFG = 30-59 ml/min)	INSUFFICIENZA RENALE GRAVE (VFG = 15-29 ml/min)	DIALISI O VFG < 15 ml/min
Sitagliptin	Dose normale	50 mg uid	25 mg uid	25 mg uid
Vildagliptin	Dose normale	50 mg uid	50 mg uid	50 mg uid
Saxagliptin	Dose normale	2.5 mg uid	2,5 mg uid	no
Linagliptin	Dose normale	Dose normale	Dose normale	Dose normale
Exenatide	Da titolare*	cautela	no	no
Liraglutide	Da titolare*	no	no	no
Lixisenatide	Da titolare*	cautela	no	no

* Con la dizione "da titolare" si intende che la dose deve essere titolata sulla base della efficacia/tollerabilità sul singolo paziente.

una riduzione del rischio di eventi CVD maggiori, rispetto al placebo e ad altri trattamenti ipoglicemizzanti, mentre il rischio di neoplasie (considerato complessivamente) e di pancreatiti è risultato simile a quello associato ai farmaci di confronto ⁴⁴. Risultati rassicuranti vengono anche dal già citato studio SAVOR TIMI ³⁰.

Recentemente sono stati pubblicati i dati relativi ai primi anni di monitoraggio dell'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA): i dati sono relativi a 75.283 pazienti iscritti nel registro AIFA, trattati con exenatide, sitagliptin e vildagliptin e dal febbraio 2008 all'agosto 2010. La terapia con questi farmaci si è confermata efficace, ben tollerata e sicura. In particolare, l'incidenza di pancreatite è stata molto bassa (solo 12 casi in 30 mesi), addirittura inferiore a quella attesa per i soggetti con diabete ⁴⁶.

Conclusioni e prospettive sicure

La principale sfida della terapia del diabete è oggi rappresentata dall'individuazione di un trattamento personalizzato, che sia efficace e che mantenga la sua efficacia nel tempo, senza tuttavia aumentare il rischio di episodi ipoglicemici e senza causare un significativo incremento ponderale. I farmaci dell'asse delle incretine sembrano rispondere a molte di queste esigenze.

In generale, i vantaggi correlati all'impiego di questi farmaci sono il miglioramento del controllo glicemico, un effetto positivo o neutrale sul peso corporeo e il basso rischio di ipoglicemia ^{39 40 46}. Altro punto di forza di questa classe è rappresentato dal loro potenziale beneficio sul rischio CVD e sulla funzione β -cellulare ^{22 26 32 35}.

Stanno inoltre emergendo numerose evidenze sperimentali di benefici su altri organi e tessuti, largamente indipendente dall'effetto sul compenso glicemico. Tra questi, di grande interesse appare l'effetto che questa classe farmacologica sembra avere sulla memoria e su altri processi cognitivi, che suggerisce un potenziale ruolo di modulazione del rischio di declino cognitivo e di patologie neurodegenerative invalidanti, quali la demenza e il Morbo di Parkinson, che sembra essere particolarmente elevato nei soggetti diabetici ^{46 47}. Sembra interessante anche il potenziale ruolo protettivo di questi farmaci nei confronti delle fratture ossee, particolarmente frequenti nei soggetti con DMT2 ⁴⁸.

Tali farmaci potrebbero, pertanto, rappresentare una risposta a molte delle problematiche che emergono nel corso del trattamento del diabete, anche se il loro costo elevato sembra oggi costituire un limite di tale approccio farmacologico.

Nella pratica clinica anche la complessa normativa sulla prescrivibilità può rappresentare un limite all'utilizzo di questi farmaci: a tal proposito, le società scientifiche AMD (Associazione Medici Diabetologi) e SID (Società Italiana di Diabetologia) hanno recentemente emanato un documento congiunto per chiedere la semplificazione della prescrivibilità e promuovere l'appropriatezza prescrittiva mediante linee guida condivise (Position statement AMD-SID sulla terapia incretinica).

È indispensabile, infine, continuare a monitorare attentamente l'impiego di questa classe di farmaci nella pratica clinica, al fine di arricchire le conoscenze sul profilo di tollerabilità a lungo termine.

Bibliografia

- SID-AMD. *Standard Italiani per la Cura del Diabete Mellito 2014*. Nuova edizione 2014: http://www.aemmedi.it/pages/linee-guida_e_raccomandazioni/.
- Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, et al.; American Diabetes Association (ADA); European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach. Position Statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD)*. *Diabetes Care* 2012;35:1364-79.
- Hundal RS, Krssak M, Dufour S, et al. *Mechanisms by which metformin reduces glucose production in type 2 diabetes*. *Diabetes* 2000;49:2063-9.
- UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34)*. *Lancet* 1998;352:854-65.
- Wu MS, Jonston P, Sheu WHH, et al. *Effects of metformin on carbohydrate and lipoprotein metabolism in NIDDM patients*. *Diabetes Care* 1990;13:1-8.
- Pernicova I, Korbonits M. *Metformin-mode of action and clinical implications for diabetes and cancer*. *Nat Rev Endocrinol* 2014;10:143-56.
- Salpeter S, Greyber E, Pasternak G, et al. *Risk of fatal and nonfa-*

- tal lactic acidosis with metformin use in type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Rev* CD002967.
- 8 Turner RC, Cull CA, Frighi V, et al. *Glycemic control with diet, sulfonylurea, metformin, or insulin in patients with type 2 diabetes mellitus: progressive requirement for multiple therapies (UKPDS 49)*. *JAMA* 1999;281:2005-12.
- 9 Verspohl EJ. *Novel therapeutics for type 2 diabetes: incretin hormone mimetics (glucagon-like peptide-1 receptor agonists) and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors*. *Pharmacol Ther* 2009;124:113-38.
- 10 Nauck M, Stockmann F, Ebert R, et al. *Reduced incretin effect in type 2 (non insulin-dependent) diabetes*. *Diabetologia* 1986;29:46-52.
- 11 Tang-Christensen M, Larsen PJ, Göke R, et al. *Central administration of GLP-1 (7-36) amide inhibits food and water intake in rats*. *Am J Physiol* 1996;271:R848-56.
- 12 Basu A, Dalla Man C, Basu R, et al. *Effects of type 2 diabetes on insulin secretion, insulin action, glucose effectiveness, and postprandial glucose metabolism*. *Diabetes Care* 2009;32:866-72.
- 13 Drucker PJ. *The biology of incretin hormones*. *Cell Metab* 2006;3:153-65.
- 14 Deacon CF, Mannucci E, Ahrén B. *Glycaemic efficacy of glucagon-like peptide-1 receptor agonists and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors as add-on therapy to metformin in subjects with type 2 diabetes-a review and meta-analysis*. *Diabetes Obes Metab* 2012;14:762-7.
- 15 Matteucci E, Giampietro O. *Dipeptidyl peptidase-4 (CD26): knowing the function before inhibiting the enzyme*. *Curr Med Chem* 2009;16:2943-51.
- 16 Monami M, Dicembrini I, Martelli D, et al. *Safety of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors: a meta-analysis of randomized clinical trials*. *Curr Med Res Opin* 2011;27(Suppl. 3):57-64.
- 17 Morales J. *The pharmacologic basis for clinical differences among GLP-1 receptor agonists and DPP-4 inhibitors*. *Postgrad Med* 2011;123:189-201. Erratum in: *Postgrad Med* 2012;124:177-8.
- 18 Drucker DJ, Sherman SI, Gorelick FS, et al. *Incretin-based therapies for the treatment of type 2 diabetes: evaluation of the risks and benefits*. *Diabetes Care* 2010;33:428-33.
- 19 Iványi T, Fövényi J, Faludi P, et al. *Long-term effects of adding exenatide to a regimen of metformin and/or sulfonylurea in type 2 diabetes: an uncontrolled, open-label trial in Hungary*. *Clin Ther* 2012;34:1301-13.
- 20 Lee WC, Samyshkin Y, Langer J, et al. *Long-term clinical and economic outcomes associated with liraglutide versus sitagliptin therapy when added to metformin in the treatment of type 2 diabetes: a CORE Diabetes Model analysis*. *J Med Econ* 2012;15(Suppl. 2):28-37.
- 21 Jendle J, Nauck MA, Matthews DR, et al. *LEAD-2 and LEAD-3 Study Groups Weight loss with Liraglutide, a once-daily human glucagon-like peptide-1 analogue for type 2 diabetes treatment as monotherapy or added to metformin, is primarily as a result of a reduction in fat tissue*. *Diabetes Obes Metab* 2009;11:1163-72.
- 22 Russo GT, Labate AM, Giandalia A, et al. *Twelve-month treatment with liraglutide ameliorates Visceral Adiposity Index and common cardiovascular risk factors in type 2 diabetes outpatients*. *J Endocrinol Invest* 2014 Aug 31 [Epub ahead of print].
- 23 Del Prato S, Sesti G, Bonadonna RC, et al. *Diabete mellito tipo 2: è tempo per una terapia personalizzata?* *Il Diabete* 2013;25:239-60.
- 24 Scheen AJ. *Linagliptin plus metformin: a pharmacokinetic and pharmacodynamic evaluation*. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2013;9:363-77.
- 25 Donahue RP, Orchard TJ. *Diabetes mellitus and macrovascular complications. An epidemiological perspective*. *Diabetes Care* 1992;15:1141.
- 26 Jose T, Inzucchi SE. *Cardiovascular effects of the DPP-4 inhibitors*. *Diab Vasc Dis Res* 2012;9:109-16.
- 27 UK Prospective Diabetes Study Group. *Association of systolic blood pressure with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 36): prospective observational study*. *BMJ* 2000;321:412-19.
- 28 Lovshin JA, Zinman B. *Blood pressure-lowering effects of incretin-based diabetes therapies*. *Can J Diabetes* 2014;38:364-71.
- 29 Petrie JR. *The cardiovascular safety of incretin-based therapies: a review of the evidence*. *Cardiovasc Diabetol* 2013;12:130.
- 30 Scirica BM, Bhatt DL, Braunwald E, et al. *Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus*. *N Engl J Med* 2013;369:1317-26.
- 31 Vilsbøll T, Garber AJ. *Non-glycaemic effects mediated via GLP-1 receptor agonists and the potential for exploiting these for therapeutic benefit: focus on liraglutide*. *Diabetes Obes Metab* 2012;14(Suppl. 2):41-9.
- 32 Bunck MC, Cornér A, Eliasson B, et al. *Effects of exenatide on measures of β -cell function after 3 years in metformin-treated patients with type 2 diabetes*. *Diabetes Care* 2011;34:2041-7.
- 33 Foley JE, Bunck MC, Möller-Goede DL, et al. *Beta cell function following 1 year vildagliptin or placebo treatment and after 12 week wash-out in drug-naive patients with type 2 diabetes and mild hyperglycaemia: a randomised controlled trial*. *Diabetologia* 2011;54:1985-91.
- 34 Mu J, Woods J, Zhou YP, et al. *Chronic inhibition of dipeptidyl peptidase-4 with a sitagliptin analog preserves pancreatic β -cell mass and function in a rodent model of type 2 diabetes*. *Diabetes* 2006;55:1695-704.
- 35 Riche DM, East HE, Riche KD. *Impact of sitagliptin on markers of β -cell function: a meta-analysis*. *Am J Med Sci* 2009;337:321-8.
- 36 Lu J, Jiajie Z, Li H. *Impact of three oral antidiabetic drugs on markers of β -cell function in patients with type 2 diabetes: a meta-analysis*. *PLoS One* 2013;8:e76713.
- 37 Tanaka T, Higashijima Y, Wada T, et al. *The potential for renoprotection with incretin-based drugs*. *Kidney Int* 2014;86:701-11.
- 38 White J. *Efficacy and safety of incretin based therapies: clinical trial data*. *J Am Pharm Assoc* (2003) 2009;49(Suppl. 1):S30-40.
- 39 Drucker DJ, Sherman SI, Gorelick FS, et al. *Incretin-based therapies for the treatment of type 2 diabetes: evaluation of the risks and benefits*. *Diabetes Care* 2010;33:428-33.
- 40 Ceriello A, Sportiello L, Rafaniello C, et al. *DPP-4 inhibitors: pharmacological differences and their clinical implications*. *Expert Opin Drug Saf* 2014;13(Suppl. 1):S57-68.
- 41 Elashoff M, Matveyenko AV, Gier B, et al. *Increased incidence of pancreatitis and cancer among patients given glucagon like peptide-1 based therapy*. *Gastroenterology* 2011;10.1053/j.gastro.2011.02.018.
- 42 Noel RA, Braun DK, Patterson RE, et al. *Increased risk of acute pancreatitis and biliary disease observed in patients with type 2 diabetes: a retrospective cohort study*. *Diabetes Care* 2009;32:834-8.
- 43 Giovannucci E, Harlan DM, Archer MC, et al. *Diabetes and cancer: a consensus report*. *Diabetes Care* 2010;33:1674-85.
- 44 Monami M, Dicembrini I, Martelli D, et al. *Safety of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors: a meta-analysis of randomized clinical trials*. *Curr Med Res Opin* 2011;27(Suppl. 3):57-64.

- ⁴⁵ Montilla S, Marchesini G, Sammarco A, et al.; AIFA Anti-diabetics Monitoring Group. *Drug utilization, safety, and effectiveness of exenatide, sitagliptin, and vildagliptin for type 2 diabetes in the real world: data from the Italian AIFA Anti-diabetics Monitoring Registry*. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2014;24:1346-53.
- ⁴⁶ McClean PL, Hölscher C. *Liraglutide can reverse memory impairment, synaptic loss and reduce plaque load in aged APP/PS1 mice, a model of Alzheimer's disease*. *Neuropharmacology* 2014;76:57-67.
- ⁴⁷ Aviles-Olmos J, Dickson Z, Kefalopoulou A, et al. *Exenatide and the treatment of patients with Parkinson's disease*. *J Clin Invest* 2013;123:2730-6.
- ⁴⁸ Nuche-Berenguer B, Moreno P, Esbrit P, et al. *Effect of GLP-1 treatment on bone turnover in normal, type 2 diabetic, and insulin-resistant states*. *Calcif Tissue Int* 2009;84:453-61.
- ⁴⁹ Meier JJ. *GLP-1 receptor agonists for individualized treatment of type 2 diabetes mellitus*. *Nat Rev Endocrinol* 2012;8:728-42.

Sezione di autovalutazione

1. Gli agonisti recettoriali del GLP-1 e inibitori della DPP-4:

- Stimolano la secrezione di insulina e di glucagone
- Inibiscono la secrezione di insulina e accelerano lo svuotamento gastrico
- Vengono somministrati tutti per via sottocutanea
- Sono efficaci nel ridurre i livelli di HbA_{1c} con basso rischio di ipoglicemia

2. Gli agonisti recettoriali del GLP-1:

- Aumentano i livelli postprandiali di glucagone
- Non influenzano i livelli plasmatici di insulina
- Incrementano l'emivita del GLP-1 nativo
- Hanno un impatto favorevole sul peso corporeo e su altri fattori di rischio CVD

3. Le gliptine:

- Sono controindicate in caso di insufficienza renale
- Incrementano l'emivita di GLP-1, GIP e altri ormoni gastrointestinali
- Agiscono principalmente sulla glicemia a digiuno
- Agiscono principalmente rallentando lo svuotamento gastrico

4. Gli agonisti recettoriali long acting del GLP-1:

- Agiscono prevalentemente sull'iperglicemia post-prandiale
- Hanno effetti modesti sui livelli di HbA_{1c}
- Non hanno un impatto favorevole sul peso corporeo
- Stimolano la secrezione insulinica a digiuno, in maniera glucosio-dipendente

PACINI
EDITORE
MEDICINA

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



Riscontro di valori aumentati di TSH in un soggetto diabetico e cardiopatico

Premessa

L'ipotiroidismo è una patologia comune con varie cause e manifestazioni, il cui trattamento è influenzato da un'accurata diagnosi e da un'approfondita valutazione della situazione clinica complessiva.

Il TSH (ormone tireostimolante) è il migliore test di screening per valutare le disfunzioni tiroidee primarie nella maggior parte delle situazioni cliniche ambulatoriali. In assenza di alterazioni dell'asse ipotalamo-ipofisi-tiroide e/o di gravi patologie, concomitanti o recenti, valori elevati di TSH consentono infatti di porre diagnosi di ipotiroidismo, franco (con TSH generalmente > 10 mU/l associato a bassi valori di FT4) o subclinico (TSH superiore alla norma con FT4 in range). I dati epidemiologici descrivono una prevalenza di ipotiroidismo franco nella popolazione generale dello 0,4% circa, mentre quella delle forme subcliniche sarebbe di 10-20 volte più elevata. La tiroidite cronica autoimmune rappresenta la causa più comune di ipotiroidismo; si stima che il rischio di sviluppare un ipotiroidismo franco, tra i soggetti con ipotiroidismo subclinico, sia del 2-5% l'anno, con una maggiore frequenza nelle donne e in caso di positività simultanea degli autoanticorpi antitiroide. Per questo motivo, nella valutazione dei soggetti con ipotiroidismo subclinico viene abitualmente raccomandato il dosaggio degli anticorpi antitiroide, perlomeno quelli anti-tireoperossidasi (TPOAb).

Uno dei documenti più autorevoli sulla gestione dell'ipotiroidismo è costituito dalle linee guida congiunte AACE/ATA (*American Association of Clinical Endocrinologists e American Thyroid Association*), pubblicate nel 2012 e avallate da varie società scientifiche a livello internazionale¹. A tale documento sono ispirate molte delle affermazioni contenute in questo articolo.

Step 1

AG è una donna di 74 anni, sovrappeso (BMI 28), fumatrice, affetta da diabete di tipo 2 (in discreto compenso con 2.000 mg/die di metformina e 100 mg/die di sitagliptin), ipertensione arteriosa (in terapia con ramipril e idroclorotiazide) e ipercolesterolemia (atorvastatina). Da oltre 10 anni è nota la coesistenza di una tireopatia autoimmune con positività autoanticorpale, ma con funzionalità tiroidea conservata ai ripetuti controlli effettuati periodicamente. Negli ultimi mesi, per l'insorgenza di sintomatologia anginosa non del tutto tipica, sta effettuando degli accertamenti cardiologici per escludere la presenza di cardiopatia ischemica. Agli esami portati in visione per la visita diabetologica programmata, il TSH risulta nettamente aumentato rispetto ai controlli precedenti (8,41 mU/l), con FT4 ancora nella norma.

Domanda

Fino a che valore può essere considerato accettabile un "TSH alto"?

Risposta

Il range di normalità dei livelli di TSH è un punto ancora piuttosto controverso, soprattutto per quanto riguarda il limite superiore. La maggior parte degli esperti concorda nel fissare tale cut-off tra 4-4,5 mU/l, prendendo in considerazione un range più ristretto tra la popolazione

Marco Gallo

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

OBIETTIVI

Approfondire la relazione
tra ipotiroidismo subclinico
e rischio cardiovascolare
in un soggetto diabetico,
valutando l'opportunità
di un trattamento ormonale sostitutivo

CORRISPONDENZA

MARCO GALLO
mgallo4@cittadellasalute.to.it

adulta sana e accettando valori più elevati con l'avanzare dell'età. Le principali società scientifiche non raccomandano l'utilizzo del TSH come screening di popolazione, ma tutte concordano nel consigliarne il dosaggio "mirato" in presenza di fattori di rischio (familiarità, patologie autoimmuni concomitanti, positività anamnestica per interventi chirurgici o trattamenti radianti sul collo, assunzione di farmaci potenzialmente interferenti).

Domanda

Quando è necessario avviare il trattamento sostitutivo con ormone tiroideo?

Risposta

Esiste sostanziale accordo sull'opportunità di trattare con l-tiroxina i soggetti affetti da ipotiroidismo primario con TSH > 10 mU/l, a rischio verosimilmente aumentato d'insufficienza cardiaca e di mortalità cardiovascolare. Di contro, sono molto più dibattute le indicazioni terapeutiche in presenza di valori compresi tra 4,5 e 10 mU/l.

Domanda

La presenza di un ipotiroidismo subclinico può interferire con la presunta cardiopatia ischemica della paziente?

Risposta

L'ipotiroidismo franco determina alterazioni nell'emodinamica cardiovascolare e di molti fattori modificabili di rischio per cardiopatia ischemica e insufficienza cardiaca. Esistono evidenze che estenderebbero tale correlazione anche ai quadri di ipotiroidismo subclinico; in particolare, vari studi hanno mostrato una maggior frequenza di alterazioni del profilo lipidico, d'incremento di alcuni marker surrogati (proteina C reattiva, spessore medio-intimale carotideo, cellule progenitrici endoteliali circolanti, ecc.)²⁻⁴ e del rischio di mortalità per cause cardiovascolari⁵. L'ipotiroidismo subclinico è inoltre stato posto in relazione con l'ipertensione arteriosa, la sindrome metabolica e la disfunzione endoteliale.

Domanda

Il trattamento dell'ipotiroidismo subclinico ha un effetto vantaggioso sulla situazione cardiovascolare?

Risposta

Alcuni studi prospettici hanno documentato il miglioramento di alcuni marker surrogati di rischio cardiovascolare con il trattamento di forme anche lievi di ipotiroidismo subclinico⁶. Una revisione sistematica della letteratura con metanalisi dei soli studi prospettici, pubblicata nel 2008 e relativa a quasi 15.000 soggetti, ha confermato un incremento molto modesto del rischio cardiovascolare in presenza di ipotiroidismo subclinico. Tale aumento del rischio, oltretutto, riguardava solo le persone di età inferiore a 65 anni, perdendo di significatività statistica oltre tale età⁵. Più recentemente, un'analisi retrospettiva condotta su oltre

3000 individui affetti da ipotiroidismo subclinico in trattamento sostitutivo ha mostrato una riduzione del rischio di cardiopatia ischemica solo nei soggetti d'età inferiore a 70 anni⁷. L'assenza a tutt'oggi di studi prospettici randomizzati e controllati sui benefici del trattamento delle disfunzioni subcliniche della tiroide negli adulti, specificamente rivolti a valutare l'eventuale modificazione del rischio e della mortalità cardiovascolare nelle diverse fasce d'età, lascia molti dubbi irrisolti.

Domanda

Il trattamento dell'ipotiroidismo subclinico ha un effetto vantaggioso sul peso?

Risposta

Nell'immaginario collettivo, ipotiroidismo ed eccesso ponderale sono spesso collegati a doppio filo. In realtà, spesso l'ipotiroidismo franco si associa a riduzione dell'appetito (contrastando l'impatto della riduzione del tasso metabolico), e l'ipotiroidismo non sembra più frequente tra la popolazione obesa rispetto a quella generale. Aldilà dell'effetto derivante dalla mobilizzazione dei liquidi in situazioni di mixedema, l'impatto della terapia con ormone tiroideo sul peso e sulla circonferenza della vita è nelle migliori delle ipotesi modesto, anche in situazioni di ipotiroidismo conclamato. Recenti evidenze sembrano piuttosto dimostrare che è invece l'essere obesi e avere sviluppato insulinoresistenza a poter interferire sulla regolazione ormonale tiroidea, aumentando il TSH senza vere alterazioni funzionali della ghiandola⁸.

Step 2

Nel dubbio di un errore di laboratorio, il diabetologo richiede il controllo di TSH e fT4, prima di decidere in merito a un eventuale trattamento. La ripetizione dell'esame conferma il dato precedente (TSH 7,88 mU/l).

Domanda

Quali sono gli svantaggi potenziali del trattamento dell'ipotiroidismo subclinico?

Risposta

Una delle principali motivazioni di chi adotta un atteggiamento prudente e conservativo nell'intraprendere un trattamento sostitutivo con ormone tiroideo, nei soggetti con ipotiroidismo subclinico, è costituito dal rischio di *overtreatment*, che è stato calcolato riguardare fino al 20% dei soggetti in terapia "sostitutiva"⁹. I principali effetti avversi del sovradosaggio di l-tiroxina sono quelli cardiovascolari (rischio di precipitare eventi ischemici in soggetti coronaropatici, o d'indurre alterazioni del ritmo), quelli scheletrici (soprattutto tra le donne in menopausa) e quelli affettivi (nervosismo, eccitabilità). Gli anziani, in questo senso, sono a rischio particolarmente aumentato di fibrillazione atriale, in caso di sovratrattamento.

Step 3

Dal colloquio con la paziente, emerge che un mese prima è stata sottoposta ad angiografia coronarica, che ha documentato la presenza di una malattia aterosclerotica coronarica multivasale, senza stenosi critiche.

Domanda

L'esecuzione della coronarografia diverse settimane prima può influenzare ancora gli esami della funzionalità tiroidea della paziente?

