



SIMG
SOCIETÀ ITALIANA DI
MEDICINA GENERALE
E DELLE CURE PRIMARIE

Volume **sedici** Numero **uno** Duemila **sedici**



Aggiornamento e Formazione in Diabetologia e Malattie Metaboliche



www.diabete-rivistamedia.it

www.diabete-rivistamedia.it

 Seguici su www.facebook.com/pacini medicina
Direttori Scientifici

Carlo Bruno Giorda, Gerardo Medea

Comitato di Redazione

 Umberto Alecci, Nicoletta Musacchio,
Marco Passamonti, Gaudenzio Stagno

Presidente AMD

Nicoletta Musacchio

Presidente SIMG

Claudio Cricelli

Direttore Responsabile

Patrizia Alma Pacini

Edizione

 Pacini Editore Srl
Via A. Gherardesca 1 • 56121 Pisa
Tel. 050 313011 • Fax 050 3130300
info@pacinieditore.it • www.pacini medicina.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

Alessandra Crosato

Junior Sales Manager • Tel. 050 31 30 239 • acrosato@pacinieditore.it

Manuela Mori

Advertising Manager • Tel. 050 3130217 • mmori@pacinieditore.it

Redazione
Lucia Castelli

Tel. 050 3130224 • lcastelli@pacinieditore.it

Grafica e impaginazione
Massimo Arcidiacono

Tel. 050 31 30 231 • marcidiacono@pacinieditore.it

Stampa

Industrie Grafiche Pacini • Pisa

© Copyright by Pacini Editore Srl • Pisa



 Finito di stampare presso le Industrie Grafiche della Pacini Editore Srl - Marzo 2016.
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 Srl - Via A. Gherardesca 1 - 56121 Pisa.

ISSN 2037-6618

EDITORIALE

Il rinascimento della glicemologia

A. Ceriello..... 1

SEZIONE DI FORMAZIONE PER L'AUTOVALUTAZIONE
aggiornamento

Paratormone: clinica tradizionale e nuovi sviluppi in campo cardiovascolare

M. Bevilacqua..... 3

governo clinico

Un approccio clinico sostenibile alla gestione delle epatopatie nel diabete mellito

R. Mantì 8

pratica professionale

Appropriately prescrittiva e aderenza terapeutica. Criticità dell'attuale Nota 13: focus on l'audit in Medicina Generale

Studio su 760 pazienti ad alto rischio cardiovascolare

L. Giordano, C. Romano, M. Troisi, G. Merlino..... 14

CASO CLINICO

La vitamina D come amplificatore degli effetti della terapia dell'osteoporosi

A. Catalano..... 19

REPORT CONGRESSI E CONVEGNI

32° Congresso Nazionale SIMG

G. Medea..... 22

PAGINA PAZIENTE

Mi han trovato il fegato "grasso"...

C.B. Giorda..... 23

TUTTO DIABETE

Efficacia e sicurezza a lungo termine di exenatide a rilascio prolungato in paziente affetta da diabete mellito tipo 2 e sindrome metabolica

F. Caraffa..... 26

Ottima risposta alla terapia con GLP-1 long-acting in paziente diabetica da circa 20 anni

E. Chebat 29

Exenatide LAR al fallimento della terapia orale: vantaggi in termini di peso

G. De Felice..... 31

NOTIZIE DAL MONDO DEL FARMACO

Nuove frontiere nella terapia del diabete mellito tipo 2

Analoghi dell'insulina e analoghi del GLP-1 in terapia combinata o nella stessa iniezione: razionale, meccanismo d'azione e recenti dati di letteratura

A. Magistro, A. Gandolfi, M. Currao, L.D. Monti, P.M. Piatti 33

SEZIONE DI AUTOVALUTAZIONE

Risposte ai precedenti questionari, 2015, vol. 15, n. 4..... 39

MEDIA

**Aggiornamento e Formazione in
Diabetologia e Malattie Metaboliche**

www.diabete-rivistamedia.it



SIMG

SOCIETÀ ITALIANA DI
MEDICINA GENERALE
E DELLE CURE PRIMARIE



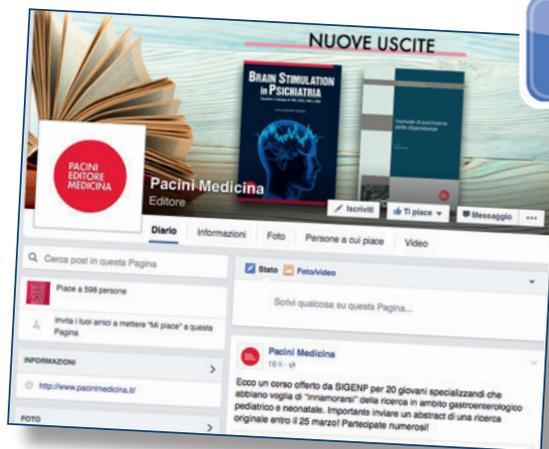
**Videogallery
Documenti ufficiali
Report Convegni**



Tutto open access



Iscriviti alla e-newsletter



seguici su

www.facebook.com/pacinimedicina

disponibile la APP gratuita



**PACINI
EDITORE
MEDICINA**

Dal 2001 accanto ai Medici che curano il diabete

Il Rinascimento della Glicemologia

Antonio Ceriello

Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS), Barcelona, Spain
e IRCCS Multimedica, Sesto San Giovanni, Milano, Italia