Risposta

Il sempre più frequente ricorso a indagini diagnostiche con mezzi di contrasto iodati, negli ultimi due decenni, ha aumentato l'incidenza di episodi transitori di disfunzione tiroidea. Tali episodi riguardano prevalentemente soggetti con tireopatie sottostanti, che perdono la capacità di adattamento a episodici sovraccarichi di iodio con una frequenza stimata compresa tra lo 0,05 e il 5%. Episodi di ipotiroidismo, ma più frequentemente di ipertiroidismo, possono verificarsi anche diverse settimane dopo l'esecuzione di indagini di imaging con mezzi di contrasto iodati (Tab. I), ma anche per effetto dell'esposizione a farmaci, integratori alimentari o disinfettanti contenenti tale alogeno¹⁰. L'esecuzione di una coronarografia, per esempio, espone a un carico acuto di iodio di circa 50.000 superiore quello dell'apporto giornaliero raccomandato; a tale dose, contenuta nel mezzo di contrasto, va aggiunta quella derivante dall'uso di disinfettanti a base di iodopovidone. Normalmente, la sovraesposizione allo iodio è neutralizzata dal cosiddetto effetto Wolff-Chaikoff, un fenomeno di autoregolazione che inibisce l'organificazione dello iodio da parte della tiroide, e quindi della sintesi e del rilascio di ormoni tiroidei. Tale effetto dura una decina di giorni, seguiti da un fenomeno di escape. In soggetti predisposti (Tab. II), la persistenza nel tempo del fenomeno di Wolff-Chaikoff può determinare l'insorgenza di quadri di ipotiroidismo, nella gran parte dei casi transitori e spontaneamente reversibili entro poche settimane.

Tabella I. Esposizione iodica in alcune indagini radiologiche con mezzo di contrasto (da Hudzik et al., 2014, mod.)¹⁰.

INDAGINE	QUANTITÀ COMPLESSIVA DI IODIO (g)
Coronarografia	30-35
Angioplastica percutanea	60-70
TC encefalo	24
Angiografia TC (vasi del collo)	35
TC addome	35
TC torace	21-35
Colangio-pancreatografia endoscopica retrograda (ERCP)	7,5-15

Nota: apporto giornaliero raccomandato di iodio per un soggetto giovane adulto = 150 µg/die.

Tabella II. Situazioni a rischio di sviluppare ipotiroidismo da iodio (da Hudzik et al., 2014, mod.)¹⁰.

• Presenza di tireopatie sottostanti
Pregresso m. di Basedow
Tiroidite di Hashimoto
Positività anamnestica per tiroiditi subacute, post-partum, da iodio
Precedenti trattamenti con interferone alfa
• Soggetti sani
Periodo fetale (passaggio di iodio transplacentare), neonatale e infantile
Anziani (>65 anni)
Patologie croniche (fibrosi cistica, talassemia, anoressia, dialisi)
• Soggetti trattati con farmaci interferenti sulla funzione tiroidea, ad esempio:
Litio
Fenitoina
Carbamazepina
Rifampicina

Domanda

Quali altri esami potrebbero confermare che l'aumento del TSH è legato alla sovraesposizione allo iodio?

Risposta

La determinazione della ioduria, peraltro non disponibile in tutti gli ospedali, può confermare l'escrezione di elevate quantità di iodio. L'ecografia della tiroide sarebbe verosimilmente di poco aiuto, almeno nell'immediato, dal momento che è presente una tireopatia autoimmune da anni e l'esame confermerebbe semplicemente una tiroide di aspetto flogistico. Un altro indice indiretto può derivare dall'esecuzione di una scintigrafia tiroidea, che dimostrerebbe in questo caso l'assenza di captazione da parte della ghiandola. Nessuna delle due indagini è peraltro necessaria, e la strategia più appropriata può essere di ripetere gli esami ormonali a distanza di 6-8 settimane per verificare l'evoluzione del quadro, raccomandando alla paziente di evitare l'assunzione di sostanze contenenti iodio (sale, disinfettanti o colluttori iodati, ecc.).

Domanda

Nel caso l'ipotiroidismo venisse confermato e richiedesse un trattamento sostitutivo, a quale dosaggio andrebbe effettuato e con quale target?

Risposta

Relativamente alle modalità per la terapia sostitutiva, non vi sono oggi evidenze che supportino l'utilizzo di l-triiodotironina in associazione alla l-tiroxina, che andrebbe prescritta a dosaggi

variabili a seconda dell'entità dell'ipotiroidismo e delle caratteristiche del paziente. In presenza di una funzionalità tiroidea residua, come nei quadri di ipotiroidismo subclinico, viene suggerito di iniziare con bassi dosaggi (25-75 µg/die), riservando particolare cautela in caso di cardiopatie concomitanti e puntando alla semplice normalizzazione dei livelli di TSH.

Commento

La decisione se trattare o meno un ipotiroidismo subclinico, con livelli di TSH inferiori a 10 mUI/l, va personalizzata sulla base delle caratteristiche complessive e della storia clinica del singolo paziente. Tra i fattori da prendere in considerazione vi sono certamente l'età, le comorbidità, la presenza di sintomi suggestivi di ipotiroidismo, la positività (e il titolo) dei TPOAb, l'evidenza di malattia cardiovascolare aterosclerotica, d'insufficienza cardiaca o la presenza di fattori di rischio in tal senso.

Nel caso presentato, la recente esposizione a dosi elevate di iodio in una donna d'età superiore a 70 anni, asintomatica per quanto riguarda la tiroide, giustifica un atteggiamento prudente nell'avviare una terapia sostitutiva, ma impone un attento monitoraggio nel tempo della situazione tiroidea.

Bibliografia

- 1 Garber JR, Cobin RH, Gharib H, et al. *Clinical practice guidelines for hypothyroidism in adults: cosponsored by the American Association of Clinical Endocrinologists and the American Thyroid Association*. *Endocr Pract* 2012;18:988-1028.
- 2 Kvetny J, Heldgaard PE, Bladbjerg EM, et al. *Subclinical hypothyroidism is associated with a low-grade inflammation, increased triglyceride levels and predicts cardiovascular disease in males below 50 years*. *Clin Endocrinol* 2004;61:232-8.
- 3 Klein I, Danzi S. *Thyroid disease and the heart*. *Circulation* 2007;116:1725-35.
- 4 Lioudaki E, Mavroei NG, Mikhailidis DP, et al. *Subclinical hypothyroidism and vascular risk: An update*. *Hormones* 2013;12:495-506.
- 5 Ochs N, Auer R, Bauer DC, et al. *Meta-analysis: subclinical thyroid dysfunction and the risk for coronary heart disease and mortality*. *Ann Intern Med* 2008;148:832-45.
- 6 Iqbal A, Jorde R, Figenschau Y. *Serum lipid levels in relation to serum thyroid-stimulating hormone and the effect of thyroxine treatment on serum lipid levels in subjects with subclinical hypothyroidism: the Tromsø Study*. *J Intern Med* 2006;260:53-61.
- 7 Razvi S, Weaver JU, Butler TJ, et al. *Levothyroxine treatment of subclinical hypothyroidism, fatal and nonfatal cardiovascular events, and mortality*. *Arch Intern Med* 2012;172:811-7.
- 8 Rotondi M, Leporati P, Rizza MI, et al. *Raised serum TSH in morbid-obese and non-obese patients: effect on the circulating lipid profile*. *Endocrine* 2014;45:92-7.
- 9 Taylor PN, Iqbal A, Minassian C, et al. *Falling threshold for treatment of borderline elevated thyrotropin levels—balancing benefits and risks: evidence from a large community-based study*. *JAMA Intern Med* 2014;174:32-9.
- 10 Hudzik B, Zubelewicz-Szkodzińska B. *Radiocontrast-induced thyroid dysfunction: is it common and what should we do about it?* *Clin Endocrinol* 2014;80:322-7.

VII Congresso della Fondazione AMD

Si è svolto nella splendida cornice ambientale di Baveno il VII Congresso della Fondazione AMD. Un Congresso che ha saputo esprimere l'autentico spirito della società. Questo si è percepito fin dall'inizio con un momento unificante e commovente: il ricordo del nostro Past President Adolfo Arcangeli. E mi permetto di dire che Adolfo ci ha accompagnato con il suo rigore intellettuale, la sua purezza morale e il suo limpido sorriso per l'intero Convegno. Il filo conduttore, ricordato nel titolo del Convegno, è stata l'appropriatezza terapeutica declinata non solo in ambito farmaceutico ma anche professionale. Le diverse relazioni possono essere viste come tanti satelliti intorno al grande progetto NICE. Rispetto a quanto illustrato in altre occasioni la progettualità NICE ha fatto grandi passi in avanti illustrati dalla dott.ssa Musacchio Vice Presidente della Società. È stato presentato il progetto NICE DEPTH che con grande rigore metodologico dovrà declinare le caratteristiche della "intelligenza diabetologica" e preparare un "curriculum diabetologico" che possa essere utilizzato a livello istituzionale per caratterizzare senza equivoci l'identità e unicità della nostra figura professionale. Attorno a questo progetto hanno ruotato le altre sezioni che hanno approfondito l'appropriatezza terapeutica in ambito farmacologico non solo relativamente alla terapia ipoglicemizzante orale, ma anche ipolipemizzante, ipotensiva e antiaggregante; hanno riesaminato le potenzialità e i risultati degli strumenti peculiari di AMD come Annali e Gruppi di lavoro e hanno dato voce a nuovi visioni assistenziali con la relazione del Presidente di Slow Medicine e con l'originalissimo percorso professionale della dott.ssa Sweet. L'appropriatezza è stata esaminata anche in ambito nutrizionale con particolare riguardo ai benefici della dieta mediterranea. Il lavoro in team, altro aspetto peculiare della diabetologia, è stato ben sottolineato nella sezione dedicata alla terapia iniettiva. In questa sessione sono stati presentati i risultati della survey sulle lipodistrofie rimarcando l'importanza della corretta tecnica iniettiva e il ruolo di scorrette tecniche sull'assorbimento dell'insulina sul compenso glicemico, ma si è anche rimarcato il ruolo educativo del team diabetologico sull'assorbimento dell'insulina e sul compenso glicemico. Infine l'appropriatezza organizzativa in ambito territoriale e ospedaliero con riguardo al Piano Nazionale del Diabete e a modelli organizzativi esistenti ha segnato la naturale conclusione del percorso formativo. In conclusione un congresso propositivo che consolida le progettualità già esistenti in ambito societario e getta le basi per i futuri progetti. Un congresso di cui Adolfo sarebbe stato orgoglioso.

Maria Chantal Ponziani

SC Malattie Metaboliche
e Diabetologia, AOU Maggiore
della Carità di Novara

CORRISPONDENZA

MARIA CHANTAL PONZIANI
mchantal.ponziani@gmail.com

Diabete e vaccini

Angelo Crescenti

Medico di Medicina Generale,
SIMG Messina

Il soggetto diabetico è particolarmente suscettibile a contrarre infezioni e soprattutto infezioni delle vie aeree (influenza, TBC e polmonite pneumococcica), infezioni delle vie urinarie, infezioni gastrointestinali ed epatiche, infezioni della cute. Questo perché nel diabetico sussistono vari fattori che predispongono alle infezioni: l'iperglicemia che aumenta la virulenza dei microrganismi patogeni e aumenta l'apoptosi dei polimorfonucleati, la depressione del sistema antiossidante, la glicosuria, la diminuita risposta dei T linfociti, la diminuita funzione dei neutrofili, il disordine dell'immunità umorale, l'alterata secrezione di citochine infiammatorie. Per questo motivo i soggetti diabetici dovrebbero essere vaccinati per l'influenza stagionale, per l'infezione pneumococcica, per l'epatite B e per la TBC, malattie facilmente prevenibili con i vaccini, ed effettuare il richiamo ogni 10 anni del tetano + difterite + pertosse. In questa strategia vaccinale ricoprono grande rilevanza le vaccinazioni antinfluenzale e antipneumococcica per il forte impatto epidemiologico di queste infezioni e delle loro complicanze. È chiaro quindi come i diabetici siano considerati soggetti a rischio nelle campagne di vaccinazione antinfluenzale e antipneumococcica lanciate dal Ministero della Salute. Nella prevenzione vaccinale antinfluenzale sono disponibili vari tipi di vaccini: split, intradermico, sub-unità, adiuvato con MF59, virosomale. I vaccini sono abbastanza sicuri con scarsi effetti indesiderati e/o avversi. Nel diabetico è preferibile utilizzare il vaccino adiuvato, ad esempio quello con MF59, che dà una maggiore risposta immunitaria rispetto ai vaccini convenzionali e un profilo di tollerabilità migliore rispetto a quelli non adiuvati. L'obiettivo della campagna vaccinale stagionale non è solo quello di prevenire l'influenza in questi soggetti, bensì quello di ridurre il rischio di complicanze e di decessi che risultano essere più frequenti in questi pazienti. La campagna vaccinale parte a metà di ottobre e prosegue sino a fine dicembre. Quest'anno il vaccino è costituito da un trivalente (ceppi A/California/7/2009H1N1; A/Texas750/2012H3N2; B/Massachusetts/2/2012) e da un quadrivalente (trivalente+ceppo B/Brisbane/60/2008). La vaccinazione antipneumococcica indirizzata ai pazienti diabetici si avvale dei vaccini: 13-valente e 23-valente. La Società Italiana di Igiene raccomanda l'utilizzo del vaccino coniugato PCV-13 che offre una copertura del 70% dei sierotipi circolanti in Europa e una migliore risposta immunitaria, poiché determina una risposta T-dipendente e con lievi effetti indesiderati locali e quasi mai sistemici. La co-somministrazione di PCV-13 + antinfluenzale ha dimostrato un profilo di immunogenicità e di sicurezza accettabile rispetto ai due vaccini dati singolarmente. In definitiva occorre promuovere il counselling vaccinale e la vaccinazione nei diabetici in quanto sono disponibili, a tutt'oggi, vaccini efficaci e sicuri in grado di prevenire molte malattie infettive e le vaccinazioni risultano essere tra gli interventi quelli con il miglior rapporto costo/efficacia.

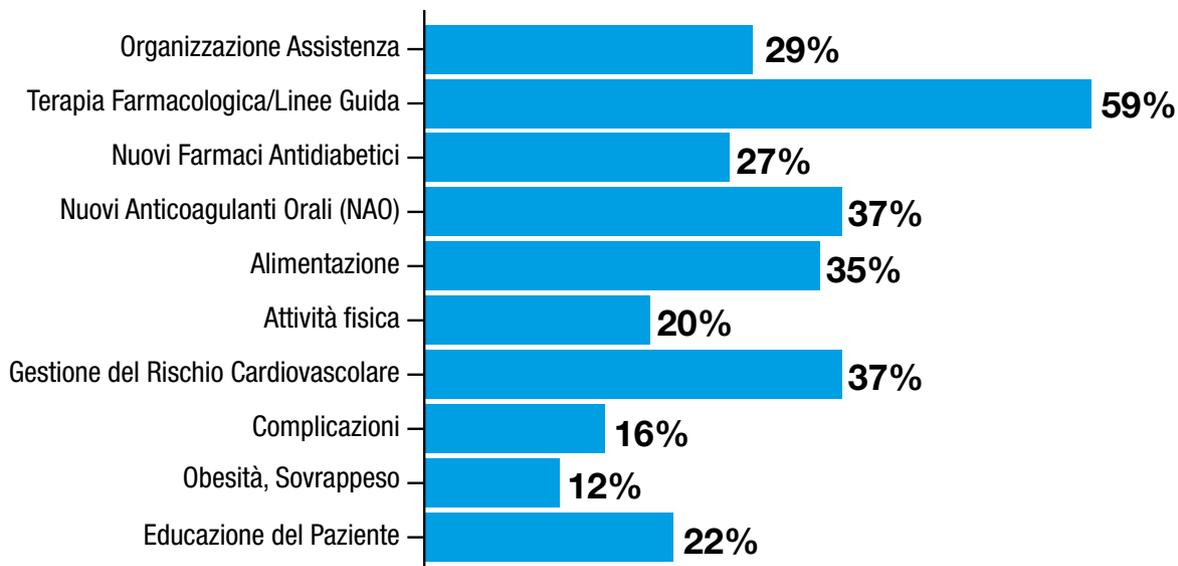
Bibliografia di riferimento

- Ponziani MC. *Il punto sul rischio infettivo nel diabete*. XIX Congresso Nazionale AMD, Roma 2013.
- Rossi A. *Il razionale delle vaccinazioni nell'adulto*. Rivista SIMG 2010;(5):38-40.
- Ministero della Salute. *Piano Nazionale Vaccini 2012-2014. Circolare 10/09/2014: Prevenzione e controllo dell'influenza: raccomandazioni per la stagione 2014-2015*.
- Pellegrini M, Nicolay U, Lindert K, et al. *MF59-adjuvanted versus non-adjuvanted influenza vaccines: integrated analysis from a large safety database*. Vaccines 2009;27:6959-65.
- De Roux A, Schmöle-Thoma B, Siber GR, et al. *Comparison of pneumococcal conjugate polysaccharide and free polysaccharide vaccines in elderly adults: conjugate vaccine elicits improved antibacterial immune responses and immunological memory*. Clin Infect Dis 2008;46:1015-23.
- Holm MV, Blank PR, Szucs TD. *Influenza vaccination coverage rates in Europe--covering five consecutive seasons (2001-2006) in five countries*. Influenza Other Respir Viruses 2007;1:215-21.
- CDC. *Epidemiology and prevention of vaccine-preventable diseases*. 11ª ed. 2009.

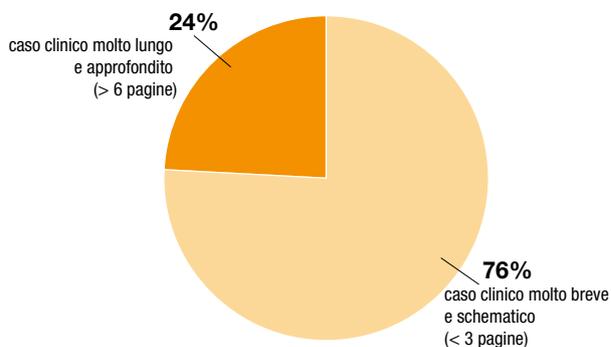
CORRISPONDENZA

ANGELO CRESCENTI
ayescr@tin.it

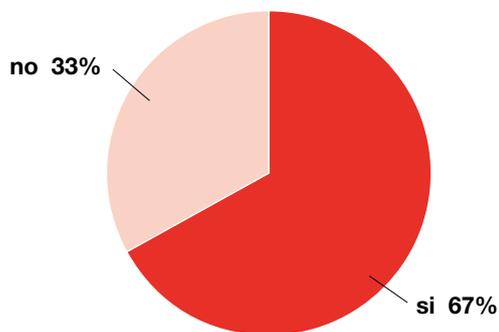
Argomenti di Maggiore Interesse



Casi Clinici Per una maggiore fruibilità preferisci:



Sito Web Gradiresti un sito web dedicato a MEDIA che offra approfondimenti frequenti?

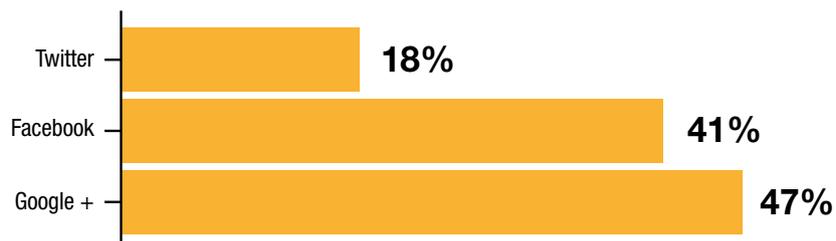


LA TUA OPINIONE È IMPORTANTE PER NOI!

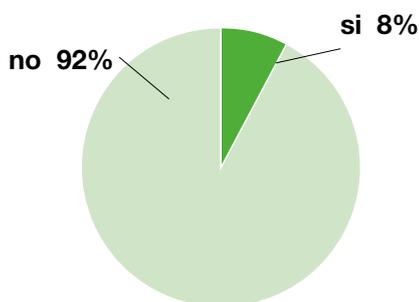
Da 15 anni accanto ai Me

Anteprima risultati sondaggio al 31 dicembre 2014 230 partecipanti

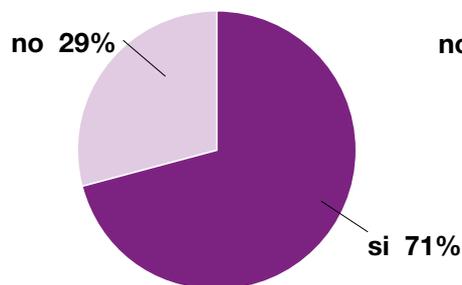
Quali social media utilizzi per l'aggiornamento professionale?



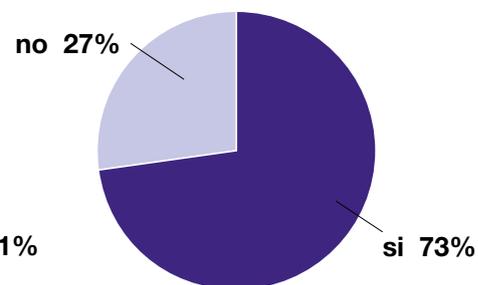
Sei fan della pagina Facebook Media?



Video Abstract Ti sono utili?



Video relazioni Sono di tuo interesse?



**Partecipa al Sondaggio
e aiutaci a migliorare i nostri servizi:**

www.pacinimedicina.it/la-tua-opinione-sulla-rivista-media/



dici che curano il diabete

PACINI
EDITORE
MEDICINA

La zolletta sia con te ...

Questa piccola accortezza TI AIUTA A RISOLVERE ... L'IPOGLICEMIA

1. Cos'è

L'ipoglicemia è una situazione in cui i livelli di glicemia sono bassi. Si presentano quando: **la glicemia è inferiore a 70 mg/dl**

2. Quali sono i sintomi

Si avvertono segni e sintomi quali:

debolezza generale, senso di fame, sudorazione, tremore, cardiopalmo, difficoltà a pensare o a concentrarsi, disorientamento, modificazioni improvvise della vista, cefalea ...

ATTENZIONE: in alcuni casi l'ipoglicemia non dà sintomi.

3. Quando si può presentare

L'ipoglicemia può fare la sua comparsa in diverse situazioni, le più frequenti sono:

- quantità di carboidrati del pasto non adeguata e sufficiente
- terapia in atto troppo potente
- attività fisica più intensa del solito

4. Come agire

Se si è coscienti e in grado di deglutire si deve prendere zucchero per bocca e, se possibile, misurare la glicemia:

a. 15 g di zucchero a rapido assorbimento



1 dei seguenti alimenti:

- 2 bustine di zucchero
- 4 zollette di zucchero
- 3 caramelle zuccherine
- mezza lattina di Coca Cola
- 1 succo di frutta da 125 ml

b. Se dopo 3 minuti sono ancora presenti i sintomi assumere ancora 15 g di zucchero

c. Misurare la glicemia dopo 15 minuti:

- se la glicemia è tornata sopra il valore di 70 mg/dl non fare nulla
- se la glicemia è ancora sotto il valore di 70 mg/dl assumere ancora 15 g di zucchero
- ricontrollare la glicemia dopo 15 minuti

ATTENZIONE: dopo la risoluzione dell'ipoglicemia, se manca più di un'ora all'orario del pasto successivo, è bene "consolidare" la glicemia assumendo carboidrati complessi:

1 dei seguenti alimenti:



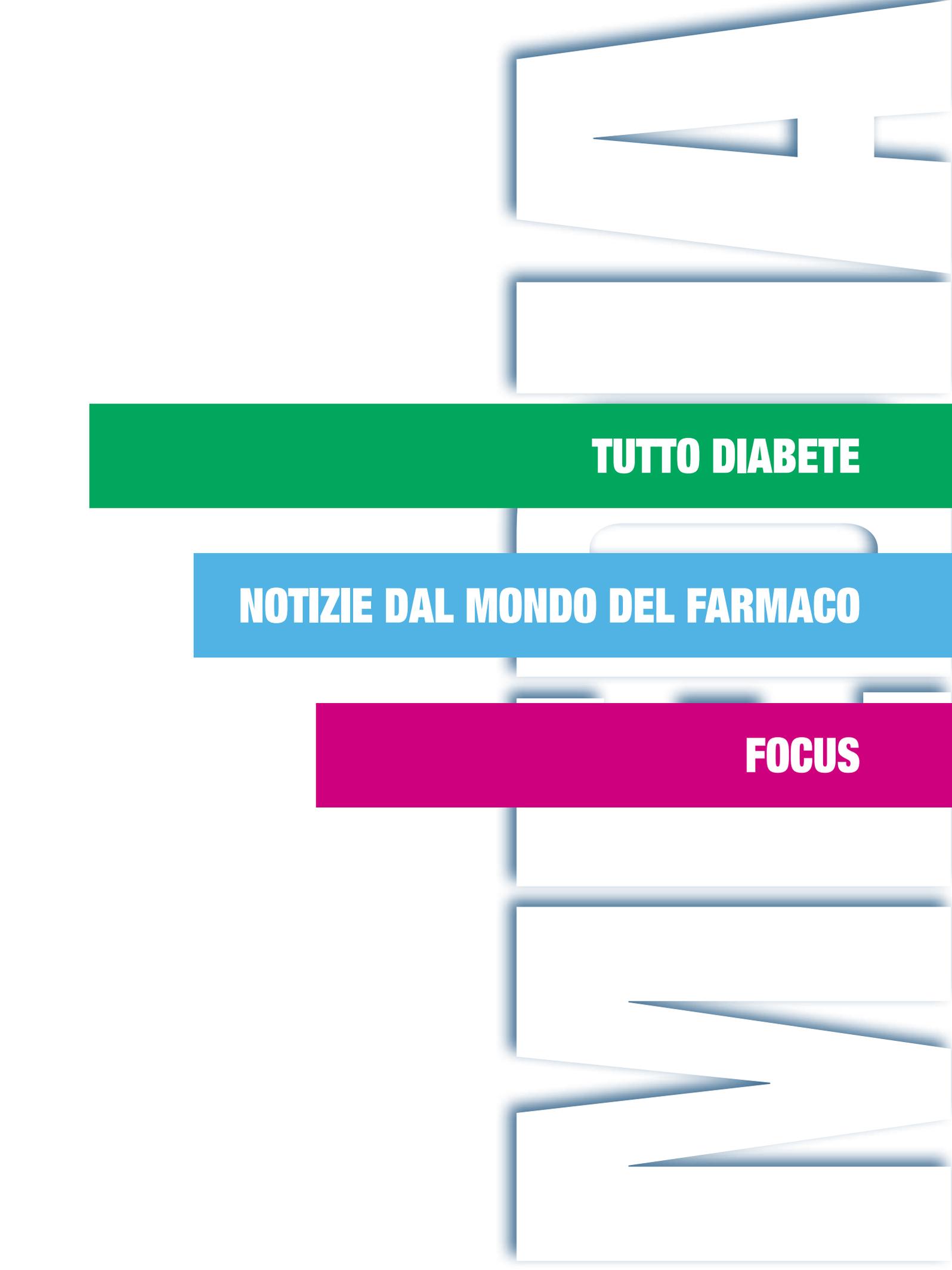
- 2 fette biscottate
- mezzo panino
- 1 mela

Ricordati di portare sempre con te:

- Zucchero o alimenti contenenti zucchero
- Strumento per la glicemia
- Tesserino dei diabetici

**Gaudenzio Stagno, Carlo B. Giorda,
Valeria Prestipino Giarritta**

copia per il tuo paziente



TUTTO DIABETE

NOTIZIE DAL MONDO DEL FARMACO

FOCUS

Rivista

MEDIA

nuove opportunità

MEDIA ... *sempre più multimediale*



inquadra con il tuo device i QRcode per accedere a contributi audiovisivi



iscriviti al nostro canale youtube Pacini Editore Medicina

MEDIA ... *sempre più social*



Diventa fan della pagina Facebook Rivista MEDIA www.facebook.com/rivistamedia

partecipa al concorso Fotografiamo il Diabete: *realizza tu la prossima copertina di MEDIA*

CONCORSO FOTOGRAFICO
"Fotografiamo il Diabete"



MEDIA ... *sempre più completa*



visita il nostro sito dedicato www.pacinimedicina.it/info-diabete

iscriviti alla nostra newsletter



SIMG
SOCIETÀ ITALIANA DI
MEDICINA GENERALE
E DELLE CURE PRIMARIE

Exenatide *once weekly* nella pratica clinica. Esperienza personale

Per decenni i diabetologi di tutto il mondo hanno avuto pochi farmaci a disposizione per la gestione dei loro pazienti: le biguanidi, le sulfaniluree e le insuline, prima estrattive, poi umane e infine gli analoghi. Da circa un decennio nuove classi di farmaci si sono affacciate sul mercato, prima i glitazoni, poi i DPP-4 (*dipeptidyl peptidase-4*) e i GLP-1 (*glucagon-like peptide-1*). I GLP-1 sono i primi farmaci non insulinici iniettivi venduti in Italia (exenatide - Byetta® 2008). Questa nuova opportunità terapeutica ha comportato un cambiamento di mentalità nel diabetologo e anche nel soggetto affetto da diabete. Prima della commercializzazione dell'exenatide passare a un farmaco iniettivo significava passare esclusivamente a una terapia insulinica con tutte le conseguenze che ciò comportava: ansie, paure (razionali e irrazionali), supposte stigmate sociali.

Nell'ambito dei GLP-1 c'è stata una rapida evoluzione: dalla doppia somministrazione giornaliera (exenatide - Byetta®) a una mono-somministrazione giornaliera (liraglutide - Victoza®, lixisenatide - Lyxumia®) e, infine, a una sola somministrazione settimanale (exenatide *once weekly* [ow] - Bydureon®). Indubbiamente questo tipo di passaggio ha favorito enormemente la compliance del soggetto diabetico nei confronti di tale terapia.

Le caratteristiche di questa classe di farmaci non si limitano solo al miglioramento glico-metabolico, in quanto presentano caratteristiche peculiari che coinvolgono più piani.

Innanzitutto, i GLP-1 hanno rivelato aspetti molto favorevoli sull'induzione del calo ponderale. Questa risulta essere una carat-

teristica molto interessante, dal momento che la popolazione affetta da diabete mellito presenta una prevalenza di obesità elevata. La letteratura riporta cali ponderali fino al 4-5% del peso iniziale. Attualmente, nella mia casistica personale, posso riferire di un soggetto che ha ottenuto un calo ponderale di 35 kg (da 100 a 65 kg).

La letteratura, come l'esperienza clinica di ciascuno di noi, riporta un miglioramento del quadro lipidico con riduzione del colesterolo totale e dei trigliceridi, un lieve innalzamento del colesterolo HDL e una conseguente riduzione del colesterolo LDL.

Anche sul controllo della pressione arteriosa i GLP-1 agiscono in modo favorevole e i dati riportati della letteratura parlano di una riduzione media dei valori pressori fino ai 5-6 mmHg.

Sicuramente il calo ponderale, il miglioramento dell'assetto lipidico e un migliore controllo pressorio comportano un incremento della cardioprotezione.

Nella letteratura, come nella casistica personale, non sono riportati episodi di ipoglicemia se non in casi sporadici e questo rappresenta un fattore di sicurezza sia per il soggetto diabetico sia per il diabetologo. Infatti, l'episodio ipoglicemico rappresenta sempre una fonte di ansia per il paziente con diabete, generando dei rischi per l'attività lavorativa e per la guida, nonché un aumento degli accessi in Pronto Soccorso; induce una maggiore necessità di autocontrollo delle glicemie, con conseguente aumento del consumo di strisce e aghi pungidito, e riduzione della compliance nei confronti della terapia.

Tra i nodi che la diabetologia si trova ad affrontare ogni giorno c'è sicuramente, ol-

tre ovviamente alla necessità di raggiungere un compenso glico-metabolico corretto ($HbA_{1c} < 7,0\%$ o 53 mmol/mol – *Standard di cura del diabete mellito AMD-SID 2014*), anche l'esigenza di mantenerlo nel tempo. Anche in questo caso sembra che i GLP-1 abbiano un comportamento favorevole. Lo studio Duration-1 extension presentato all'EASD (*European Association for the Study of Diabetes*) a Vienna (settembre 2014), ben evidenzia come a sei anni dall'inizio del trattamento il compenso glico-metabolico si mantenga (calo dell' HbA_{1c} di 1,6%), parimenti al miglioramento del peso e del quadro lipidico. Gli effetti secondari della terapia, quali nausea, eritema e prurito nel sito di iniezione, per contro, tendono ad annullarsi nel tempo.

Gli studi attuali propongono l'utilizzo di una terapia mista con GLP-1 al posto di un trattamento misto con insulina analogo lento, proprio per sfruttare tutti i vantaggi di questa terapia nel ridurre l'emoglobina glicata (HbA_{1c}), il peso e gli eventi ipoglicemici.

Esperienza personale

Dalla commercializzazione in Italia del Bydureon® ho iniziato a trattare con exenatide ow (Bydureon®) 21 pazienti affetti da diabete mellito tipo 2.

L'età media dei soggetti trattati è 67 anni (range 51-86 anni), con la seguente distribuzione di genere: 14 maschi (età media 65 anni, range: 51-83 anni) e 6 femmine (età media 70 anni con range 62-86 anni). L'anzianità media di patologia diabetica è di 14 anni (range: 1-43 anni), con una netta distinzione tra i generi: nei maschi l'anzianità media di diabete è di 11 anni (range:

Riccardo Fornengo

ASL TO 4 - SSD di Diabetologia e Malattie Metaboliche, Chivasso (TO)

CORRISPONDENZA

RICCARDO FORNENGO
riccardo_fornengo@yahoo.it

Tabella I. Caratteristiche anagrafiche e della terapia della popolazione in esame.

PAZIENTE	ANNI	SESSO	ANZIANITÀ DIABETE	TRATTAMENTO IMPOSTATO	TRATTAMENTO DI PARTENZA
1	69	M	22	Exenatide ow + metformina + pioglitazone	Sulfaniluree + metformina + pioglitazone
2	68	M	1	Exenatide ow + metformina	Metformina
3	67	F	6	Exenatide ow + metformina	Basale + metformina + repaglinide
4	56	M	14	Exenatide ow + metformina + sulfaniluree	Sulfaniluree + metformina + pioglitazone
5	65	M	9	Exenatide ow + metformina + sulfaniluree	Sulfaniluree + metformina + DPP-4
6	66	F	20	Exenatide ow + metformina + pioglitazone	Repaglinide + metformina + pioglitazone
7	59	M	9	Exenatide ow + metformina	DPP-4 + metformina
8	73	M	1	Exenatide ow + metformina	BASAL-PLUS + metformina
9	65	M	8	Exenatide ow + metformina + sulfaniluree	DDP-4 + metformina + sulfaniluree
10	60	M	16	Exenatide ow + metformina + pioglitazone	DDP-4 + metformina + pioglitazone
11	55	M	5	Exenatide ow + metformina + sulfaniluree	DDP-4 + metformina + sulfaniluree
12	58	M	16	Exenatide ow + metformina	Basale + metformina
13	67	F	12	Exenatide ow + metformina	DPP-4 + metformina + sulfaniluree
14	76	M	14	Exenatide ow + metformina + sulfaniluree	Sulfaniluree + metformina
15	74	F	14	Exenatide ow + metformina + sulfaniluree	Sulfaniluree + metformina + pioglitazone
16	51	M	5	Exenatide ow + metformina + sulfaniluree	Sulfaniluree + metformina + pioglitazone
17	62	F	43	Exenatide ow + metformina + sulfaniluree	DPP-4 + metformina + sulfaniluree
18	83	M	14	Exenatide ow + sulfaniluree	Repaglinide
19	67	M	21	Exenatide ow + metformina + sulfaniluree	Byetta + metformina + sulfaniluree
20	86	F	31	Exenatide ow + metformina	Basale + pioglitazone + metformina + sulfaniluree

1-22 anni), mentre nelle femmine l'anzianità media è di 21 anni (range: 6-43 anni). Di tutti questi, solo una paziente (79 anni con 24 anni di anzianità di diabete) ha sospeso la terapia dopo circa 2 settimane dall'inizio del trattamento, per comparsa di prurito e dolore nel punto di inoculo dell'exenatide ow.

Degli altri 20 pazienti, solo 3 hanno riferito fastidio e prurito a livello del ponfo in sede di inoculazione del farmaco, ma hanno continuato la terapia.

Il peso medio della popolazione trattata è di 79,7 kg, con un BMI (indice di massa corporea) medio di 28,9 kg/m². Nei maschi il peso medio è di 84,2 kg, con un BMI medio di 28,4 kg/m²; mentre nelle femmine il peso medio è di 71 kg e il BMI medio è di 30,5 kg/m².

I primi dati sul peso a 6 mesi (durata del Piano Terapeutico e programmazione del controllo clinico) sui primi 6 pazienti indicano che il peso è rimasto invariato in 3 soggetti; si è riscontrato un calo ponderale medio di 6 kg (range 2-11 kg).

La HbA_{1c} media all'inizio del trattamento, rispettando i vincoli imposti dall'AIFA (Agenzia Italiana del Farmaco), è di 63 mmol/mol (7,9%), senza sostanziale distinzione per quanto riguarda il genere: ma-

schì 62,2 mmol/mol (7,84%) e femmine 64,6 mmol/mol (8,05 %).

Al controllo della HbA_{1c} dopo tre mesi il risultato medio è di 50 mmol/mol (6,7%), con una riduzione media di 13 mmol/mol (1,2%), in linea con la letteratura attualmente disponibile. In ogni caso, nella suddivisione di genere non si osservano differenze nel cambiamento della HbA_{1c}. Infatti nei maschi la HbA_{1c} a 3 mesi è di 49,5 mmol/mol (6,67%) con un calo di 21,13 mmol/mol (1,17%), mentre nelle femmine la HbA_{1c} è di 51,66 mmol/mol (6,86%) con una riduzione di 13 mmol/mol (1,19%). In un solo caso la HbA_{1c} non è scesa al controllo a tre mesi, ma addirittura è peggiorata: soggetto 9, maschio, 65 anni, anzianità di diabete 6 anni (Tab. I).

Per quanto riguarda la terapia ipoglicemizzante di partenza si veda la Tabella I; in particolare per ciò che concerne le sulfaniluree (SU), si intende glimepiride o gliclazide. Nessun soggetto era in terapia con glibenclamide al momento del passaggio a exenatide ow.

Nell'impostazione della nuova terapia ho scelto di utilizzare come sulfanilurea solo la gliclazide a rilascio modificato per il basso rischio di ipoglicemia. Nessun paziente ha riferito fino ad adesso ipoglicemie lievi o

severe, dopo il passaggio al nuovo schema di terapia.

Allo stato attuale considero questa nuova classe di farmaci una vera opportunità per i soggetti affetti da diabete e per il diabetologo, per riuscire a ottimizzare il compenso glico-metabolico, migliorare la compliance del paziente, evitando l'utilizzo di farmaci che possano comportare un incremento ponderale o rischi ipoglicemici.

Bibliografia di riferimento

- Bergental RM, Li Y, Porter TK, et al. *Exenatide once weekly improved glycaemic control, cardiometabolic risk factors and a composite index of an HbA_{1c} < 7%, without weight gain or hypoglycaemia, over 52 weeks*. Diabetes Obes Metab 2013;15:264-71.
- Cai Y, Wei L, Ma L, et al. *Long-acting preparations of exenatide*. Drug Des Devel Ther 2013;7:963-70.
- Chiquette E, Toth PP, Ramirez G, et al. *Treatment with exenatide once weekly or twice daily for 30 weeks is associated with changes in several cardiovascular risk markers*. Vasc Health Risk Manag 2012;8:621-9.
- Davies M, Heller S, Sreenan S, et al. *Once-weekly exenatide versus once- or twice-daily insulin detemir*. Diabetes Care 2013;36:1368-76.
- Doggrell SA. *Exenatide estende-release; clini-*

- cal trials, patient preference, and economic consideration. *Patient Prefer Adherence* 2013;7:35-45.
- Grossman S. *Pathophysiological and pharmacological rationale for the use of exenatide once weekly in patients with type 2 diabetes*. *Adv Ther* 2014;31:247-63.
- Gupya V. *Glucagon-like peptide-1 analogues: an overview*. *Indian J Endocrinol Metab* 2013;17:413-21.
- Klein E, Henry RR, Malloy J, et al. *Duration-1 extension: efficacy and tolerability of exenatide one weekly over 6 years in patients with type 2 diabetes mellitus*. EASD 2014 (oral 77).
- Mann KV, Raskin P. *Exenatide extended-release: a once weekly treatment for patients with type 2 diabetes*. *Diabetes Metab Syndr Obes* 2014;7:229-39.
- Meloni AR, De Young MB, Han J, et al. *Treatment of patients with type 2 diabetes with exenatide once weekly versus oral glucose-lowering medications or insulin glargine: achievement of glycemic and cardiovascular goals*. *Cardiovasc Diabetol* 2013;12:48.
- Saunders W, Nguyen H, Kalsekar I. *Real-world comparative effectiveness of exenatide once weekly and liraglutide in patients with type 2 diabetes mellitus*. EASD 2014 (poster 828).
- Stolar MW, Grimm M, Chen S. *Comparison of extended release GLP-1 receptor agonist therapy versus sitagliptin in the management of type 2 diabetes*. *Diabetes Metab Syndr Obes* 2013;6:435-44.
- Trautmann M, Malloy J, Han J. *Sustained glycaemic control with exenatide once weekly versus insulin glargine: associations with baseline factors and early treatment response*. EASD 2014 (poster 844).
- Vora J, Malloy J. *Daily blood glucose variability with exenatide once weekly versus basal insulin in three randomised, controller trials*. EASD 2014 (poster 845).

**Giuseppe Derosa^{1,2}
Pamela Maffioli^{1,3}**

¹ Dipartimento di Medicina Interna e Terapia Medica, Clinica Medica II, Università di Pavia, Ambulatori di Diabetologia e Malattie Metaboliche, Fondazione IRCCS Policlinico S. Matteo, Pavia;

² Centro di Studio e Ricerche di Fisiopatologia e Clinica Endocrino-Metabolica, Università di Pavia;

³ Scuola di Dottorato in Medicina Sperimentale, Università di Pavia

CORRISPONDENZA

GIUSEPPE DEROSA
giuseppe.derosa@unipv.it

Caso clinico: efficacia e sicurezza di exenatide LAR in un paziente diabetico obeso tipo 2

Un uomo, di 68 anni, libero professionista, giunge al nostro ambulatorio inviato dal medico curante per diabete scompensato nel mese di marzo 2014.

Il paziente ha una madre di 88 anni, diabetica, ipertesa, dislipidemica e con pregresso infarto del miocardio all'età di 65 anni, e un padre, deceduto all'età di 86 anni, per tumore al fegato. Il paziente ha, inoltre, una sorella di 67 anni in apparente stato di buona salute. Il paziente è un fumatore abituale da circa 20 anni (40 sigarette al giorno), segue una dieta che definiremmo ipercalorica, ha una vita sedentaria e assume alcolici saltuariamente. Il paziente riferisce un alvo regolare e una minzione e diuresi nella norma. Il paziente è stato sottoposto a un intervento di appendicectomia all'età di 12 anni; nel 2009 gli è stato diagnosticato il diabete mellito tipo 2, nello stesso anno sono state diagnosticate anche un'ipertensione arteriosa e un'ipercolesterolemia poligenica.

Il paziente assume regolarmente:

- metformina 500 mg x 3 (1 cp dopo colazione + 1 cp dopo pranzo + 1 cp dopo cena);
- sotalolo 80 mg (1 cp ore 8);
- perindopril 5 mg (1 cp ore 20);
- atorvastatina 20 mg (1 cp ore 20);
- acido acetilsalicilico 100 mg (1 cp dopo pranzo).

Alla prima valutazione il paziente presenta

un'obesità di II grado [peso 104 kg, altezza 1,68 m, BMI (indice di massa corporea) 36,87 kg/m²], prettamente viscerale (circonferenza addominale 112 cm). L'esame obiettivo risulta nella norma a eccezione di una modesta epatomegalia con margine epatico palpabile a 2 cm dall'arcata costale. La pressione arteriosa in ortostatismo è di 130/84 mmHg, con una frequenza cardiaca di 80 bpm ritmica; la pressione arteriosa in clinostatismo, invece, è di 130/80 mmHg, con una frequenza cardiaca di 82 bpm ritmica.

Agli esami ematochimici il paziente presenta un compenso glicemico inadeguato, con un valore di emoglobina glicata (HbA_{1c}) di 8,6% o 71 mmol/mol, una glicemia a digiuno di 208 mg/dl, una funzionalità epatica e renale nella norma, un valore di colesterolo totale di 148 mg/dl, un valore di colesterolo HDL di 44 mg/dl e un valore di trigliceridi di 142 mg/dl.

Al profilo glicemico si riscontra la presenza di iperglicemie durante tutto l'arco della giornata, con picchi fino a 250 mg/dl.

Il paziente ha già eseguito, su consiglio del medico curante, un ecodoppler TSA (tronchi sovraortici) che ha evidenziato una stenosi carotidea lieve bilaterale.

Visto il non adeguato controllo glicemico, si istruisce il paziente a seguire scrupolosamente il piano nutrizionale da 1.800 Kcal consegnatogli e a incrementare l'attività fi-

sica, anche in considerazione dell'eccesso ponderale. Si titola, inoltre, metformina a 1000 mg tre volte al giorno.

Controllo a tre mesi

I parametri antropometrici del paziente sono, sostanzialmente, sovrapponibili a quelli della visita precedente. Agli esami ematochimici, si rileva un lieve miglioramento del valore di emoglobina glicata (da 8,6% o 71 mmol/mol a 8,1% o 65 mmol/mol). Il paziente riferisce di aver avuto scariche diarroiche con la posologia di metformina impostata alla visita precedente e che il medico curante ha ritenuto opportuno, per tale motivo, ridurne la posologia a 850 mg tre volte al giorno. Tale dosaggio è stato ben tollerato.

In considerazione del permanere di uno scarso controllo glicemico, del profilo glicemico ancora non soddisfacente, con evidenza di iperglicemie, con picchi fino a 210 mg/dl durante l'arco della giornata e del notevole eccesso ponderale, si decide di introdurre in terapia un agonista del GLP-1 (*glucagon-like peptide 1*), in particolare exenatide *long acting release* (LAR), e si istruisce il paziente riguardo la tecnica di somministrazione per via sottocutanea, 2 mg una volta alla settimana. Si preferisce non introdurre in terapia un regime insulinico per evitare un ulteriore incremento ponderale in un paziente già obeso.

Tabella I. Algoritmo per la terapia del diabete mellito tipo 2.

INIZIARE CON SOLO INTERVENTO SU STILE DI VITA, SE NON GRAVE SCOMPENSO METABOLICO



AGGIUNGERE GRADUALMENTE METFORMINA, FINO ALLA DOSE DI ALMENO 2 g/die



Add on a metformina	Ipoglic.	Peso	Effetti indesid.	CVD	Fattori rischio CV	Scomp. cardiaco	Effetti GI	Costo
Gliptina	1A	1B	Rari	1A	1B	2B (2)	1A	Elevato
A.R. GLP-1	1A	1A	Non indicato in IRC	3B	1A	2B	1C	Elevato
Sulfonilurea o repaglinide	1D	1D	Non indicato in IRC (3)	3C (2)	1B	1B	1A	Basso
Pioglitazione	1A	1D	Fratture	1A	1A	1E	1A	Medio
Acarbosio	1A	1D	Rari	2B	2B	3C	1C	Basso
Gliflozina	1A	1A	Infezioni GU	3C	2B	2B	1A	???
Insulina basale	1D	1A	Rari	1B	1A	1B	1A	Medio

■ effetto o parametro negativo o sconsigliato; ■ effetto o parametro parzialmente negativo o sconsigliato; ■ effetto o parametro positivo o probabilmente positivo; ■ il farmaco non ha effetti significativi sul parametro o viene dato un giudizio neutro.
Sigle: rappresentano il grado di evidenza (1-6) e di forza (A-E).

In base ai nuovi *Standard Italiani per la Cura del Diabete Mellito 2014*¹, nel caso l'intervento sullo stile di vita e metformina al massimo dosaggio tollerato non siano sufficienti a raggiungere un adeguato controllo glicemico, bisogna introdurre un nuovo farmaco ipoglicemizzante (Tab. I). La scelta del farmaco ipoglicemizzante va fatta sulla base delle caratteristiche del paziente e degli obiettivi che si vogliono raggiungere. Nel nostro caso, oltre che raggiungere un adeguato controllo glicemico, è fondamentale che il nostro paziente perda peso. Rifacendoci agli *Standard Italiani del Diabete Mellito 2014*, i due farmaci più efficaci nel ridurre il peso corporeo sono le gliflozine o inibitori del co-trasporto sodio-glucosio, non ancora disponibili in Italia al di fuori

di alcuni protocolli di ricerca, e gli agonisti del recettore del GLP-1. Nel caso specifico, abbiamo aggiunto alla terapia exenatide LAR, sfruttando la praticità della somministrazione settimanale, in modo da aumentare l'aderenza al trattamento da parte del paziente.

Controllo a sei mesi

Dopo ulteriori tre mesi, abbiamo riscontrato un decremento del valore di HbA_{1c} (da 8,1% o 65 mmol/mol a 7,2% o 56 mmol/mol). Per quanto riguarda il peso corporeo, il peso è calato da 104 kg a 96 kg, con un BMI sceso da 36,87 a 34,04 kg/m² e la circonferenza addominale si è ridotta di

4 cm. Il paziente riferisce una buona tollerabilità al farmaco, con una leggera cefalea il giorno della somministrazione, che si risolve nel giro di qualche ora. Per quanto riguarda il profilo lipidico, agli esami abbiamo riscontrato la persistenza di un buon profilo lipidico, con un colesterolo totale di 140 mg/dl, un colesterolo HDL di 46 mg/dl, e un valore di trigliceridi di 90 mg/dl.

Commento

Exenatide è un analogo di sintesi del GLP-1 umano che si lega direttamente ai recettori per il GLP-1 con funzione di agonista. Exenatide sopprime la secrezione di glucagone e rallenta la motilità gastrica,

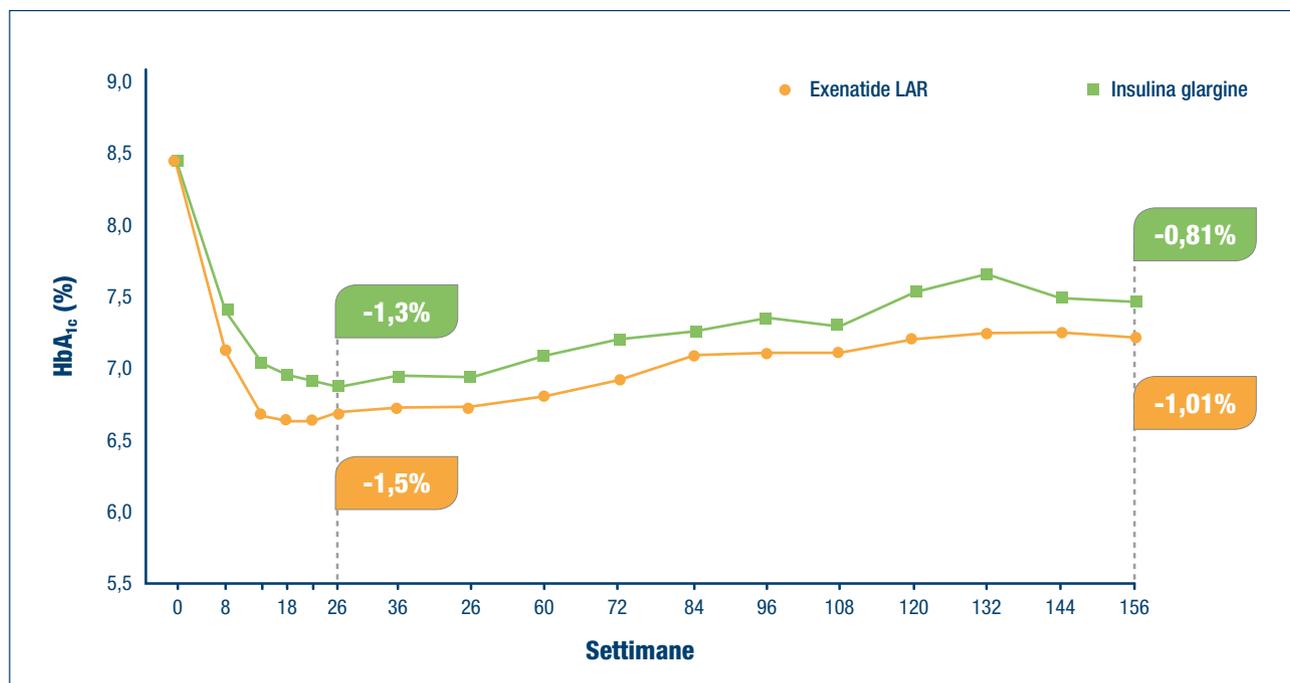


Figura 1.
Riduzione del valore di HbA_{1c} con exenatide LAR e insulina glargine.

non è associato a rischio di ipoglicemia e ha un effetto favorevole nel ridurre il peso corporeo³. L'introduzione in commercio di exenatide LAR ha costituito un grande passo avanti nella terapia del diabete mellito tipo 2. Tale formulazione, infatti, permette di associare gli effetti positivi dimostrati in vari studi condotti sugli agonisti del GLP-1 a somministrazione quotidiana, alla maggiore aderenza del paziente legata alla somministrazione settimanale del farmaco. Exenatide LAR, ha, inoltre, dimostrato di essere superiore a insulina glargine nel ridurre il valore di HbA_{1c}. Nel-

lo studio DURATION-3², infatti, exenatide LAR, 2 mg una volta a settimana, è stato confrontato con insulina glargine, una volta al giorno, dimostrando una migliore efficacia sulla riduzione del valore di HbA_{1c}, sia dopo 26 settimane, sia dopo 3 anni di trattamento (Fig. 1), con un migliore effetto sul peso corporeo e una minore incidenza di ipoglicemia.

In conclusione, quindi, exenatide LAR può essere un valido aiuto per aumentare l'aderenza del paziente al trattamento anti-diabetico, per la sua buona capacità di ridurre il valore di HbA_{1c}, ma, soprattutto, per

l'ottimo calo ponderale ottenuto con questo principio attivo.

Bibliografia

- ¹ <http://www.standarditaliani.it/>
- ² Diamant M, Van Gaal L, Guerci B, et al. *Exenatide once weekly versus insulin glargine for type 2 diabetes (DURATION-3): 3-year results of an open-label randomised trial.* Lancet Diabetes Endocrinol 2014;2:464-73.
- ³ Derosa G, Maffioli P. *GLP-1 agonists exenatide and liraglutide: a review about their safety and efficacy.* Curr Clin Pharmacol 2012;7:214-28.

Diabete gestazionale e diabete mellito tipo 2: momenti diversi della stessa patologia

Grazia Giovanna La Verghetta

U.O.C. Territoriale Endocrinologia e Metabolismo, AUSL Pescara

CORRISPONDENZA

GRAZIA GIOVANNA LA VERGHETTA
grazia.laverghetta@gmail.com

A.M. è una giovane donna, di origine caucasica, di 45 anni, obesa (peso 84 kg, indice di massa corporea, BMI, 32). È coniugata con un figlio di 9 anni. Tassista.

Storia clinica

Nel 2004, alla 24^a settimana le veniva posta diagnosi di GDM (diabete mellito gestazionale) dopo OGTT (*oral glucose tolerance test*) con 75 g di glucosio (90 mg/dl a 0'; 213 mg/dl a 60'; 145 mg/dl a 120'). Impostata inizialmente solo la terapia nutrizionale adeguata, con tre pasti principali e tre spuntini. Controlli ogni 15 giorni. Nonostante la stretta compliance alla dieta, i controlli glicemici eseguiti a domicilio, secondo le indicazioni prescritte, mostravano un aumento dei valori non solo a digiuno, ma anche postprandiali. Veniva intrapresa terapia insulinica con analogo rapido ai pasti principali e insulina basale (4 UI di insulina ultrarapida a pranzo e cena e insulina detemir 8 UI prima di coricarsi). Il controllo glicemico è risultato buono durante la gravidanza, con incremento ponderale materno adeguato (12 kg). Anche la crescita fetale, documentata da ecografie ostetriche, è risultata regolare. La gravidanza si è conclusa con parto eutocico. La paziente ha ripetuto l'OGTT dopo 8 settimane dal parto con risultato nella norma.

Evoluzione clinica

Nel 2013 è stata registrata una HbA_{1c} di 7,5% con conseguente diagnosi di diabete mellito tipo 2 (DMT2).

Esami ematochimici: emoglobina glicata 7,5% (58 mmol/mol); colesterolo 240 mg/

dl; colesterolo HDL 45 mg/dl; colesterolo LDL 183 mg/dl; trigliceridi 60 mg/dl; glicemia a digiuno 184 mg/dl; glicemia dopo colazione 220 mg/dl; SGOT (transaminasi glutammato-ossalacetato) 9 UI/L; GPT (glutammato-piruvato transaminasi) 8 UI/L; creatinina 0,74 mg/dl; acido urico 3,4 mg/dl; omocisteina 7; TSH (*thyroid stimulating hormone*) 1,52 mUI/ml.

Esame obiettivo: peso 84 kg, altezza 162 cm, BMI 32 kg/m²; circonferenza vita 89 cm, pressione arteriosa 160/90 mmHg (Tab. I), E.O. cardiovascolare negativo.

Esami strumentali: FOO: non RD (retinopatia diabetica), ECG (elettrocardiogramma): RS (ritmo sinusale), 72 bpm, asse equilibrato, non alterazioni della RV. Sensibilità vibratoria agli arti inferiori: normale.

Follow-up: sulla base di questa diagnosi viene prescritta dieta di 1.500 Kcal, attività fisica regolare e metformina alla dose di 500 mg, 1 cp x 2. Dopo tre mesi la paziente viene nuovamente a visita per riscontro di valori glicemici postprandiali non a target e per la difficoltà a perdere peso (glicemia a digiuno 145 mg/dl, glicemia post-prandiale 175 mg/dl, HbA_{1c} 7,4%, 82 kg, circonferenza vita 89 cm).

Si inserisce exenatide once-weekly: da

praticare una volta a settimana in qualunque momento della giornata.

Discussione

Il GDM ha le stesse caratteristiche del DMT2: aumento dell'insulino-resistenza e riduzione della produzione insulinica. In realtà, durante la gravidanza normale si crea comunque insulino-resistenza. Quando però la secrezione insulinica non è in grado di compensare questa insulino-resistenza si instaura il GDM. Il rischio di sviluppare DMT2 è elevato al punto che il GDM è considerato uno stadio precoce nella storia del DM. Familiarità, diagnosi di GDM prima della 24^a settimana di gravidanza, iperglicemia a digiuno durante la gravidanza, necessità di terapia insulinica e il grado di obesità post-partum, sono tutti fattori che possono contribuire all'evoluzione verso il diabete mellito. Oltre all'incidenza di diabete mellito, le donne con pregresso GDM presentano un rischio maggiore di sviluppare ipertensione, dislipidemia, malattie cardiovascolari, suggerendo come in questa popolazione si possa individuare una condizione simile alla sindrome metabolica. Il GDM potrebbe essere considera-

Tabella I. Esami prima e dopo la terapia.

HbA _{1c} 7,5%	HbA _{1c} 6,2%
Peso 84 kg	Peso 70 kg
Pressione arteriosa 160/90 mmHg	Pressione arteriosa 140/80 mmHg
Circonferenza vita 89 cm	Circonferenza vita 84 cm
Colesterolo LDL 183 mg/dl	Colesterolo LDL 105 mg/dl
Glicemia a digiuno 184 mg/dl	Glicemia a digiuno 95 mg/dl
Glicemia dopo colazione 220 mg/dl	Glicemia dopo colazione 125 mg/dl

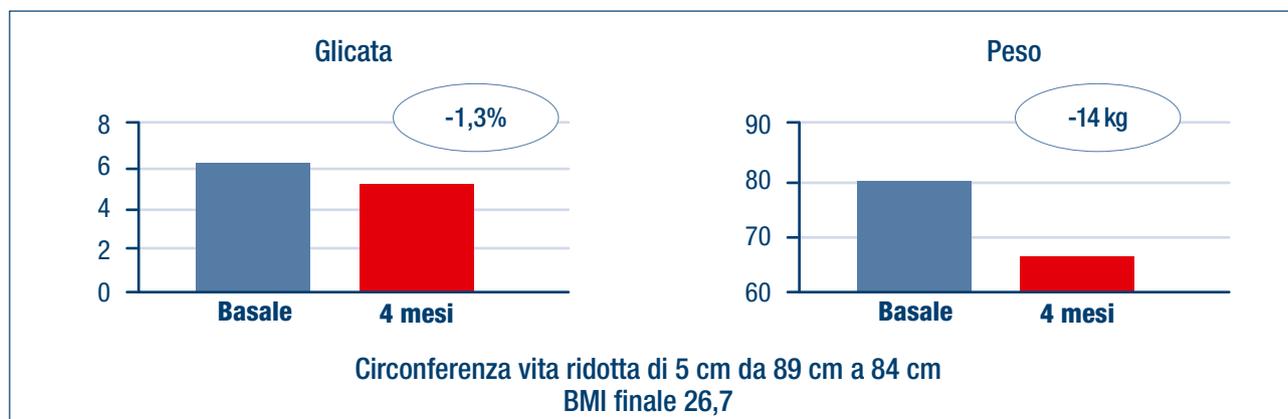


Figura 1.

Caratteristiche della paziente: donna di 45 anni, diagnosi di DMT2 nel 2013 (GDM nel 2004), BMI basale 32. Con exenatide LAR e metformina (100 mg/die) migliora la glicata e il peso.

to una forma di prediabete e la gravidanza con le sue molteplici modificazioni metaboliche potrebbe slatentizzare un preesistente e silente rischio, contribuendo a identificare una popolazione su cui indirizzare strategie preventive. In queste donne si dovrebbe avviare un programma di intervento sullo stile di vita in grado di agire in modo efficace e deciso tanto da modificare almeno i fattori di rischio "modificabili" così importanti per un successivo sviluppo di diabete.

Trattamento ed evoluzione clinica

Il trattamento con metformina ed exenatide once-weekly si è dimostrato efficace nel migliorare in modo significativo il compenso glicemico e il peso corporeo.

Dopo quattro mesi di trattamento la paziente ripete gli esami ematochimici con i seguenti risultati:

- peso 70 kg;
- HbA_{1c} 6,2%;
- circonferenza vita 84 cm.

Conclusioni

Esistono evidenze sia dirette, derivanti da studi di follow-up, sia indirette, ricavabili da dati epidemiologici sulla prevalenza del GDM e diabete mellito all'interno di una data popolazione, a favore di un rischio aumentato di diabete mellito in donne con pregresso GDM. In uno studio condotto su circa 600 donne con GDM, Peters ha evi-

denziato come una singola gravidanza sia in grado di accelerare lo sviluppo di DM in donne che presentano alterazioni della funzione beta cellulare.

Inoltre la gravidanza rappresenta una condizione fisiologica di estrema resistenza insulinica durante la quale l'organismo materno riesce a mantenere l'omeostasi glucidica grazie al progressivo aumento della secrezione insulinica. Quando la beta-cellula non è più in grado di mantenere una secrezione insulinica adeguata s'instaura l'iperglicemia. La diagnosi di GDM permette di identificare un numero significativo di donne con reale rischio di diabete futuro, anche se non tutte donne svilupperanno il diabete.

La scelta della terapia con metformina ed exenatide LAR, associata a stile di vita corretto (dieta e attività fisica) si è dimostrata efficace nel ridurre, anche in breve tempo, l'HbA_{1c} e il peso corporeo (Fig. 1). Stesso effetto anche sul profilo lipidico e sulla pressione arteriosa con ottima tolleranza farmacologica.

Solo nelle prime settimane la paziente aveva manifestato prurito in sede di iniezione (il prurito si è manifestato subito dopo la prima iniezione ed è sparito completamente dopo un mese in seguito all'utilizzo di antistaminico per os e applicazione locale di gentamicina e betametasona).

Inoltre con exenatide LAR la paziente ha seguito correttamente la terapia proprio per la sua comodità d'uso, praticandola solo una volta a settimana e ha manifestato pochi o nulli effetti collaterali gastrointestinali (nausea e dispepsia solo per i primi

15 giorni, scomparsi spontaneamente). E, particolare molto importante, senza nessun evento ipoglicemico, aspetto particolarmente importante considerando anche il lavoro della paziente (tassistessa).

Commento finale

- Si evidenzia buona efficacia di exenatide LAR nel portare l'HbA_{1c} al di sotto del 7% in soli 4 mesi in associazione a dieta e attività fisica e metformina (al dosaggio di 500 mg x 2, intollerante a dosaggi maggiori).
- L'introduzione di exenatide LAR permette di migliorare profilo lipidico e PA se associata a dieta e attività fisica.
- La paziente raggiunge un BMI di 26,7 con conseguente beneficio sulla riduzione del rischio cardiovascolare.

Bibliografia di riferimento

- Damm P, Kuhl C, Bertelsen A, et al. *Predictive factors for the development in women with previous gestational diabetes mellitus*. Am J Obstet Gynecol 1992;167:607-16.
- Kim C, Newton KM, Knopp RH. *Gestational diabetes and the incidence of type 2 diabetes. A systematic review*. Diabetes Care 2002;25:1862-8.
- O'Sullivan JB. *Diabetes mellitus after GDM*. Diabetes 1991;40(Suppl. 2):131-5.
- Ryan GJ, Moniri NH, Smiley DD. *Clinical effects of once-weekly exenatide for the treatment of type 2 diabetes mellitus*. Am J Health Syst Pharm 2013;70:1123-31.

Efficacia e sicurezza delle terapie ipoglicemizzanti nel paziente diabetico cardiopatico

Kyriazoula

Chatzianagnostou

Medico diabetologo presso Fondazione Toscana G. Monasterio, Pisa

CORRISPONDENZA

KYRIAZOULA CHATZIANAGNOSTOU
zulgar71@gmail.com

M.G., 76 anni, familiarità diabetica e per patologia cardiovascolare. Vedova, pensionata, vive sola. Buona mangiatrice. Affetta da ipertensione arteriosa in terapia, ipercolesterolemia non trattata, obesità grave. Nega diabete mellito. A novembre 2013, in seguito ad angor e sincopi recidivanti, si reca a visita cardiologica e ad accertamenti cardiovascolari che mettono in evidenza: area ischemica a carico della parete anteriore del ventricolo sinistro. Viene disposto il ricovero.

Esame clinico: peso 103 kg, BMI (indice di massa corporea) 40,23 kg/mq, soffio sistolico alla punta e al centrum cordis di 3/6 L e al focolaio aortico di 4/6 L, addome globoso per adipe, polo inferiore del fegato debordante di circa 3 cm dall'arcata costale destra, discromia diffusa agli arti inferiori.

Ecocardiogramma: ipocinesia della parete anteriore del ventricolo sinistro.

Indagine emodinamica: stenosi significativa a carico dell'arteria discendente anteriore sottoposta successivamente a rivascularizzazione percutanea e posizionamento di stent.

Terapia medica: amlodipina 5 mg 1 cpr, losartan 100 mg 1 cpr, alendronato 70 mg a settimana, calcio carbonato 1000 mg, vitamina D3 4000 UI, aspirina 100 mg 1 cpr.

Esami ematochimici: glicemia 330 mg/dl, HbA_{1c} 8,6%, glicosuria ++; creatininemia 2,1 mg/dl che diventava 3 mg/dl ed eGFR (*estimated Glomerular Filtration Rate*) (secondo MDRD, *Modification of Diet in Renal Disease*): 41 ml/min dopo l'indagine emodinamica, assente proteinuria; SGOT (transaminasi glutammato-ossalacetato) 53

U/L, SGPT (serum glutamic-pyruvic transaminase) 60 U/L; gamma GT 100 U/L; colesterolo LDL 152 mg/dl.

Secondo gli Standard italiani per la cura del diabete mellito SID-AMD si pone diagnosi di diabete mellito anche in presenza di HbA_{1c} ≥ 48 mmol/mol (6,5%).

Pertanto, alla nostra paziente si aggiunge la diagnosi di diabete mellito tipo 2 in attuale scompenso glico-metabolico. Durante la degenza in Reparto e per la presenza di iperglicemia (glicemia > 180 mg/dl), viene intrapresa terapia insulinica (inizialmente per via endovenosa e successivamente per via sottocutanea, secondo il Protocollo per la Terapia Insulinica Infusionale del Reparto) con regolarizzazione delle glicemie¹ (Fig. 1).

Domanda 1. Quale terapia ipoglicemizzante consigliare alla paziente in dimissione?

Negli ultimi anni la Società Italiana di Diabetologia (SID), l'Associazione Medici Diabetologi (AMD) e l'*American Diabetes Associations* (ADA) raccomandano una scelta di target glicemici meno rigida rispetto agli anni precedenti. In particolare: HbA_{1c} < 7%*, glicemia a digiuno tra 70-130 e post-prandiale < 180 mg/dl (* < 6,5% in singoli pazienti per SID-AMD). Lo stesso vale anche per le scelte terapeutiche che, come mostrano le Figure 2 e 3, dovrebbero essere il più possibile personalizzate.

Le caratteristiche cliniche della paziente sono: diabete mellito neo diagnosticato,

età avanzata, obesità, insufficienza renale lieve-moderata, recente IMA (infarto miocardico acuto).

Sono state descritte differenze fisiopatologiche tra il diabetico adulto e quello anziano; la tolleranza glucidica declina con l'età e i livelli di glicemia a digiuno tendono a essere normali, mentre è più frequente l'iperglicemia postprandiale. La produzione epatica di glucosio (nell'insorgenza in tarda età del diabete) risulta normale e la capacità di risposta all'ipoglicemia è ridotta. Infine, si osserva un deficit dell'asse delle incretine². Anche gli obiettivi glicemici dovrebbero essere individualizzati e, se le condizioni generali del paziente sono relativamente buone, il valore di HbA_{1c} potrà essere compreso tra 6,5 e 7,5%. L'obiettivo primario nell'anziano è evitare l'ipoglicemia perché la stessa ipoglicemia potrebbe essere causa di ischemia (miocardica e cerebrale), aritmie, cadute, demenza. È stato visto come l'utilizzo delle sulfaniluree presenta un rischio relativo di ipoglicemia elevato (passando da 0,85% per la gliclazide a 16% per la glibenclamide). È stato inoltre dimostrato un incremento della mortalità del paziente diabetico anziano con frequenti episodi ipoglicemici³.

Fisso, allora, come obiettivo glicemico per la paziente, HbA_{1c} a 7% e mi oriento verso una scelta terapeutica tale da evitare episodi ipoglicemici. Per questo motivo e, dato che la paziente vive da sola, escludo la terapia insulinica sottocutanea e la terapia con sulfaniluree.

L'obesità è un importante fattore di rischio indipendente per la cardiovasculopatia nei pazienti diabetici. Il 60-90% dei casi di diabete tipo 2 sembra essere correlato all'o-

Ingresso del paziente in Reparto in Urgenza

Sospendere qualsiasi eventuale terapia ipoglicemizzante orale

Se la glicemia iniziale del paziente risulta:

- tra 150-180 mg/dl e il paziente si alimenta somministrare 4 UI IRS (analogo sintetico di insulina-Humalog) sottocute e controllare la glicemia prima e 2 ore dopo i pasti (se il paziente è digiuno no insulina)

Se dopo due pasti consecutivi le glicemie, sia pre- sia postprandiali, permangono elevate intraprendere lo schema insulinico "basal bolus" e proseguire lo stick glicemico prima e due ore dai pasti, apportando le opportune modifiche a seconda dello stick glicemico e lo stato clinico e dell'alimentazione del paziente:

- ≥ 180 mg/dl iniziare lo schema infusione insulinica a partire da 2 UI/h e seguire l'Algoritmo 1 controllando la glicemia ogni 2 ore (sia che il paziente sia a digiuno sia che si alimenti)
- controllare la glicemia con stick glicemico ogni 2 ore durante il giorno e ogni 3 durante la notte

Proseguire l'Algoritmo 1 fino a quando il controllo metabolico con la terapia insulinica infusione non risulti regolare per almeno 24 ore (valori glicemici tra 120 e 180 mg/dl sia pre- sia postprandiale) con una velocità infusione costante per poi passare alla terapia sottocutanea o sospendere la terapia insulinica.

Algoritmo 1

GLICEMIA MG/DL	INSULINA U/H
< 120	No
120-149	1
150-179	1,5
180-209	2
210-239	2
240-269	3
270-299	3
300-329	4
330-359	4
> 360	6

Figura 1.

Protocollo per la terapia insulinica infusione in paziente con SCA (sindrome coronarica acuta) - Fondazione Toscana G. Monasterio.

besità. E questa può accrescere di 90 volte il rischio di sviluppare un diabete tipo 2. Siccome le cardiovasculopatie sono responsabili del 70-80% dei decessi dei pazienti con diabete, è di cruciale importanza rivolgere l'attenzione alla correlazione tra obesità e diabete. Pertanto, per i pazienti diabetici, sottolineare la necessità di perdere peso può essere il compito terapeutico in assoluto più importante ⁴.

Il mio primo approccio alla paziente dal punto di vista dietetico è tastare le sue intenzioni a intraprendere un percorso dietetico-comportamentale tale da apportare un calo ponderale significativo e di mantenere tale peso nel tempo. La paziente ha avuto nel tempo un andamento a yo-yo e attualmente, vivendo da sola, è caratterizzata da poca motivazione a prepararsi i piatti giornalieri. Il fatto però di aver avuto un infarto la spinge a dimagrire. Gli fornisco, pertanto, uno schema dietetico ipocalorico, bilanciato e personalizzato, di circa 300 Kcal giornalieri meno rispetto al suo metabolismo basale calcolato secondo la formula di Harris-Benedict. Per ora non ritengo opportuno fornire alcuna raccomandazione su eventuale attività fisica.

Il farmaco di prima scelta da utilizzare nel diabetico è la metformina, sia in monoterapia sia in associazione successiva con altre classi di ipoglicemizzanti. Agisce prevalentemente sulla produzione epatica di glucosio (gluconeogenesi), aumentata in condizioni di resistenza insulinica, agendo soprattutto sull'iperglicemia a digiuno e presentando un'efficacia ipoglicemizzante simile a quella delle sulfaniluree e pari a una riduzione dell'HbA_{1c} di 1,5-2%.

Trova però controindicazione in alcune patologie e in alcuni stadi di insufficienza renale (Tab. I).

Lo studio UKPDS (*United Kingdom Prospective Diabetes Study*) ha dimostrato che la terapia con metformina è risultata

Tabella I.

GFR	INDICAZIONI
> 60 ml/min	Non controindicazioni renali
Tra 45-60 ml/min	Continuare l'uso e controllare la funzionalità renale ogni 3-6 mesi
Tra 30-45 ml/min	Prescrivere con cautela, Usare una dose più bassa (metà della dose massima) max 1500 mg/die e controllare la funzione renale (ogni 3 mesi)
< 30 ml/min	Interrompere la metformina

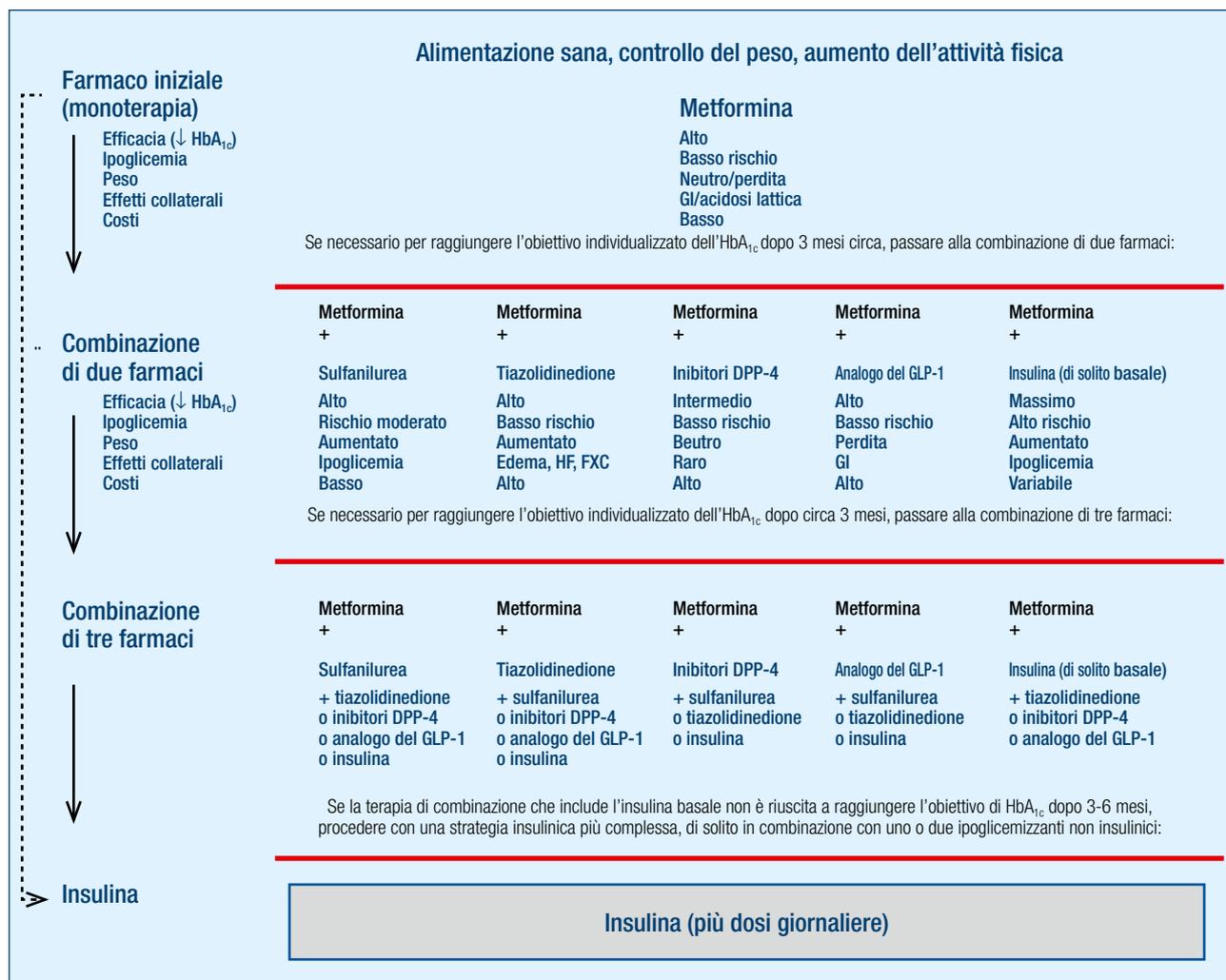


Figura 2. Terapia ipoglicemizzante nel diabete tipo 2: raccomandazioni ADA-EASD.

associata a un rischio inferiore di sviluppare malattia cardiovascolare e che presenta un limitato rischio potenziale di determinare ipoglicemia 5 6. Decido allora di partire con la metformina ma, data la presenza di insufficienza renale moderata, con FG (filtrato glomerulare) di 41 ml/min, consigliando la metà della dose massima (500 mg 1 cpr 3 volte/die) e rinnovo l'appuntamento ambulatoriale dopo circa 30 giorni.

1° controllo ambulatoriale: calo ponderale di circa 3 kg (BMI 39 kg/mq). Buona adesione alla dieta. Il diario mostra glicemia a digiuno e pre-prandiale media circa 125 mg/dl. Persiste iperglicemia post-prandiale con media attorno a 185 mg/dl. Lamenta diarrea nei primi 8 giorni di assunzione della metformina 5 6.

Domanda 2. Come modificare la terapia ipoglicemizzante?

I dati suddetti, associati al fenotipo obeso della mia paziente, mi orientano verso la scelta di terapie ipoglicemizzanti attive sulla glicemia post-prandiale e con effetti positivi o neutri sul peso corporeo come gli agonisti GLP-1 (*glucagon-like peptide-1*) o gli inibitori DPP-IV (*dipeptidil-peptidasi-IV*). Per la scarsa compliance della paziente verso una terapia iniettiva e l'effetto intestinale lamentato, mi oriento verso un farmaco della classe degli inibitori DPP-IV. Negli ultimi anni sono stati condotti diversi studi che hanno dimostrato sia l'efficacia sia la sicurezza e la loro tollerabilità anche nel paziente anziano fragile. Inoltre, possiamo

ridurre la loro dose in casi di ridotto filtrato. Oggi sono disponibili studi di confronto in popolazioni con patologia cardiovascolare con dati che supportano la sicurezza e la non inferiorità di questi farmaci rispetto alle cure ipoglicemiche convenzionali. (Tab. II) Decido allora un'associazione tra la metformina con saxagliptin 2,5 mg 1 cpr/die (dose dimezzata per la presenza di GFR 41 ml/min) e nuovo controllo del compenso glicemico, e della funzione renale dopo circa 3 mesi.

2° controllo ambulatoriale: ulteriore calo ponderale di 4 kg (BMI 38,67 kg/mq). Miglioramento della glicemia post-prandiale con media circa 160 mg/dl e glicemia a digiuno nei limiti, lieve riduzione del HbA_{1c} (7,8%) e della creatinemia e filtrato glo-

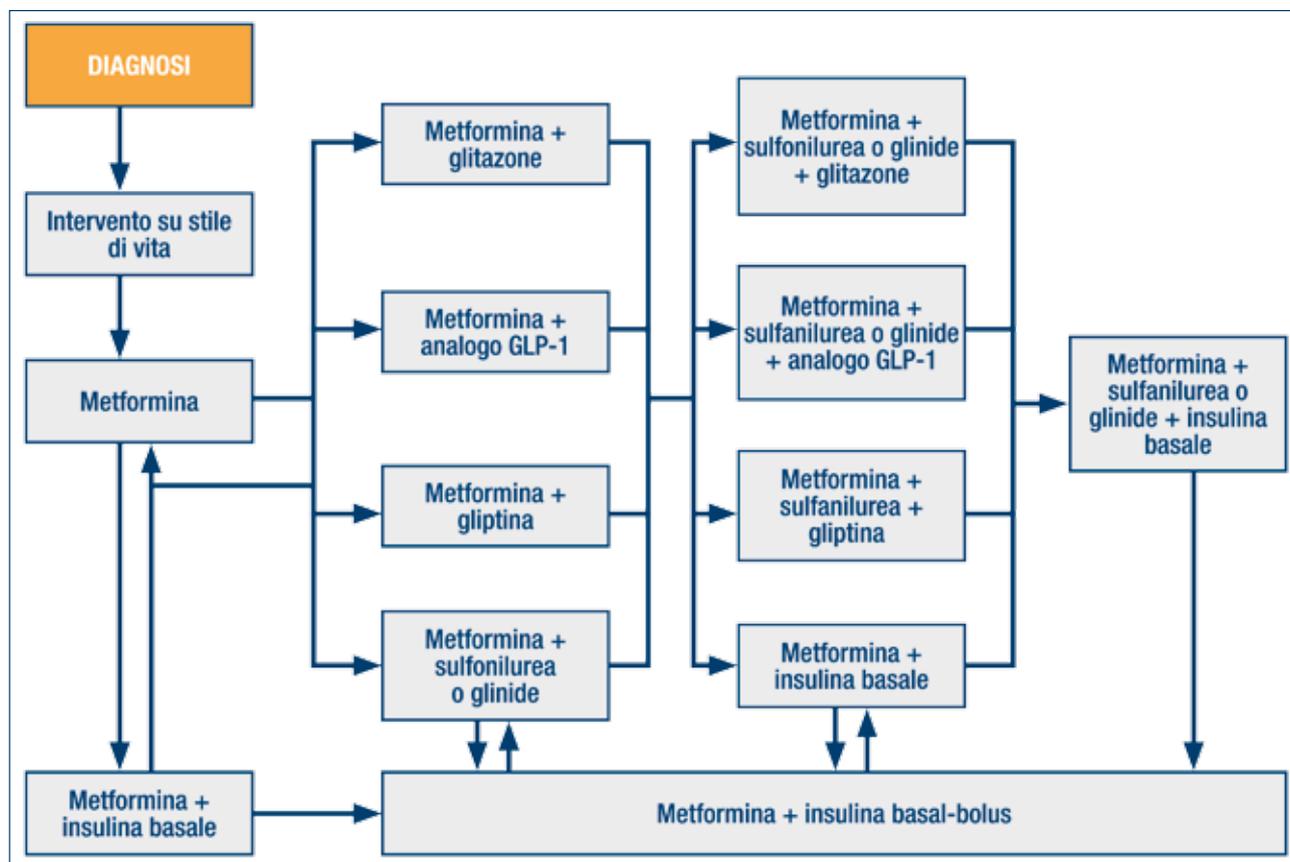


Figura 3.

Tabella II.

STUDIO	DESCRIZIONE	DIMENSIONE	DEL TRIAL	DI FINE
TECOS	Randomizzato, controllato con placebo; valutazione degli esiti CV dopo il trattamento con sitagliptin in pazienti con T2DM e inadeguato controllo glicemico	14000	R	2014
EXAMINE	Multicentrico, randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo; valutazione degli esiti CV dopo il trattamento con alogliptin in aggiunta allo standard di cura in soggetti con T2DM e SCA	6000	R	2015
SAVOR TIMI-53	Multicentrico, randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo, di fase 4; valutazione di saxagliptin sull'incidenza di decessi da eventi CV, IM o ictus ischemico in pazienti con T2DM	16500	A	2014
EXSCEL	Randomizzato, controllato con placebo; valutazione degli esiti CV dopo il trattamento con exenatide una volta/settimana in pazienti con T2DM	12000	R	2017
ELIXA	Randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo, a gruppi paralleli, multicentrico; valutazione degli esiti CV durante il trattamento con lixisenatide in pazienti con T2DM dopo SCA	6000	R	2014
LEADER	A lungo temine, multicentrico, internazionale, randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo; determinazione degli effetti di liraglutide sugli eventi CV	9000	A	2016
CAROLINA	Multicentrico, randomizzato, a gruppi paralleli, in doppio cieco; valutazione della sicurezza di linagliptin vs. glimepiride in pazienti con T2DM ad alto rischio CV	6000	R	2018

SCA: sindrome coronarica acuta; T2DM: diabete mellito tipo 2; IM: infarto miocardico; CV: cardiovascolare.

merulare (creatininemia 1,9 mg/dl, GFR 46 ml/min). Si rinnova l'appuntamento dopo circa 3 mesi.

Bibliografia

- ¹ Malberg K, Northammar A, Wedel H, et al. *Long-Term Results From the Diabetes and Insulin-Glucose Infusion in Acute Myocardial Infarction (DIGAMI) Study*. *Circulation* 1999;99:2626-32.
- ² Monami M, Cremasco F, Lamanna C, et al. *Predictors of response to dipeptidyl peptidase-4 inhibitors: evidence from randomized clinical trials*. *Diabetes Metabol Res Rev* 2011;27:362-72.
- ³ McCoy RG, Van Houten HK, Ziegenfuss JY, et al. *Increased mortality of patients with diabetes reporting severe hypoglycemia*. *Diabetes Care* 2012;35:1897-901.
- ⁴ Anderson JW, Kendall CW, Jenkins DJ. *Importance of weight management in type 2 diabetes: review with meta-analysis of clinical studies*. *J Am Coll Nutr* 2003;22:331-9.
- ⁵ UKPDS Group. *Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34)*. *Lancet* 1998;352:854-65.
- ⁶ 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* 1998;352:837-53.

In collaborazione con

**Carlo Bruno Giorda¹
Katherine Esposito²
Roberta Manti¹
Francesco Romeo¹**

¹ Struttura Complessa Malattie Metaboliche e Diabetologia, ASL Torino 5; ² U.O.C Endocrinologia e Malattie del Metabolismo, Centro di Diabetologia, Azienda Ospedaliera Universitaria, Seconda Università di Napoli

CORRISPONDENZA

CARLO BRUNO GIORDA
giordaca@tin.it

Highlights Simposio “Mantenimento della terapia ipoglicemizzante orale: quali benefici?”

*VII Convegno Nazionale Fondazione AMD,
Baveno, 23-25 ottobre 2014*

Sitagliptin e persistenza del trattamento nella pratica clinica

La commercializzazione in Italia dei farmaci a base di incretine a inizio 2008 ha rivoluzionato la modalità di trattare il diabete mellito tipo 2. Il famoso studio UKPDS¹ (*United Kingdom Prospective Diabetes*) raccomandava già da diversi anni di mantenere bassi i valori di HbA_{1c} evitando le ipoglicemie per ridurre i rischi di complicanze legate alla malattia. I farmaci disponibili fino ad allora erano inadeguati e/o insufficienti a tal scopo. Tra tutte, le sulfaniluree che riuscivano sì a migliorare le glicemie aumentando però nel contempo il rischio di ipoglicemie e determinando un incremento ponderale. Gli inibitori della dipeptidil-peptidasi 4 (DPP-4), il cui capostipite è stato il sitagliptin, grazie al loro innovativo meccanismo d'azione sono in grado di ridurre la glicemia a digiuno e soprattutto postprandiale, migliorando il compenso glicemico senza determinare ipoglicemie. Questo aspetto ha consentito ai medici di lavorare in sicurezza riducendo l'inerzia terapeutica per paura degli eventi avversi. Uno studio significativo in tal senso² è stato effettuato su 641 pazienti trattati con insulina e randomizzati all'aggiunta di sitagliptin o placebo per 24 settimane. A partire da due settimane dopo la rando-

mizzazione, il dosaggio di insulina veniva gradualmente aumentato fino a raggiungere una glicemia a digiuno di 72-100 mg/dl. Al termine delle 24 settimane di durata dello studio, i pazienti in trattamento con sitagliptin avevano avuto una minore necessità di aumentare le unità di insulina rispetto al gruppo di controllo. Inoltre, i soggetti randomizzati a sitagliptin presentavano un controllo glicemico migliore (al termine dello studio la riduzione dell'emoglobina glicata era di 1,31 punti percentuali, contro lo 0,87 dei controlli) e un'incidenza di crisi ipoglicemiche sintomatiche nettamente inferiore (25% nel gruppo sitagliptin contro 37% nel gruppo placebo).

Per quanto riguarda invece l'aspetto delle ipoglicemie, i risultati di un'analisi post hoc, presentati al congresso dell'*American Diabetes Association* (ADA) hanno evidenziato che nel gruppo trattato con sitagliptin ci sono state meno crisi ipoglicemiche notturne rispetto al gruppo di controllo (rispettivamente 14,9% contro 20,1%); a 24 settimane, inoltre, una percentuale superiore tra i pazienti randomizzati al trattamento con sitagliptin raggiungeva il target di glicata inferiore a 7, senza crisi di ipoglicemia notturne, rispetto ai pazienti del gruppo di controllo (rispettivamente 33,9% contro il 16,6%).

Oltre tale utilizzo, gli inibitori del DPP-4 sono farmaci sicuri che possono essere utilizzati tranquillamente anche nel paziente fragile. In primis, in alcuni casi con adeg-

guamento del dosaggio, possono essere utilizzati nelle forme avanzate di insufficienza renale cronica. Infatti, sia nelle linee guida dei nefrologi (KDOQI 2012) sia negli algoritmi dell'AMD per la cura della malattia diabetica tali farmaci sono consigliati e utilizzabili in sicurezza anche in questa tipologia di pazienti³. Inoltre, è possibile il loro utilizzo nelle epatopatie a impronta steatosica (NASH) dal momento che circa l'80% dei pazienti diabetici presenta questa condizione che è in grande crescita. Si è visto inoltre che gli inibitori dei DPP-4 sembrano addirittura avere un'azione protettiva sul fegato riducendo la progressione della malattia steatosica⁴. L'efficacia clinica è sovrapponibile a quella degli altri farmaci ipoglicemizzanti orali e l'effetto sul peso è neutro⁵.

Un'altra caratteristica dei DPP-4 è la cosiddetta "durability" dimostrata in studi clinici fino a 104 settimane⁶, sia in termini di efficacia, sia di mantenimento della terapia orale rispetto all'uso delle sulfaniluree. L'efficacia di queste strategie terapeutiche è quindi ben documentata in studi clinici randomizzati e controllati.

Ma nella vita reale la gestione della malattia è più difficile e quindi si è sentita l'esigenza di verificare e confermare l'efficacia e l'efficienza dei farmaci incretinici su pazienti "reali" che frequentano quotidianamente i nostri ambulatori e non su pazienti "scelti" ad hoc come nei trial randomizzati. Quindi a tal proposito si è voluto testar-

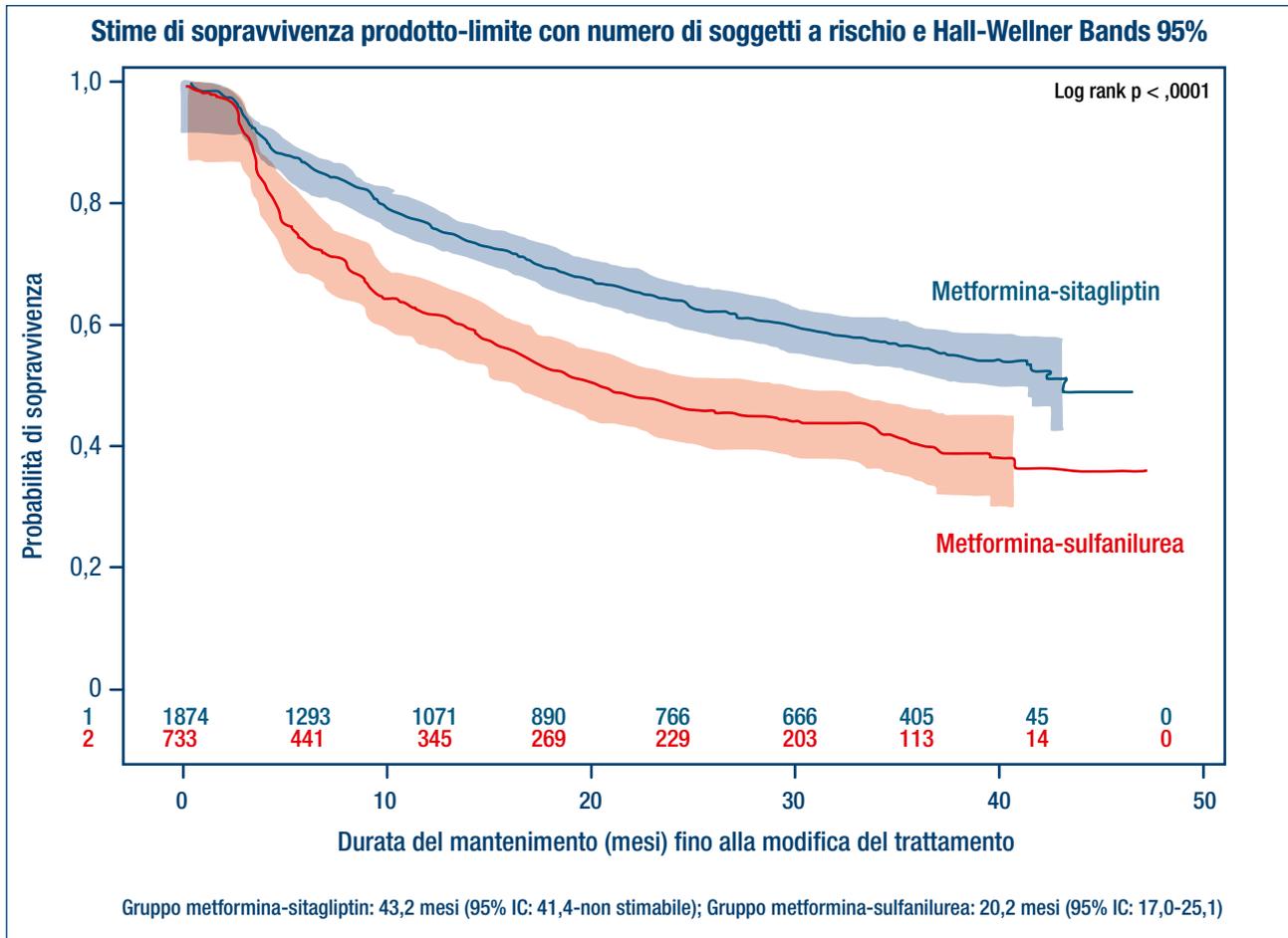


Figura 1.

Studio ODYSSEÉ: durata del mantenimento fino alla modifica del trattamento (da Valensi et al., 2014, mod.)⁶.

li nella “vita reale”. A questa domanda ha cercato di rispondere lo studio ODYSSEÉ. Si tratta di uno studio osservazionale, prospettico, real world, condotto in Francia, presso gli studi dei medici di famiglia dal luglio 2009 al dicembre 2010⁷. Il lavoro ha esplorato la durata del mantenimento di un certo tipo di trattamento, senza modifiche (sospensione, sostituzione o aggiunta di un altro farmaco) nei pazienti con diabete tipo 2, nei quali veniva iniziata una terapia di associazione sulfanilurea-metformina (1874 pazienti), oppure sitagliptin-metformina (733 pazienti).

I pazienti trattati con sitagliptin-metformina hanno mantenuto invariata la terapia per una media di 43,2 mesi, contro i 20,2 mesi dei pazienti in trattamento con sulfaniluree (Fig. 1); il principale motivo per le modifiche al trattamento era quello di un’insufficiente efficacia manifestata in entrambi i gruppi in circa due casi su tre; la percentuale di pa-

zienti nei quali è stato necessario cambiare farmaco per scarsa tollerabilità è stata del 12%, mentre la percentuale di soggetti costretti a modificare il trattamento per ipoglicemie ripetute è stata superiore nel gruppo metformina-sulfaniluree (13,5%) rispetto a quello con metformina-sitagliptin (4,2%). La riduzione dell’emoglobina glicata è apparsa simile nei due gruppi (-0,6%), a differenza invece delle complicanze ipoglicemiche, che sono risultate molto più numerose nel gruppo trattato con sulfaniluree (21%, contro il 9,7% del gruppo sitagliptin-metformina).

Questo studio quindi ci conferma che il sitagliptin oltre a funzionare bene anche nella vita reale, in quanto in grado di ridurre la glicemia, mantiene nel tempo l’aderenza alla terapia con probabili ripercussioni favorevoli anche sulla progressione della malattia.

Uno studio osservazionale *late-breaking*

presentato all’ADA ha evidenziato che i pazienti con diabete tipo 2, trattati con l’associazione sitagliptin-metformina, arrivavano al trattamento con insulina, più tardivamente, durante il periodo di osservazione dello studio, rispetto a quelli trattati con sulfanilurea e metformina⁸.

Questo studio retrospettivo di coorte ha analizzato un data-base di 7728 pazienti con diabete tipo 2 in trattamento con sitagliptin (3864) o con una sulfanilurea (3864) in associazione con metformina, tra il 2006 e il 2013. Obiettivo dello studio era la valutazione delle differenze temporali nell’approdare alla terapia insulinica e la percentuale di pazienti che iniziavano la terapia insulinica nei due gruppi di trattamento. Al sesto anno di osservazione, la percentuale di pazienti che avevano iniziato insulina nel gruppo trattato con metformina-sulfaniluree era del 34,1%, contro il 26,6% del gruppo metformina-sitagliptin.

I pazienti in trattamento con sitagliptin arrivavano inoltre più lentamente al trattamento con insulina, rispetto a quelli in terapia con sulfaniluree; durante i sei anni dello studio, i pazienti trattati con sitagliptin avevano una probabilità di arrivare all'insulina del 24% inferiore, rispetto a quelli trattati con sulfaniluree.

Quindi il sitagliptin dimostrerebbe un'azione nel ridurre la progressione della malattia diabetica verosimilmente legata sia all'azione diretta protettiva o comunque "non stressante" sulla beta cellula, sia alla migliore aderenza alla terapia dei pazienti, essendo estremamente tollerato specie sul versante delle ipoglicemie. Inoltre, il dato nuovo è rappresentato dal fatto che tutti gli aspetti positivi legati all'utilizzo di questa nuova classe di farmaci appaiono confermati ampiamente nella vita reale, come dimostrato da questi recenti studi osservazionali *Real Life*.

Cuore e diabete: due facce della stessa medaglia

Esistono numerose evidenze scientifiche a supporto del fatto che il diabete mellito rappresenta un importante fattore di rischio cardiovascolare: le complicanze cardiovascolari d'altronde costituiscono attualmente la principale causa di morbidità e di mortalità nel diabete mellito. Il diabete infatti influisce negativamente su tutti i componenti del sistema cardiovascolare (il microcircolo, le grandi arterie, il cuore e i reni) (Fig. 2) e, a causa della sua crescente prevalenza nella nostra società⁹, contende al fumo di sigaretta, all'obesità, all'ipertensione e all'ipercolesterolemia il ruolo di principale fattore di rischio per le malattie cardiovascolari.

Come afferma l'*American Heart Association*, il diabete mellito è una malattia cardiovascolare facilmente diagnosticabile, ma difficile da curare e questo, unitamente all'aumento della prevalenza, rende ancora maggiore la necessità di disporre di cure più moderne ed efficaci. I farmaci incretinici, in commercio in Italia dal 2008, sembrano poter rispondere a questa esigenza poiché, oltre ad avere una capacità ipoglicemizzante almeno sovrapponibile a quella degli altri farmaci antidiabetici, pre-

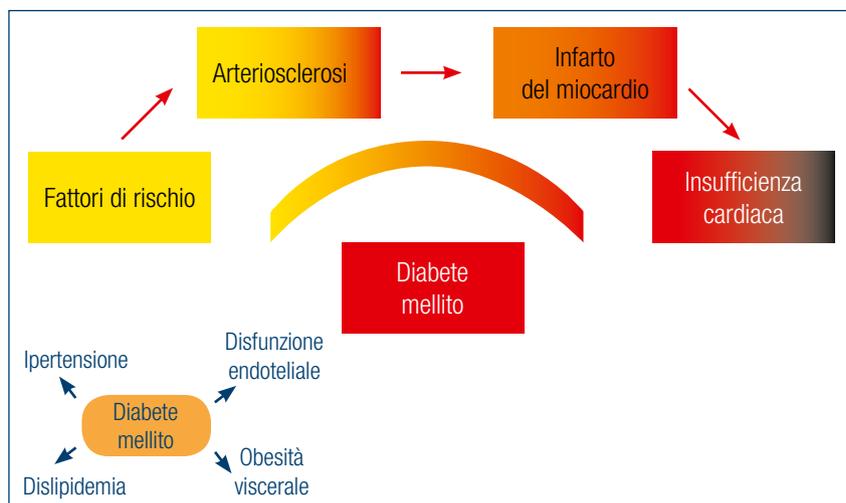


Figura 2. Diabete mellito e continuum cardiovascolare.

sentano importanti effetti extrapancreatici, in particolar modo sui fattori di rischio cardiovascolare. Il recettore del GLP-1 è infatti ampiamente espresso anche a livello cardiaco, renale, cerebrale e polmonare.

Sitagliptin ed exenatide, ad esempio, si sono dimostrati efficaci nel ridurre i livelli basali di trigliceridi e di colesterolo LDL e anche l'aumento postprandiale della trigliceridemia, considerato un nuovo possibile fattore di rischio cardiovascolare¹⁰. Gli inibitori del DPP-4 diminuiscono inoltre la pressione arteriosa sia sistolica (3 mmHg) sia diastolica (1,3 mmHg), come è stato dimostrato in diversi studi e confermato in una recente metanalisi¹¹. Un altro grande vantaggio dei farmaci incretinici, rispetto ai farmaci utilizzati in precedenza (insulina, sulfaniluree, glitazoni), è l'effetto neutro sul peso o, come dimostrato in alcuni studi, la capacità di determinare una lieve riduzione ponderale. La conferma che il decremento ponderale non è casuale ma legato all'effetto incretinico è data dal fatto che i pazienti che sospendono l'analogo del GLP-1 tendono a riprendere il peso perduto.

Il GLP-1 ha anche dimostrato, in diversi modelli sperimentali, di bloccare i processi infiammatori e aumentare l'uptake periferico del glucosio riducendo così lo stress ossidativo e migliorando la funzione endoteliale, importante biomarker di arteriosclerosi. Inoltre in studi clinici e preclinici la somministrazione di farmaci che stimolano la produzione di GLP-1 è stata in grado di ridurre lo spessore della placca aterosclerotica.

Di grande interesse scientifico è anche l'azione degli inibitori del DPP-4 sulle cellule progenitrici endoteliali (EPC). Alterazioni di tipo quantitativo e/o qualitativo di queste cellule si associano infatti ai classici fattori di rischio cardiovascolare e a malattia aterosclerotica prevalente. I pazienti con diabete mellito tipo 2 presentano una riduzione di circa il 40-50% del numero di EPC circolanti rispetto ai pazienti sani attribuibile probabilmente a un difetto di mobilitazione delle EPC dal midollo osseo. Tale blocco si associa a un'incapacità di attivare sistemi sensibili all'ipossia/ischemia (quali HIF-1) e rilasciare fattori di crescita e chemochine (SDF-1 α) che inducono il rilascio delle cellule progenitrici a livello midollare. Avogaro et al. hanno dimostrato che in pazienti con diabete mellito tipo 2 una terapia di 4 settimane con sitagliptin è in grado di aumentare le concentrazioni circolanti di SDF-1 α e i livelli circolanti di EPC¹². Infine il GLP-1 ha dimostrato di migliorare la funzione cardiaca e ridurre la percentuale di tessuto cardiaco necrotico postinfarto in diversi modelli animali ed è in grado di aumentare la frazione di eiezione in pazienti in classe NYHA III/IV e di migliorare anche i sintomi clinici di scompenso cardiaco.

Le evidenze quindi confermano che sia gli inibitori del DPP-4 sia gli analoghi del GLP-1 hanno l'effetto di contrastare la progressione dei fattori di rischio cardiovascolare (Fig. 3).

Il recente studio SAVOR ha dimostrato che il saxagliptin ha una sicurezza cardiovasco-

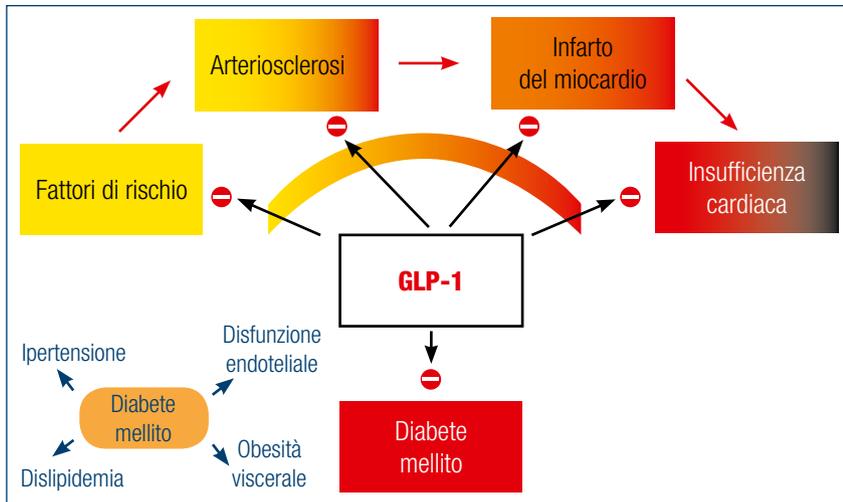


Figura 3.

Il GLP-1 esercita un effetto di controllo sulla progressione del continuum cardiovascolare del soggetto diabetico.

lare sovrapponibile a quella degli altri farmaci, anche se ha determinato un aumento dell'ospedalizzazione per scompenso cardiaco. Una recentissima revisione dello studio pubblicata su *Circulation* ha però evidenziato che i pazienti che erano dovuti ricorrere al ricovero ospedaliero erano soprattutto pazienti fragili (cardiopatici e con un GFR < 60 ml/min) e quindi già a elevato rischio cardiovascolare. Vi sono molte aspettative sui risultati dello studio TECOS poiché si tratta di un grande studio che ha coinvolto circa 14000 pazienti diabetici tipo 2 in 38 paesi e ha valutato gli effetti di sitagliptin sull'apparato cardiovascolare rispetto a placebo. L'endpoint primario è un endpoint composito cardiovascolare (morte, infarto non fatale, ictus non fatale). Lo studio è iniziato nel dicembre 2008 e i pazienti sono stati seguiti per 6 anni.

I meccanismi alla base degli effetti dei farmaci incretinici non sono perfettamente chiariti; verosimilmente sono però legati non solo all'azione diretta del GLP-1 ma anche all'inibizione del DPP-4. In effetti, anche se gli agonisti dei recettori del GLP-1 e gli inibitori del DPP-4 sono stati finora

considerati appartenenti alla stessa classe, recenti dati della letteratura dimostrano che i loro effetti sul controllo della glicemia e di altre funzioni fisiologiche presentano grandi differenze nella modalità di azione. Sebbene la maggior parte degli studi clinici indichino che gli agonisti del recettore del GLP-1 inducano una perdita di peso corporeo ed esercitino un controllo glicemico lievemente maggiore rispetto agli inibitori della DPP-4, è altresì evidente da studi clinici che queste ultime molecole abbiano un profilo più favorevole in termini di tollerabilità e di sicurezza.

Bibliografia

- 1 Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet* 1998;352:837-53.
- 2 Vilsbøll T, Rosenstock J, Yki-Järvinen H, et al. Efficacy and safety of sitagliptin when added to insulin therapy in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab* 2010;12:167-77.
- 3 Christopher R, Covington P, Davenport M, et al. *Pharmacokinetics, pharmacodynam-*
- 4 Balaban YH, Korkusuz P, Simsek H, et al. Dipeptidyl peptidase IV (DPP IV) in NASH patients. *Ann Hepatol* 2007;6:242-50
- 5 Nauck MA, Meininger G, Sheng D, et al.; Sitagliptin Study 024 Group. Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, sitagliptin, compared with the sulphonylurea, glipizide, in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin alone: a randomized, double-blind, non-inferiority trial. *Diabetes Obes Metab* 2007;9:194-205.
- 6 Seck T, Nauck M, Sheng D, et al.; Sitagliptin Study 024 Group. Safety and efficacy of treatment with sitagliptin or glipizide in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin: a 2-year study. *Int J Clin Pract* 2010;64:562-76.
- 7 Valensi P, de Pouvourvi G, Benard N, et al. Treatment maintenance duration of dual therapy with metformin and sitagliptin in type 2 diabetes: the *Odyssey Observational Study*. 74th American Diabetes Association Scientific Sessions, San Francisco, California, June 13-17, 2014 (abst 136-LB).
- 8 Inzucchi SE, Qiu Y, Rajpathak S, et al. Assessing time to insulin therapy use among type 2 diabetes patients treated with sitagliptin or sulphonylurea plus metformin dual therapy. 74th American Diabetes Association Scientific Sessions, San Francisco, California, June 13-17, 2014 (poster 898).
- 9 Gregg EW, Li Y, Wang J, Burrows NR, et al. Changes in diabetes-related complications in the United States, 1999-2010. *N Engl J Med* 2014;370:1514-23.
- 10 Chaudhuri A, Dandona P. Effects of insulin and other antihyperglycemic agents on lipid profile of patients with diabetes. *Diabetes Obes Metab* 2011;13:869-79.
- 11 Scirica BM, Bhatt DL, Braunwald E, et al.; the SAVOR-TIMI 53 Steering Committee and Investigators. Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2013;369:1317-26.
- 12 Avogaro A, Albiero M, Fadinis G. Le cellule progenitrici endoteliali nel diabete e nelle sue complicanze. *G It Diabetol Metab* 2008;28:10-8.

Antonio Ceriello

Institut d'Investigacions
Biomèdiques August Pi i Sunyer
(IDIBAPS) Barcelona, Spain

CORRISPONDENZA

ANTONIO CERIELLO
antonio.ceriello@hotmail.it

**Il diabete nei migranti in Italia:
il possibile specifico ruolo
terapeutico dell'acarbose**

È sempre più evidente come il diabete rappresenti la più importante patologia cronica nell'ambito della popolazione degli immigrati in questi ultimi anni. Per capire l'entità del fenomeno possiamo rifarci ai dati dello Studio DAWN Italia, all'interno del quale è stata riservata una particolare attenzione al problema del diabete nelle popolazioni migranti. I dati appaiono assolutamente interessanti e meritano una riflessione.

L'etnia più rappresentata nel campione dello studio è quella magrebina (37%). La seconda per dimensioni è costituita dai cinesi (22%). Seguono l'insieme delle etnie europee (est europee), i latino-americani (ispanici) e gli africani. La ripartizione per sesso registra una leggera prevalenza di maschi. La distribuzione degli immigrati con diabete per classi di età appare profondamente diversa da quella degli italiani: essa presenta, infatti, una consistente concentrazione nella fascia sotto i 44 anni e una sostanziale assenza nelle classi d'età sopra i 65 anni. Entrambe queste caratteristiche appaiono riconducibili alla minore età media degli immigrati rispetto alla popolazione italiana. Solo il 25% degli immigrati diabetici è al corrente di avere (o di aver avuto) familiari affetti da diabete, a fronte del 56% dei diabetici italiani, evidenziando una diffusa, scarsa informa-

zione sulla malattia. Prendere le medicine è il consiglio medico più seguito dagli immigrati con diabete, seguito da quello di sottoporsi ad analisi. Fare esercizio fisico è, invece, il consiglio meno seguito in assoluto, ma anche il rispetto dell'organizzazione giornaliera e il seguire una dieta appaiono rispettati integralmente solo da minoranze. Il Centro Diabetologico e il medico specialista sono le fonti d'informazione sul diabete in assoluto più importanti per i pazienti stranieri. La convinzione della responsabilità in prima persona della gestione e del controllo del proprio diabete, che investe la maggioranza assoluta dei diabetici italiani, è notevolmente meno diffusa tra gli immigrati diabetici. Tra questi ultimi appare, al contrario, relativamente più diffusa la delega di responsabilità al medico specialista o, più spesso, all'infermiere, che diventa pertanto una figura "chiave" dell'assistenza. Gli immigrati con diabete incontrano più difficoltà dei diabetici italiani a farsi visitare dal medico di medicina generale (il 30% al confronto dell'8% circa) e ancor più dal medico specialista (il 43,3% al confronto sempre dell'8% circa). La difficoltà principale, nel caso del medico di medicina generale, è rappresentata dalle barriere linguistiche. Nel caso del medico specialista, le barriere linguistiche passano al secondo

posto, configurandosi come una difficoltà aggiuntiva rispetto a quella di prendere appuntamento, che rappresenta il primo motivo di difficoltà. Gli immigrati con diabete hanno mediamente un'istruzione medio-bassa; in larga maggioranza, svolgono lavori manuali, soprattutto faticosi, per lo più in un luogo fisso e con orari regolari; non manca, tuttavia, chi è spesso lontano da casa per lavoro e chi lavora in casa. La percentuale degli immigrati con diabete (dichiarata dai medici specialisti intervistati) si aggira intorno all'8% del totale dei pazienti seguiti. La difficoltà principale incontrata dai medici specialisti nell'assistenza a immigrati con il diabete è costituita dalle barriere linguistiche dovute al fatto che non conoscono bene l'italiano e alla scarsa disponibilità di "mediatori culturali". Un'altra grande difficoltà è rappresentata dalle abitudini alimentari, ad esempio i cinesi mangiano solo riso e pasta e i pakistani hanno comunque una dieta ricca in carboidrati e usano troppi condimenti. Alcuni medici citano inoltre le difficoltà derivanti dalle prescrizioni religiose, in particolare nel caso dei musulmani durante il Ramadan.

Le abitudini alimentari di molti immigrati aprono un diverso scenario terapeutico in questi pazienti rispetto a quelli italiani. Infatti, in molte delle etnie immigrate pre-

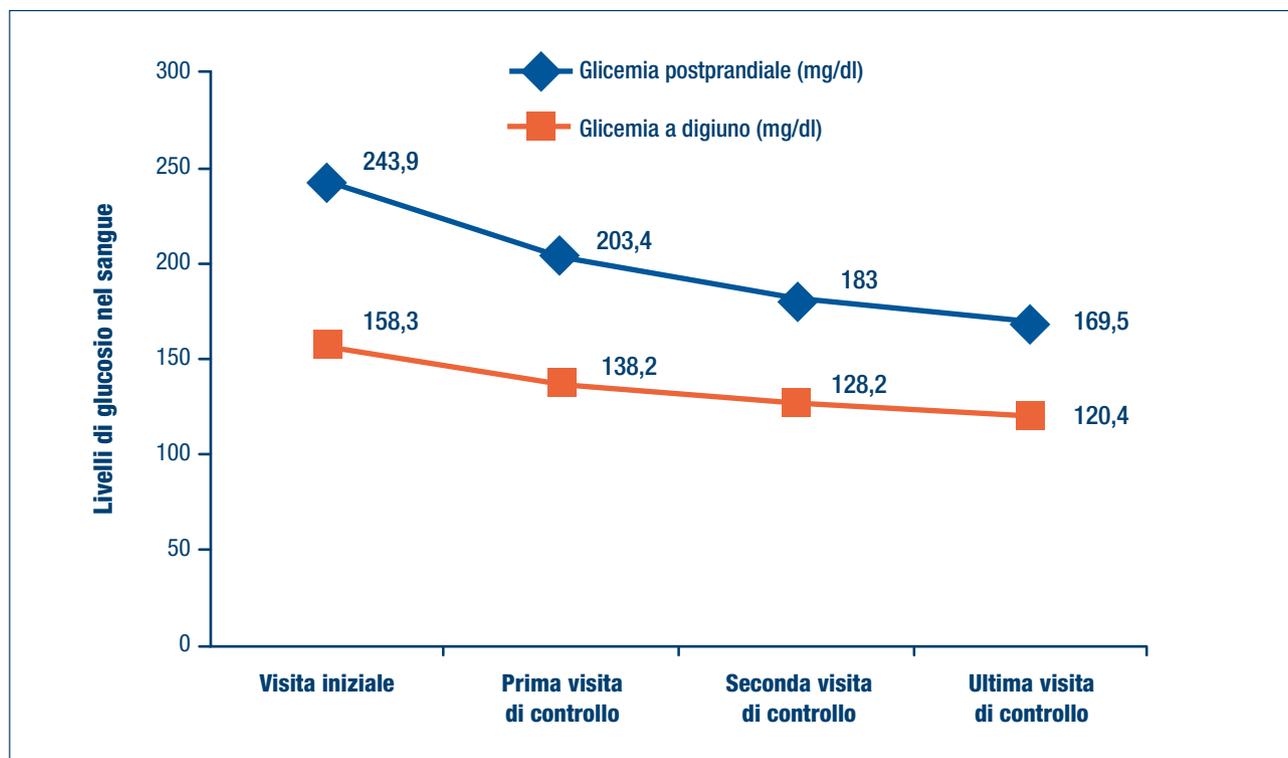


Figura 1.

Cambiamenti della glicemia a digiuno e postprandiale nello studio GlucoVIP.

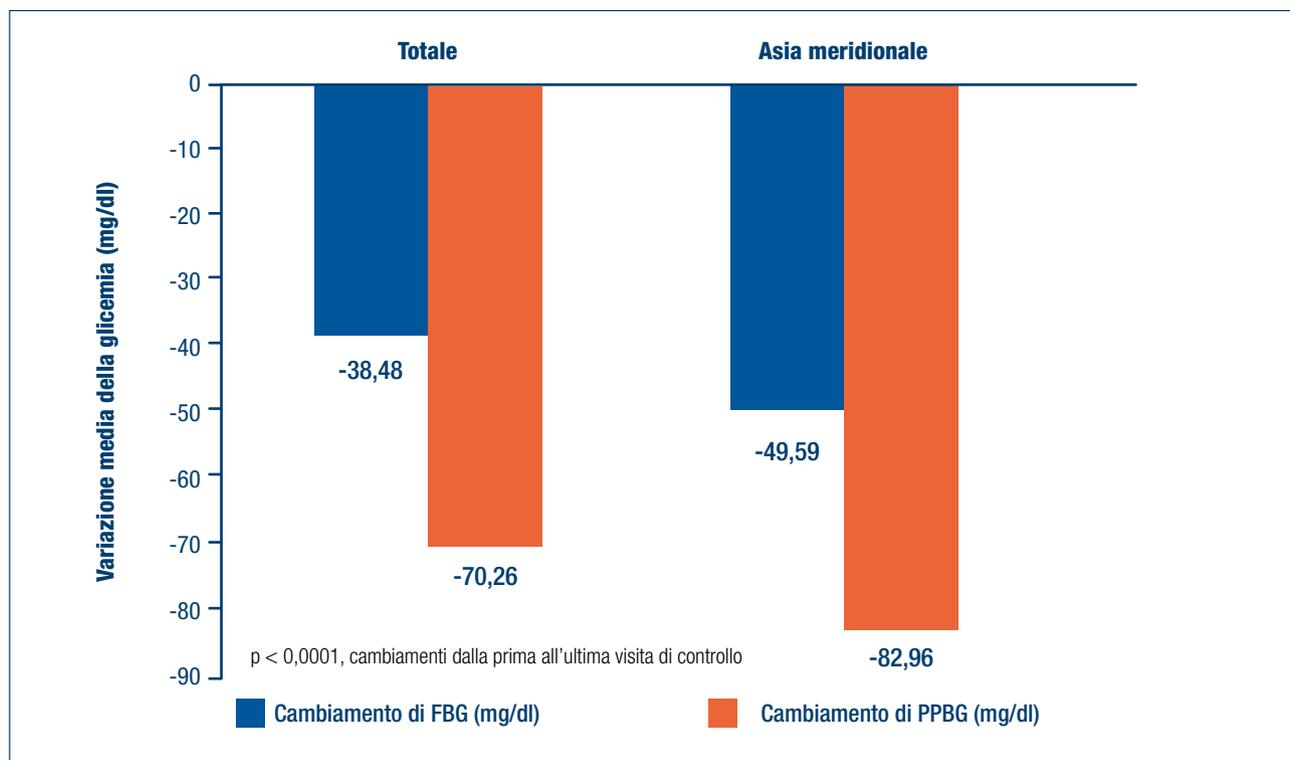
vale come causa patogenetica del diabete il deficit della prima fase di secrezione insulinica più che l'esistenza d'insulino-resistenza. A questo specifico difetto va associata l'abitudine alimentare di assumere pasti molto ricchi in carboidrati. Non sorprende, quindi, che in questi pazienti prevalga la presenza d'iperglicemia postprandiale.

Ne deriva che in questi pazienti la scelta terapeutica migliore non sembra essere quindimetformina, ma un farmaco, come acarbose che specificamente è attivo sulla glicemia postprandiale. A conferma di questo assunto vi è l'evidenza che acarbose è ampiamente utilizzato nei paesi asiatici come opzione di trattamento per i diabetici di tipo 2. Lo studio GlucoVIP, che ha studiato l'efficacia e la tollerabilità di acarbose come add-on o monoterapia in una serie di pazienti indiani affetti da diabete mellito tipo 2, supporta quanto descritto. Un totale di 1.996 pazienti indiani è stato incluso nell'analisi di efficacia. Dopo 12,5 settimane (in media), la variazione media a 2 ore della glicemia postprandiale rispetto al basale era -74,4 mg/dl, l'HbA_{1c} era diminuito del -1,0% medio, e la media della glicemia

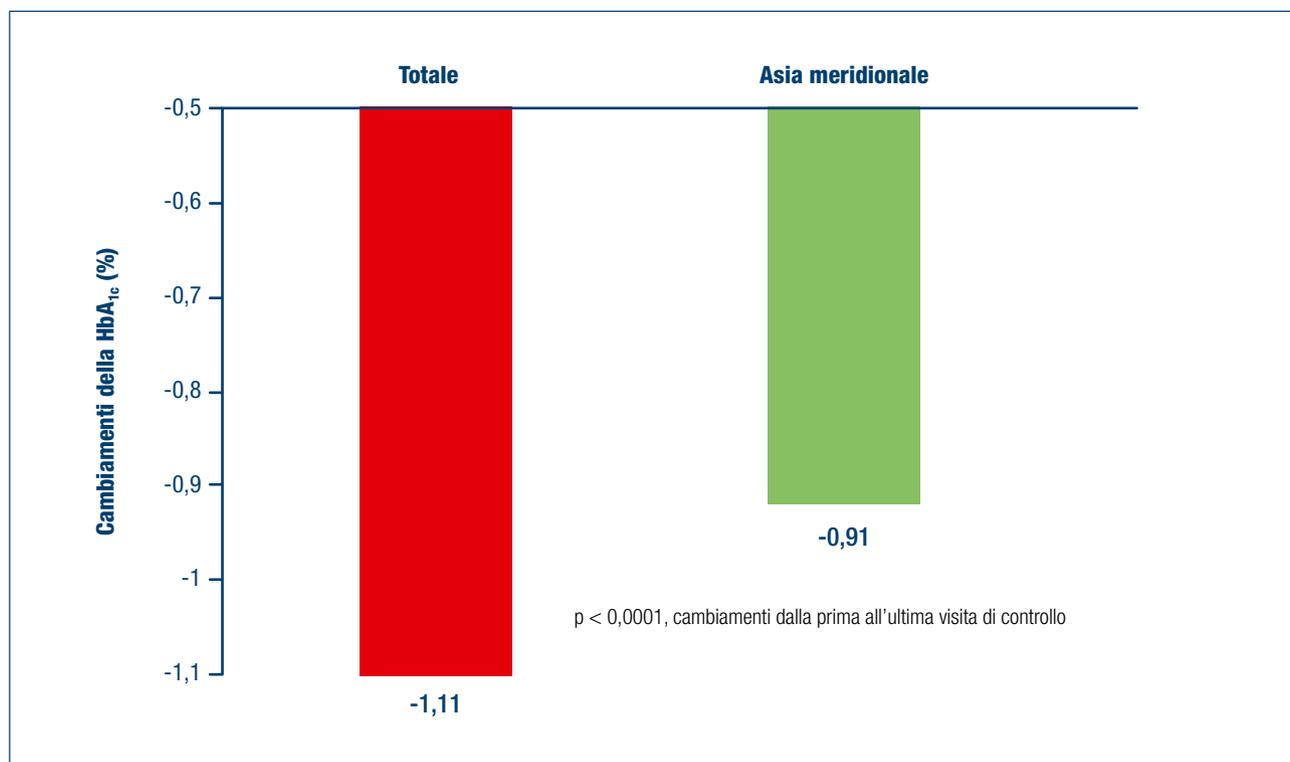
a digiuno era diminuita del -37,9 mg/dl (Fig. 1).

In un altro studio, che esaminava l'impatto di acarbose nella vita reale, sono stati raggruppati 62.905 pazienti provenienti da 21 paesi e regioni dell'Asia. Il follow-up medio (\pm SD) era di $12,2 \pm 4,8$ settimane. Questi dati di vita reale hanno mostrato che il trattamento con acarbose migliorava il controllo glicemico e riduceva il peso non solo nelle popolazioni asiatiche in generale, ma in quelle dell'Asia Meridionale in particolare (Figg. 2, 3). Risultati simili sono stati ottenuti in un altro studio condotto nelle popolazioni asiatiche dell'area pacifica, che ha coinvolto circa 15.000 pazienti e in uno studio che ha coinvolto 1.500 pazienti di Taiwan. In uno studio recente è stato riportato per la prima volta il confronto tra acarbose, e metformina come trattamento iniziale per il diabete tipo 2 in pazienti cinesi. I pazienti sono stati assegnati in modo casuale a ricevere metformina (preparazione a rilascio prolungato fino a 1500 mg il giorno) o acarbose (titolato gradualmente fino a un massimo di 100 mg tre volte il giorno). Alla fine del periodo di studio di 48 settimane, acarbose è risultato equiva-

lente a metformina in termini di riduzione dell'HbA_{1c} e di perdita di peso, anche se i pazienti nel gruppo acarbose hanno significativamente perso più peso ($p = 0,01$). Effetti gastrointestinali avversi sono stati riportati nel 27% dei pazienti trattati con acarbose e nel 29% in quelli trattati con metformina. La bassa incidenza di intolleranza gastrointestinale vista nel gruppo acarbose potrebbe essere in parte relativa al metodo di titolazione adottato, definito dagli autori "parti basso, procedi piano". La terapia con acarbose è stata iniziata con 50 mg al giorno a cena per la prima settimana, portata a 50 mg due volte al giorno, a pranzo e cena nella seconda settimana, e a 50 mg tre volte al giorno, a colazione, pranzo e cena nella terza settimana. Dalla quarta settimana in poi la posologia è stata di 100 mg tre volte al giorno. La metformina è stata iniziata con 500 mg a cena nelle prime due settimane, portata a 1000 mg una volta al giorno, sempre a cena, nella terza settimana e quindi 1500 mg una volta al giorno, a cena, dalla quarta settimana in poi. Gli autori hanno quindi concluso che, acarbose è una degna alternativa anche come prima linea terapeutica nei pazienti cinesi.

**Figura 2.**

Cambiamenti della glicemia a digiuno e postprandiale, nella vita reale, nelle popolazioni asiatiche in generale e dell'Asia meridionale in particolare durante trattamento con acarbose.

**Figura 3.**

Cambiamenti della HbA_{1c}, nella vita reale, nelle popolazioni asiatiche in generale e dell'Asia meridionale in particolare durante trattamento con acarbose.

Dagli studi riportati emerge chiaramente che nelle popolazioni asiatiche, comprese quelle indiane e pakistane, dove il difetto principale è il deficit di secrezione rapida dell'insulina, che determina clinicamente la comparsa prevalente di iperglicemia postprandiale, acarbose rappresenta un'importante e specifica risorsa terapeutica. Tenuto conto che questi tipi di popolazioni sono sempre più frequenti in Italia, è opportuno tenerne conto, in modo da dare una risposta terapeutica particolarmente efficace e mirata.

Bibliografia di riferimento

- Kalra S, Sahay RK, Schnell O, et al. *Alpha-glucosidase inhibitor, acarbose, improves glycaemic control and reduces body weight in type 2 diabetes: findings on indian patients from the pooled data*. Indian J Endocrinol Metab 2013;17(Suppl 1):S304-6.
- Kalra S, Sahay RK, Schnell O, et al. *Acarbose improves glycaemic control and reduces body weight: subanalysis data of South Asia region*. Indian J Endocrinol Metab 2013;17(Suppl 1):S307-9.
- Zhang W, Kim D, Philip E, et al; Gluco VIP study. *A multinational, observational study to investigate the efficacy, safety and tolerability of acarbose as add-on or monotherapy in a range of patients: the Gluco VIP study*. Clin Drug Investig 2013;33:263-74.
- Holmboe-Ottesen G, Wandel M. *Changes in dietary habits after migration and consequences for health: a focus on South Asians in Europe*. Food Nutr Res 2012; 56.
- Garduño-Díaz SD, Khokhar S. *Prevalence, risk factors and complications associated with type 2 diabetes in migrant South Asians*. Diabetes Metab Res Rev 2012; 28: 6-24.
- Gallo M, Candido R, De Micheli A, et al. *Personalizing initial therapy in newly diagnosed type 2 diabetes: a step forward?* Lancet Diabetes Endocrinol 2014; 2:104.
- Kong AP, Xu G, Brown N, et al. *Diabetes and its comorbidities-where East meets West*. Nat Rev Endocrinol 2013;9:537-47.
- Yang W, Liu J, Shan Z, et al. *Acarbose compared with metformin as initial therapy in patients with newly diagnosed type 2 diabetes: an open-label, non-inferiority randomised trial*. Lancet Diabetes Endocrinol 2014;2:46-55.

**Giovanni Di Giacinto¹,
Gerardo Medea²**

¹ Responsabile Nazionale Area Reumatologica, Società Italiana Interdisciplinare per le Cure Primarie;

² Responsabile Nazionale Area Metabolica, Società Italiana Medicina Generale e delle Cure Primarie

CORRISPONDENZA

GIOVANNI DI GIACINTO
g.digiacinto@tiscalinet.it

GERARDO MEDEA
medea.gerardo@simg.it

La gotta è l'artrite di più frequente osservazione negli adulti, con una prevalenza che oscilla tra lo 0,9% in Italia ¹ e il 3,9% negli Stati Uniti ² e un'incidenza in aumento sia in Italia sia negli altri paesi industrializzati ³. È strettamente associata all'iperuricemia (valore superiore a 6,8 mg/dl, limite di solubilità dell'urato monosodico) e si caratterizza per la formazione di cristalli di urato monosodico nelle articolazioni e nei tessuti peri-articolari, causa di episodici attacchi di artrite acuta, della gotta cronica tofacea e dell'urolitiasi ⁴. Nonostante questa stretta associazione, la maggioranza dei pazienti con iperuricemia non sviluppa nel tempo la malattia. Infatti, l'incidenza annuale della gotta è stata stimata essere solo del 5% nei pazienti con livelli di uricemia superiori a 9 mg/dl ⁵. Il progressivo e continuo aumento dei casi osservati nelle ultime due decadi ha ridestato un rinnovato interesse della comunità scientifica sull'argomento, che ha portato negli ultimi anni alla stesura di raccomandazioni per la gestione dei pazienti con gotta da parte di società scientifiche internazionali ⁶⁻¹⁰. Più recentemente la Società Italiana di Reumatologia (SIR) ha ritenuto prioritario contestualizzare, aggiornare e diffondere le raccomandazioni della Lega Europea contro i Reumatismi (EULAR) incaricando un gruppo multidisciplinare di esperti, composto da reumatologi e da medici rappresentanti diverse società scientifiche, tra cui gli estensori di questo articolo, coinvolti nella diagnosi e

La gestione del paziente con gotta in Medicina Generale

nel trattamento dei pazienti affetti da gotta, il cui lavoro ha portato alla stesura delle raccomandazioni SIR sull'argomento ¹¹. La crescente diffusione di questa malattia viene ricondotta soprattutto a modificazioni delle abitudini alimentari e dello stile di vita, agli effetti "iperuricemizzanti" di alcuni farmaci di largo uso (ad es. diuretici, acido acetilsalicilico a basso dosaggio), all'allungamento della vita ¹². Inoltre, la malattia sta assumendo caratteristiche nuove rispetto a quelle note da tempo: coinvolgimento sempre più frequente del sesso femminile, allargamento delle fasce di età dei pazienti colpiti, interessamento più frequente di articolazioni diverse da quella caratteristica (alluce) ¹³. La gotta è certamente una patologia particolare in quanto può essere del tutto asintomatica o dolorosissima, facile da diagnosticare o ingannevole e insidiosa, può manifestarsi in soggetti giovani o esordire in tarda età, può andare incontro a remissione completa o presentare un'inarrestabile evoluzione con drammatiche complicanze a livello sia articolare sia extra-articolare ¹⁴. Universalmente la gotta è gestita prevalentemente dal medico di medicina generale (MMG). Malgrado le migliorate conoscenze delle strategie terapeutiche, l'impiego di nuovi farmaci, la pubblicazione di linee guida per la gestione della patologia da parte di diverse società scientifiche nazionali e internazionali, come segnalato in precedenza, e studi clinici provenienti da diverse nazioni hanno mostrato alcune criticità nella qualità della cura della malattia nel setting delle cure primarie ¹⁵⁻¹⁸. Il MMG svolge un ruolo importante nel-

la gestione dei pazienti affetti da questa patologia. In particolare, i suoi "compiti" principali sono:

- individuare i soggetti a rischio mediante il controllo dell'uricemia;
- fare una corretta diagnosi di attacco acuto di gotta;
- prescrivere la terapia farmacologica dell'attacco acuto;
- prevenire le recidive e le complicanze della malattia mediante l'impiego di farmaci ipouricemizzanti mirati al controllo dell'uricemia;
- suggerire idonei stili di vita per la prevenzione primaria e secondaria;
- gestire sine-die il follow-up del paziente ¹³.

Individuare i soggetti a rischio mediante il controllo dell'uricemia

I pazienti con gotta frequentemente presentano diverse comorbidità, in particolare ipertensione arteriosa, patologie cardiovascolari, alterata funzionalità renale, diabete mellito, obesità, iperlipidemia, sindrome metabolica ¹⁶⁻¹⁹. Queste comorbidità e il loro trattamento possono favorire lo sviluppo della malattia e condizionare la scelta dei farmaci impiegati per la terapia. Inoltre, l'iperuricemia e la gotta possono svolgere un ruolo importante nella patogenesi delle stesse comorbidità ²⁰⁻³⁴. Il riscontro di valori di uricemia persistentemente elevati in presenza di comorbidità può giustificare l'impiego da parte del MMG di farmaci ipouricemizzanti, allo scopo di ridurre

gli eventi cardiovascolari, la progressione di una patologia renale preesistente e la mortalità³⁵⁻³⁷. Quando la gotta si associa a terapia diuretica è opportuno, se possibile, sospendere il diuretico. Per il trattamento dell'ipertensione arteriosa e dell'iperlipidemia occorre considerare l'uso preferenziale rispettivamente del losartan e del fenofibrato, in considerazione del loro modesto effetto uricosurico^{11 38 39}. Pertanto, l'individuazione e la gestione delle comorbidità e il controllo di eventuali fattori di rischio quali ipertensione arteriosa, iperlipidemia, iperglicemia, obesità e fumo, devono essere considerati dal MMG parte integrante della gestione dei pazienti con gotta¹¹.

Fare una corretta diagnosi di attacco acuto di gotta

L'attacco acuto di gotta è generalmente mono-articolare (60-80% dei casi) e, nella forma classica (podagra, con interessamento della prima articolazione metatarso-falangea) (Fig. 1), non dà luogo a dubbi diagnostici per la conclamata espressività del quadro flogistico, sovrapponibile a quello di un'artrite settica. Si caratterizza per la rapida insorgenza di dolore intenso, rosso, calore e tumefazione in corrispondenza dell'articolazione interessata e dei tessuti circostanti. Spesso dall'anamnesi si può risalire a una causa scatenante quale, ad esempio, un abbondante introito di cibo e/o di bevande alcoliche, un trauma fisico, un

intervento chirurgico, uno sforzo fisico inusuale, l'assunzione di farmaci che possono provocare aumento o diminuzione rapida dell'uricemia. Le articolazioni più frequentemente colpite, oltre alla prima metatarso-falangea (50% degli attacchi), sono la caviglia, le articolazioni del tarso, il ginocchio, il polso, il gomito. La sinovite acuta può manifestarsi anche a carico delle strutture peri-articolari. La borsa olecranica, i tendini della caviglia, le borse dell'articolazione del ginocchio sono le sedi più frequentemente interessate⁴⁰. I sintomi sistemici concomitanti sono generalmente lievi o assenti, anche se in alcuni pazienti può associarsi la comparsa di febbre. Il soggetto colpito da artrite acuta gottosa è generalmente di sesso maschile, in sovrappeso, di età compresa tra i 30 e i 60 anni, con precedenti di abusi alimentari e alcolici, spesso con concomitante ipertensione arteriosa, iperlipidemia e obesità viscerale. Nel sesso femminile il primo episodio di artrite acuta compare più tardi rispetto agli uomini, generalmente dopo la menopausa, a conferma dell'importanza degli ormoni sessuali femminili nel contrastare gli incrementi dell'acido urico sierico nel sangue, si associa frequentemente con la presenza di ipertensione arteriosa e nefropatia e con un minore consumo di alcool. Il coinvolgimento della prima metatarso-falangea è inusuale e la gotta è spesso secondaria all'uso di diuretici⁸. La terapia diuretica rappresenta uno dei fattori scatenanti più frequenti di attacco acuto nei soggetti anziani, nei quali è comune l'interessamento contemporaneo di più se-

di articolari. La coesistenza nelle stesse articolazioni di osteoartrosi non è rara⁴⁰. Le patologie da considerare nella diagnosi differenziale di un'artrite acuta gottosa sono principalmente la "pseudogotta", che è una forma di sinovite acuta causata dalla deposizione articolare di cristalli di pirofosfato diidrato di calcio e che rappresenta la causa più frequente di mono-artrite acuta negli anziani⁴¹, e l'artrite settica, peraltro di rara osservazione. Il riscontro di una podagra o di tofi, costituiti da aggregati macroscopici di urato monosodico nei tessuti molli localizzati prevalentemente in corrispondenza dell'elice del padiglione auricolare, dei gomiti, del tendine d'Achille, delle dita dei piedi e delle mani, supporta la diagnosi di gotta. Il rilievo nel liquido sinoviale dei caratteristici cristalli di urato monosodico, con aspetto aghiforme e forte birifrangenza negativa al microscopio a luce polarizzata, riveste valore patognomonico! Tuttavia, nell'ambulatorio del MMG la diagnosi di gotta non può che essere esclusivamente clinica. Un paziente con familiarità per gotta, con iperuricemia e con una classica podagra può essere diagnosticato e trattato in maniera empirica. Ma se la diagnosi è dubbia l'analisi del liquido sinoviale andrebbe eseguita⁴². La determinazione dell'uricemia non è sufficiente per porre o escludere la diagnosi di gotta, in quanto può rivelarsi nei limiti della norma anche in corso di un episodio di artrite acuta⁴³!

Prescrivere la terapia farmacologica dell'attacco acuto

L'obiettivo del trattamento dell'attacco acuto di gotta è la rapida risoluzione del dolore e dei segni dell'infiammazione indotti dalla precipitazione dei cristalli di urato monosodico nelle articolazioni. La terapia farmacologica si basa sull'impiego degli antinfiammatori non steroidei (FANS), della colchicina o dei glucocorticoidi somministrati preferibilmente per via orale entro le prime 12-24 ore dalla comparsa dei sintomi clinici¹¹. I FANS sono i farmaci maggiormente utilizzati nella pratica clinica per la rapidità di azione e per l'efficacia dimostrata nel ridurre i segni e sintomi dell'episodio acuto gottoso⁴⁴⁻⁴⁶ e in soggetti con normale funzionalità renale, in assenza di



Figura 1.

comorbidità, rappresentano usualmente il trattamento di scelta¹⁹. Sebbene numerosi studi di confronto diretto tra FANS abbiano dimostrato che l'efficacia tra i diversi principi attivi sia sovrapponibile, tuttavia l'esperienza clinica è a favore dell'impiego di molecole come l'indometacina, il diclofenac, il naprossene e l'etoricoxib a dosaggio pieno (Tab. I). Nei pazienti anziani, che presentano una minore soglia di danno iatrogeno, nei pazienti con insufficienza renale, insufficienza cardiaca, storia di ulcera peptica, epatopatia cronica e in quelli in trattamento con anticoagulanti orali questi farmaci si dovrebbero evitare o devono essere somministrati con particolare attenzione⁴². Inoltre, i FANS possono presentare interazioni farmacologiche multiple, le quali possono essere di particolare rilevanza nei pazienti con insufficienza renale e/o patologie cardiache. La combinazione di un FANS con un diuretico e/o un ACE-inibitore può essere pericolosa per i potenziali effetti sulla pressione arteriosa e sulla funzione renale. Pertanto, i FANS devono essere impiegati con cautela e, in molti casi, evitati in presenza di significative patologie cardiache e/o renali¹⁹. Una valida alternativa all'impiego dei FANS è rappresentato dalla colchicina. Il farmaco, sia a basse dosi (fino a un massimo di 1,8 mg/die) sia ad alte dosi (fino a un massimo di 4,8 mg/die), ha dimostrato di essere efficace nel trattamento dell'attacco acuto di gotta rispetto al placebo⁴⁷. La colchicina a basso dosaggio ha un profilo di sicurezza nettamente superiore a quella ad alto dosaggio e paragonabile a quella del placebo⁴⁸. Le raccomandazioni della SIR, per contestualizzare nella realtà farmaceutica italiana, essendo disponibile esclusivamente la formulazione da 1 mg, hanno definito basso un dosaggio di colchicina fino a 2 mg/die¹¹. La dose del farmaco dovrebbe essere agiustata in pazienti con alterata funzionalità renale, la quale rappresenta una controindicazione relativa al suo impiego⁴⁹. I principali effetti collaterali del farmaco, che si possono osservare anche con l'impiego di un basso dosaggio, sono rappresentati da disturbi gastro-intestinali, in particolare diarrea e dolore addominale. Una possibile interazione farmacologica tra colchicina e diltiazem, verapamil e claritromicina è stata di recente messa in evidenza⁵⁰. L'impie-

Tabella I. Antinfiammatori non steroidei nell'attacco acuto di gotta.

Indometacina: 50 mg tre volte/die per 5-10 gg

Diclofenac: 50 mg tre volte/die per 5-10 gg

Naprossene: 500 mg due volte/die per 5-10 gg

Etoricoxib: 120 mg una volta/die per 5 gg

NB: qualsiasi FANS può essere efficace!

go dei glucocorticoidi rappresenta un'alternativa terapeutica da considerare in casi selezionati⁵¹⁻⁵². Il prednisone, al dosaggio di 25 mg/die o, in alternativa, il 6 metilprednisolone, al dosaggio di 16 mg/die, per due-tre giorni, con riduzione scalare della posologia per sette-dieci giorni, sono efficaci nel ridurre il dolore, i segni della flogosi e la disabilità articolare. Nei soggetti con concomitante diabete mellito vi è generalmente una riluttanza all'impiego di questi farmaci. Tuttavia, questi pazienti possono presentare una compromissione della funzionalità renale, la quale preclude l'utilizzo dei FANS e, relativamente, della colchicina. Peraltro, l'incremento dei valori glicemici determinato dai glucocorticoidi può essere gestito nel breve periodo in cui questi farmaci vengono impiegati per il trattamento dell'episodio acuto. Inoltre, in molti pazienti con alterata funzionalità renale e/o patologie cardiovascolari il loro impiego limitato a pochi giorni di terapia risulta essere efficace e sicuro¹⁹. L'infiltrazione intra-articolare con glucocorticoidi a lento rilascio, in particolare nel coinvolgimento mono-articolare del ginocchio o della caviglia, può rappresentare una valida opzione terapeutica per la dimostrata efficacia nel ridurre il dolore nell'attacco acuto⁵³.

Prevenire le recidive e le complicanze della malattia mediante l'impiego di farmaci ipouricemizzanti mirati al controllo dell'uricemia

Il modello di malattia della gotta considera il deposito tessutale di cristalli di urato monosodico responsabile degli attacchi acuti e della malattia cronica. L'obiettivo della terapia ipouricemizzante consiste nel promuovere la dissoluzione e nel preveni-

re la formazione dei cristalli. Ciò può essere ottenuto mantenendo costantemente i livelli di uricemia al di sotto di 6 mg/dl, valore che riflette una concentrazione tessutale inferiore al punto di saturazione dell'urato monosodico¹¹. In casi selezionati per migliorare segni e sintomi è necessario raggiungere un valore della uricemia ≥ 5 mg/dl. Non esistono dati scientifici che indichino quando cominciare il trattamento. Gli esperti suggeriscono di iniziare la terapia ipouricemizzante in pazienti con gotta con attacchi acuti ricorrenti (≥ 2), artropatia gottosa, presenza di tofi e alterazioni radiologiche tipiche della gotta. Il MMG e il paziente devono condividere la scelta di iniziare un trattamento ipouricemizzante, terapia che andrà eseguita per anni! Il MMG, per poter motivare il paziente, deve essere consapevole egli stesso che la gotta è una malattia progressiva e disabilitante e che lo scopo della terapia è quello di prevenire l'insorgenza degli attacchi acuti e di impedire la sua cronicizzazione, con comparsa di danni tessutali irreversibili. Ancora oggi molti pensano che la gotta sia una patologia di scarsa importanza⁵⁴⁻⁵⁵, che sia una condizione acuta che richiede un trattamento farmacologico soltanto nelle fasi di riacutizzazione del dolore e non tengono conto che la persistente infiammazione secondaria alla deposizione di cristalli di urato monosodico nelle articolazioni e nei tessuti e l'associazione con patologie cardiovascolari sono indicatori di severità di malattia⁵⁶. Differentemente la gotta dovrebbe essere considerata una patologia cronica con fasi di riacutizzazione sintomatica, così come l'asma, la broncopneumopatia cronica ostruttiva, le malattie infiammatorie croniche intestinali⁵⁷. Sebbene nella pratica clinica quotidiana sia difficile che un paziente gottoso possa essere convinto a iniziare una terapia ipouricemizzante dopo un primo episodio acuto, superato il quale egli si trova in stato di completo benessere, tuttavia il ripetersi degli attacchi e un'a-

deguata educazione del paziente da parte del medico sul significato dell'iperuricemia in relazione alla formazione dei cristalli, alle manifestazioni cliniche della malattia e all'importanza del trattamento ipouricemizzante con l'obiettivo di mantenere l'uricemia al di sotto di un valore soglia per prevenire le complicanze della malattia, possono rappresentare per il paziente motivazioni adeguate⁵⁸. L'allopurinolo (inibitore purinico della xantina ossidasi) è il farmaco ipouricemizzante più utilizzato, con effetto dose-dipendente, efficace, facile da somministrare (una volta al giorno), poco costoso e generalmente ben tollerato⁵⁹. Si consiglia di iniziarlo al dosaggio di 100 mg/die (50 mg in caso di insufficienza renale), da incrementare gradualmente nell'arco di 2-4 settimane fino al raggiungimento del target terapeutico. Non c'è alcuna fretta nel ridurre le concentrazioni sieriche dell'uricemia; infatti una riduzione lenta, ma costante, è più efficace. Non esiste una dose "standard" del farmaco di 300 mg al giorno e in qualche caso sono necessari dosaggi più elevati, fino a un massimo di 800-900 mg/die nei pazienti con normale funzionalità renale⁶⁰. Il dosaggio dell'allopurinolo deve essere ridotto nei soggetti con insufficienza renale a causa dell'escrezione renale del farmaco e al dosaggio minimo necessario per il mantenimento dei normali livelli sierici e urinari di acido urico negli anziani. Dal 2 al 5% dei pazienti in trattamento presentano rash cutanei, disturbi gastro-intestinali, febbre, disturbi muscolo-scheletrici, "sindrome da ipersensibilità". Quest'ultima, seppur rara, è particolarmente temibile ed è caratterizzata da desquamazione cutanea, febbre, epatite, eosinofilia e progressiva insufficienza renale, che può avere un esito fatale fino a un 20% dei casi. Pertanto, anche in caso di comparsa di rash cutanei di lieve entità la terapia con l'allopurinolo dovrebbe essere definitivamente interrotta, informando debitamente il paziente. Infatti, la reintroduzione del farmaco potrebbe portare a una reazione di ipersensibilità grave e potrebbe essere letale⁶⁰! Sono richiesti aggiustamenti del dosaggio e/o precauzioni nel suo impiego in corso di co-somministrazione con diuretici (tiazidici, furosemide), anti-coagulanti orali (warfarin), acido acetilsalicilico, ACE-inibitori, farmaci ampiamente

utilizzati nei pazienti affetti da gotta per altre comorbidità. Il febuxostat è un farmaco ipouricemizzante orale (inibitore non purinico della xantina ossidasi) di recente introduzione in commercio in Italia. La sua prescrivibilità in regime di rimborsabilità è regolata dalla nota AIFA n. 91 (Tab. II). Il farmaco ha dimostrato un'efficacia superiore rispetto all'allopurinolo nell'ottenere e mantenere una riduzione dei livelli di acido urico sierico in studi clinici che hanno previsto l'arruolamento di diverse tipologie di pazienti gottosi, compresi quelli con livelli basali di uricemia significativamente elevati (> 10,0 mg/dl) e quelli con insufficienza renale lieve-moderata⁶¹. La dose raccomandata è di 80 mg/die; l'assunzione può avvenire indifferentemente sia vicino sia lontano dai pasti. La dose può essere aumentata a 120 mg/die se dopo 2-4 settimane i livelli di acido urico nel sangue restano superiori a 6,0 mg/dl. Il febuxostat agisce abbastanza rapidamente, tanto da determinare un controllo dei livelli di uricemia dopo 2 settimane dall'inizio della terapia. L'incidenza di eventi avversi, quali capogiri, cefalea, diarrea e nausea, osservata con il farmaco è simile a quella dell'allopurinolo. Un problema non risolto è il possibile aumentato rischio di eventi cardiovascolari in pazienti in trattamento con il farmaco. Tuttavia, recenti studi clinici non hanno riportato una significativa differenza di percentuali di tali eventi in pazienti in terapia con febuxostat 80 mg/die e allopurinolo 200-300 mg/die^{62,63}. In caso di intolleranza all'allopurinolo e al febuxostat o se essi non fossero sufficienti al raggiungimento del target terapeutico alla massima dose tollerata, sarebbe opportuno ricorrere ai farmaci uricosurici, probenecid e benzobromarone, peraltro non in commercio in Italia. Durante i primi mesi del trattamento con farmaci ipouricemizzanti si possono verificare attacchi gottosi in conseguenza della rapida riduzione dei livelli sierici di acido urico, che si realizza in risposta al trattamento, che favorisce la

mobilizzazione dei cristalli di urato nei depositi intra-articolari. I pazienti dovrebbero essere avvertiti del fatto che l'eventuale comparsa di un attacco acuto non è un segno di fallimento del trattamento. Nelle fasi iniziali del trattamento ipouricemizzante, una profilassi con colchicina a basso dosaggio (0,5-1 mg/die) per un periodo di tre-sei mesi ha dimostrato di ridurre il rischio delle ricadute infiammatorie della malattia⁶⁴. Basse dosi di FANS (naprossene 125 mg BID o diclofenac 25 mg BID) potrebbero essere un'alternativa se non controindicati⁶⁰. Nei pazienti non rispondenti o intolleranti a questi farmaci, i glucocorticoidi a basso dosaggio rappresentano un'utile alternativa, se non sussistono controindicazioni¹¹.

Suggerire idonei stili di vita per la prevenzione primaria e secondaria

Il trattamento non farmacologico dell'iperuricemia dovrebbe iniziare con il primo attacco acuto di gotta e dovrebbe essere focalizzato inizialmente sui fattori di rischio modificabili, come la dieta e il consumo di alcolici. Vi sono evidenze scientifiche che dimostrano che nella popolazione generale l'assunzione di cibi ad alto contenuto purinico, come carne rossa e frutti di mare⁶⁵, di alcolici, in particolare birra e superalcolici⁶⁶, di bevande contenenti fruttosio⁶⁷ rappresentano fattori di rischio per gotta. Al contrario, è stato riportato un effetto protettivo nei confronti della gotta legato all'assunzione di latte e derivati a basso contenuto di grassi⁶⁵, caffè⁶⁸ e vitamina C⁶⁹. Il MMG è la figura principale per l'educazione del paziente gottoso, il cui compito è quello di far comprendere l'importanza dell'osservanza di un adeguato stile di vita da seguire per un ottimale trattamento della malattia. Bisogna infine considerare che questi suggerimenti sono utili in generale per la pre-

Tabella II. Nota AIFA n. 91 per l'impiego del febuxostat.

La prescrizione a carico del SSN è limitata alle seguenti condizioni:

- trattamento dell'iperuricemia cronica con anamnesi o presenza di tofi e/o di artrite gottosa in soggetti che non siano adeguatamente controllati con allopurinolo o siano a esso intolleranti.

Altri particolari: medicinale di cui segnalare tutte le sospette reazioni avverse.

venzione primaria di molte altre patologie metaboliche e cardiovascolari.

Gestire sine-die il follow-up del paziente

Il MMG deve controllare l'eventuale comparsa di nuovi episodi acuti gottosi e trattarli adeguatamente, far ripetere al paziente la determinazione dell'uricemia a intervalli semestrali per verificare il raggiungimento del target prefissato di 6,0 mg/dl e successivamente annuali, verificare se il trattamento farmacologico con ipouricemizzanti venga eseguito in maniera costante mediante il controllo dalla cartella sanitaria della periodicità dell'accesso in ambulatorio per la richiesta dei farmaci. A tal proposito dati sia italiani sia di altri paesi europei dimostrano che la terapia con farmaci ipouricemizzanti presenta alte probabilità di essere interrotta. Una ricerca effettuata nel 2011 dall'Istituto di ricerca della SIMG Health Search (dati non pubblicati) ha dimostrato che in pazienti con nuova prescrizione di allopurinolo successivamente a un periodo di non esposizione superiore a 30 giorni, oltre l'80% di essi interrompe il trattamento entro tre mesi dalla prima prescrizione. Tale evidenza fa supporre che i MMG utilizzano tali farmaci prevalentemente in prossimità degli attacchi acuti e non come strategia di prevenzione degli stessi. In tutti i pazienti a rischio per gotta inoltre il controllo dell'acido urico dovrebbe essere uno degli esami richiesti di routine.

Conclusioni

Il MMG, come per altre patologie croniche, rappresenta la figura di riferimento per i pazienti affetti da gotta. Per la possibilità di un costante accesso ambulatoriale è possibile instaurare un'adeguata comunicazione con il paziente, impiegando un tempo sufficiente per spiegare il significato dell'iperuricemia in relazione alla formazione dei cristalli, le caratteristiche cliniche della malattia, così come dell'importanza di mantenere a target i valori di uricemia quando si instaura il trattamento con ipouricemizzanti orali. Inoltre, spetta principalmente al MMG la gestione delle comorbidità e il controllo dei fattori di rischio che frequentemente si osservano nei soggetti gottosi. Infine, l'e-

ducazione del paziente da parte del medico è essenziale nel migliorare il risultato sia direttamente sia indirettamente, grazie a un effetto sull'aderenza e sulle modifiche degli stili di vita. Anche con il miglioramento delle conoscenze sulla patologia da parte dei MMG sarà possibile che quanto affermato recentemente da Doherty et al. "Gout: why is this curable disease so seldom cured?" possa, nei prossimi anni, non trovare più riscontro nella pratica clinica.

Bibliografia

- 1 Trifiro G, Morabito P, Cavagna L, et al. *Epidemiology of gout and hyperuricaemia in Italy during the years 2005-2009: a nationwide population-based study*. Ann Reum Dis 2013;72:694-700.
- 2 Zhu Y, Pandya BJ, Choi HK. *Prevalence of gout and hyperuricaemia in the US general population: the National Health and Nutrition Examination Survey 2007-2008*. Arthritis Rheum 2011;63:3136-41.
- 3 Roddy E, Zhang W, Doherty M. *The changing epidemiology of gout*. Nat Clin Pract Rheumatol 2007;3:443-9.
- 4 Terkeltaub RA. *Clinical practice. Gout*. N Engl J Med 2003;349:1647-55.
- 5 Emmerson BT. *The management of gout*. N Engl J Med 1996;334:445-51.
- 6 Zhang W, Doherty M, Bardin T, et al. *EULAR evidence based recommendations for gout. Part I: diagnosis. Report of a task force of the EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCSIT)*. Ann Rheum Dis 2006;65:1301-11.
- 7 Zhang W, Doherty M, Bardin T, et al. *EULAR evidence based recommendations for gout. Part II: Management. Report of a task force of the EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCSIT)*. Ann Rheum Dis 2006;65:1312-24.
- 8 Jordan KM, Cameron JS, Snaith M, et al. *British Society for Rheumatology and British Health Professionals in Rheumatology guideline for the management of gout*. Rheumatology 2007;46:1372-4.
- 9 Khanna D, Fitzgerald JD, Khanna PP, et al. *2012 American College of Rheumatology guidelines for management of gout. Part I: Systematic non pharmacologic and pharmacologic therapeutic approaches to hyperuricemia*. Arthritis Care Res (Hoboken) 2012;64:1431-46.
- 10 Khanna D, Khanna PP, Fitzgerald JD, et al. *2012 American College of Rheumatology guidelines for management of gout. Part II: Therapy and anti-inflammatory prophylaxis of acute gouty arthritis*. Arthritis Care Res (Hoboken) 2012;64:1447-61.
- 11 Manara M, Bortoluzzi A, Favero M, et al. *Raccomandazioni della Società Italiana di Reumatologia sulla gestione della gotta*. Reumatismo 2013;65:5-24.
- 12 Doherty M. *New insights into epidemiology of gout*. Rheumatol 2009;48:2-8.
- 13 Prevete I, Luliano A, Sebastiani GD, et al. *Iperuricemia cronica con deposito di urato: necessità di un management educativo socio-sanitario*. Reumatismo 2013;65:5-11.
- 14 Grassi W, De Angelis R. *La gotta: malattia dei re e regina delle malattie*. Reumatologia 2011;6:17-20.
- 15 Mikuls TR, Farrar JT, Bilker WB, et al. *Sub-optimal physician adherence to quality indicators for the management of gout and asymptomatic hyperuricaemia: results from the UK General Practice Research Database (GPRD)*. Rheumatology 2005;44:1038-42.
- 16 Annemans L, Spaepen E, Gaskin M, et al. *Gout in the UK and Germany: prevalence, comorbidities and management in general practice 2000-2005*. Ann Rheum Dis 2008;67:960-6.
- 17 Wall GC, Koenigsfeld CF, Hegge KA, et al. *Adherence to treatment guidelines in two primary care populations with gout*. Rheumatol Int 2010;30:749-53.
- 18 Harrold LR, Mazor K, Negron A, et al. *Primary care providers' knowledge, beliefs and treatment practices for gout: results of a physician questionnaire*. Rheumatology 2013;52:1623-9.
- 19 Stamp LK, Chapman PT. *Gout and its comorbidities: implications for therapy*. Rheumatology 2013;52:34-44.
- 20 Viazzi F, Leoncini G, Pontremoli R. *Iperuricemia: quali effetti sul rischio cardiovascolare e danno renale*. Medico e Paziente 2012;6:16-20.
- 21 Johnson R, Kang DH, Feig D, et al. *Is there a pathogenic role for uric acid in hypertension and cardiovascular renal disease?* Hypertension 2003;41:1183-90.
- 22 Grayson PC, Kim SY, LaValley M, et al. *Hyperuricemia and incident hypertension: a systematic review and meta-analysis*. Arthritis Care Res 2011;63:102-10.
- 23 Feig DI. *Uric acid and hypertension*. Semin Nephrol 2011;31:441-6.
- 24 Edwards N. *The role of hyperuricaemia in vascular disorders*. Curr Opin Rheum 2009;21:132-7.
- 25 Krishnan E, Baker J, Furst D, et al. *Gout and the risk of acute myocardial infarction*. Arthritis Rheum 2006;54:2688-96.
- 26 Choi H, Curhan G. *Independent impact of*

- gout on mortality and risk for coronary heart disease.* *Circulation* 2007;116:894-900.
- 27 Kim S, Guevara J, Kim K, et al. *Hyperuricemia and coronary heart disease: a systematic review and meta-analysis.* *Arthritis Care Res* 2010;62:170-80.
 - 28 Kim S, Guevara J, Kim K, et al. *Hyperuricemia and risk of stroke: a systematic review and meta-analysis.* *Arthritis Care Res* 2009;61:885-92.
 - 29 Baker J, Schumacher H, Krishnan E. *Serum uric acid level and risk for peripheral arterial disease: analysis of data from the multiple risk factor intervention trial.* *Angiology* 2007;58:450-7.
 - 30 Obermayr RP, Temml C, Gutjahr G, et al. *Elevated uric acid increases the risk for kidney disease.* *J Am Soc Nephrol* 2008;19:2407-13.
 - 31 Bellomo G, Venanzi S, Verdura C, et al. *Association of uric acid with change in kidney function in healthy normotensive individuals.* *Am J Kidney Dis* 2010;56:264-73.
 - 32 Kodama S, Saito K, Yachi Y, et al. *Association between serum uric acid level and development of type 2 diabetes.* *Diabetes Care* 2009;32:1737-42.
 - 33 Choi H, De Vera M, Krishnan E. *Gout and the risk of type 2 diabetes among men with a high cardiovascular risk profile.* *Rheumatology* 2008;47:1567-70.
 - 34 Lin SD, Tsai DH, Hsu SR. *Association between serum uric acid level and components of the metabolic syndrome.* *J Chin Med Assoc* 2006;69:512-6.
 - 35 Goicoechea M, de Vinuesa SG, Verdalles U, et al. *Effect of allopurinol in chronic kidney disease progression and cardiovascular risk.* *Clin J Am Soc Nephrol* 2010;5:1388-93.
 - 36 Siu YP, Leung KT, Tong M, et al. *Use of allopurinol in slowing the progression of renal disease through its ability to lower serum uric acid level.* *Am J Kidney Dis* 2006;47:51-9.
 - 37 Luk AJ, Levin GP, Moore EE, et al. *Allopurinol and mortality in hyperuricaemic patients.* *Rheumatology* 2009;48:804-6.
 - 38 Wurzner G, Gerster JC, Chioloro A, et al. *Comparative effects of losartan and irbesartan on serum uric acid in hypertensive patients with hyperuricemia and gout.* *J Hypertens* 2001;19:1855-60.
 - 39 Bastow MD, Durrington PR, Ishola M. *Hypertriglyceridemia and hyperuricemia: effects of two fibric acid derivatives (bezafibrate and fenofibrate) in a double-blind, placebo-controlled trial.* *Metabolism* 1988;37:217-20.
 - 40 Grassi W, De Angelis R. *Il quadro clinico della gotta.* *Reumatismo* 2011;63:242-50.
 - 41 Ferrone C, Andracco R, Cimmino MA. *Malattia da depositi di pirofosfato di calcio: manifestazioni cliniche.* *Reumatismo* 2011;63:251-8.
 - 42 Eggebeen AT. *Gout: an update.* *Am Fam Physician* 2007;76:801-8.
 - 43 McCarty DJ. *Gout without hyperuricemia.* *JAMA* 1994;12:302-3.
 - 44 Altman RD, Honig S, Levin JM, et al. *Ketoprofen versus indomethacin in patients with acute gouty arthritis: a multicenter, double blind comparative study.* *J Rheumatol* 1988;15:1422-6.
 - 45 Maccagno A, Di Giorgio E, Romanowicz A. *Effectiveness of etodolac (Lodine) compared with naproxen in patients with acute gout.* *Curr Med Res Opin* 1991;1:423-9.
 - 46 Shrestha M, Morgan DL, Moreden JM, et al. *Randomized double-blind comparison of the analgesic efficacy of intramuscular ketorolac and oral indomethacin in the treatment of acute gouty arthritis.* *Ann Emerg Med* 1995;26:682-6.
 - 47 Terkeltaub RA, Furst DE, Bennett K, et al. *High versus low dosing of oral colchicine for early acute gout flare: twenty-four-hour outcome of the first multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, dose-comparison colchicine study.* *Arthritis Rheum* 2010;62:1060-8.
 - 48 Hamburger M, Baraf HS, Adamson TC, et al. *Recommendations for the diagnosis and management of gout and hyperuricemia.* *Postgrad Med* 2011;123:3-36.
 - 49 Wallace S, Singer J, Duncan G, et al. *Renal function predicts colchicine toxicity: guidelines for the prophylactic use of colchicine in gout.* *J Rheumatol* 1991;18:264-9.
 - 50 Terkeltaub RA, Furst D, Di Giacinto J, et al. *Novel evidence-based colchicine dose-reduction algorithm to predict and prevent colchicine toxicity in the presence of cytochrome P450 3A4/P-glycoprotein inhibitors.* *Arthritis Rheum* 2011;63:222-37.
 - 51 Man CY, Cheung IT, Cameron PA, et al. *Comparison of oral prednisolone/paracetamol and oral indomethacin/paracetamol combination therapy in the treatment of acute goutlike arthritis: a double-blind, randomized, controlled trial.* *Ann Emerg Med* 2007;49:670-7.
 - 52 Janssen HJ, Janssen M, van de Lisdonk EH, et al. *Use of oral prednisolone or naproxen for the treatment of gout arthritis: a double-blind, randomized equivalence trial.* *Lancet* 2008;371:1854-60.
 - 53 Fernandez C, Noguera R, Gonzalez JA, et al. *Treatment of acute attacks of gout with a small dose of intra-articular triamcinolone acetonide.* *J Rheumatol* 1999;26:2285-6.
 - 54 Spencer K, Carr A, Doherty M. *Patient and provider barriers to effective management of gout in general practice: a qualitative study.* *Ann Rheum Dis* 2012;71:1765-70.
 - 55 Doherty M, Jansen TL, Nuki J, et al. *Gout: why is the curable disease so seldom cured?* *Ann Rheum Dis* 2012;71:1490-5.
 - 56 Liotè F, Choi H. *Managing gout needs more than drugs: "Il faut le savoir-faire, l'Art et la manière".* *Ann Rheum Dis* 2013;72:791-3.
 - 57 Dalbeth N. *Management of gout in primary care: challenges and potential solutions.* *Rheumatology* 2013;52:1449-50.
 - 58 Rees F, Jenkins W, Doherty M. *Patients with gout adhere to curative treatment if informed appropriately: proof-of-concept observational study.* *Ann Rheum Dis* 2013;72:826-30.
 - 59 Chao J, Terkeltaub R. *A critical reappraisal of allopurinol dosing, safety, and efficacy for hyperuricemia in gout.* *Curr Rheumatol Rep* 2009;11:135-40.
 - 60 Liotè F. *Trattamento di iperuricemia, gotta ed altre artriti da microcristalli.* *Reumatismo* 2011;63:284-92.
 - 61 Becker M, Schumacher HR Jr, Wortmann RL, et al. *Febuxostat compared with allopurinol in patients with hyperuricemia and gout.* *N Engl J Med* 2005;353:2450-61.
 - 62 Becker M, Schumacher HR, MacDonald P, et al. *Clinical efficacy and safety of successful long term urate lowering with febuxostat or allopurinol in subjects with gout.* *J Rheumatol* 2009;36:1273-82.
 - 63 Becker M, Schumacher HR, Espinoza L, et al. *The urate-lowering with febuxostat in the treatment of the hyperuricaemia of gout: the CONFIRMS trial.* *Arthritis Res Ther* 2010;12:R63.
 - 64 Borstad GC, Bryant LR, Abel MP, et al. *Colchicine for prophylaxis of acute flares when initiating allopurinol for chronic gouty arthritis.* *J Rheumatol* 2004;31:2429-32.
 - 65 Choi HK, Atkinson K, Karlson EW, et al. *Purine-rich foods, dairy and protein intake, and the risk of gout in men.* *N Engl J Med* 2004;350:1093-103.
 - 66 Choi HK, Atkinson K, Karlson EW, et al. *Alcohol intake and risk of incident gout in men: a prospective study.* *Lancet* 2004;363:1277-81.
 - 67 Choi HK, Curhan G. *Soft drinks, fructose consumption, and risk of gout in men: prospective cohort study.* *BMJ* 2008;336:309-12.
 - 68 Choi HK, Willett W, Curhan G. *Coffee consumption and risk of incident gout in men: a prospective study.* *Arthritis Rheum* 2007;56:2049-55.
 - 69 Choi HK, Gao X, Curhan G. *Vitamin C intake and the risk of gout in men: a prospective study.* *Arch Intern Med* 2009;169:502-7.

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

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

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

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

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

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

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