Parole chiave

Malattia Cardiovascolare
Emoglobina Glicata
Glicemologia

Studi di intervento sia nel diabete tipo 1 sia tipo 2 hanno dimostrato che il controllo glicemico intensivo è efficace nel prevenire le complicanze microvascolari, mentre il suo effetto nel ridurre il rischio cardiovascolare richiede un tempo più lungo. Anni fa, dal punto di vista cardiovascolare, forse di parte, questo ha portato all'ipotesi che il diabete fosse di per sé una "malattia cardiovascolare", riducendo al minimo, implicitamente, il ruolo dell'iperglicemia come fattore causale della malattia cardiovascolare e la rilevanza del suo controllo per la riduzione del rischio cardiovascolare stesso. Il concetto di contributo marginale del controllo della glicemia sulla prevenzione cardiovascolare è stato ulteriormente rafforzato dalla prova che il controllo di ipertensione e dislipidemia è quantitativamente più efficace rispetto al controllo dell'iperglicemia e dai risultati deludenti di tre ampi studi (*Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes – ACCORD*, *Action in Diabetes and Vascular Disease – ADVANCE* e *Veterans' Administration Diabetes Trial – VADT*) sugli effetti del controllo glicemico stretto sul rischio cardiovascolare nei pazienti con diabete tipo 2. Sulla base di queste osservazioni, si potrebbe essere tentati di trarre la conclusione che la necessità di raggiungere un controllo ottimale del glucosio ha perso il suo fascino.

Tuttavia, strategie di controllo intensivo della glicemia nei pazienti con gli agenti tradizionali, tra cui insulina e sulfonilurea, potrebbero essere state non corrette, soprattutto per quanto riguarda il rischio di grave ipoglicemia che era maggiore nei pazienti in stretto controllo. Com'è noto l'ipoglicemia è oggi ritenuta indipendentemente associata a un più alto rischio cardiovascolare. Inoltre, degno di nota, nel VADT, dopo 10 anni di follow-up, i pazienti che sono stati assegnati al controllo glicemico intensivo hanno avuto un minor numero di eventi cardiovascolari maggiori rispetto a quelli assegnati alla terapia standard.

L'emoglobina glicata (HbA_{1c}), la misura integrata della glicemia media degli ultimi 2-3 mesi, è il marcatore più importante del controllo del glucosio ed è comunemente utilizzato per valutare l'efficacia del trattamento del diabete. Anche se diversi studi hanno stabilito il rapporto tra media delle glicemie e livelli di HbA_{1c} , l'inadeguatezza dell'uso di HbA_{1c} come unico indicatore del controllo glicemico è emerso di recente dai dati del registro nazionale svedese del diabete tipo 1. I pazienti con un'ottimale $HbA_{1c} \leq 6,9\%$ hanno comunque avuto un rischio di morte, per qualsiasi causa o per cause cardiovascolari, che è stato due volte più alto rispetto ai controlli non diabetici. Dal momento che il diabete tipo 1 è un modello di malattia caratterizzato essenzialmente dall'iperglicemia, con contributo marginale di obesità, ipertensione e ipercolesterolemia tipici del tipo 2, l'aumento del rischio di morte nei pazienti che hanno un buon controllo glicemico rimane inspiegabile.

Indirizzo per la corrispondenza

ANTONIO CERIELLO
antonio.ceriello@hotmail.it

Il concetto di iperglicemia è recentemente cambiato e sarebbe più opportuno considerare i diversi tipi e sfaccettature dell'iperglicemia. L'iperglicemia postprandiale è stata proposta come un fattore di rischio indipendente per malattia cardiovascolare. Questa ipotesi non è ancora stata completamente dimostrata; tuttavia, non vi è dubbio che il controllo dell'iperglicemia postprandiale è obbligatorio al fine di ottenere valori di HbA_{1c} ottimali. Anche la variabilità della glicemia sta emergendo come un fattore di rischio indipendente per la malattia cardiovascolare, in persone sia con sia senza diabete. Il concetto di variabilità della glicemia è composto, poiché introduce la nozione che più fluttuazioni della glicemia nello stesso individuo potrebbero essere più dannose sia di un episodio distinto di iperglicemia acuta che di una condizione di iperglicemia prolungata cronica. Inoltre, un episodio di ipoglicemia, ricorrente o isolato, è anche una delle componenti della variabilità della glicemia: a questo proposito, è da notare la recente dimostrazione che l'iperglicemia che segue l'ipoglicemia provoca un effetto ischemia-riperfusion, agendo a sua volta, come ulteriore fattore di rischio cardiovascolare.

È chiaro che in questo scenario l'HbA_{1c} rappresenta solo un aspetto del controllo glicemico e come la gestione dell'iperglicemia, oggi, sia più impegnativa rispetto al passato. Un moderno, aggiornato, approccio al controllo glicemico, infatti, deve concentrarsi non solo a raggiungere e mantenere il miglior livello di HbA_{1c}, ma a ottenere questo risultato riducendo l'iperglicemia postprandiale e la variabilità glicemica, evitando ipoglicemia. Questa sfida può essere affrontata con terapie migliori e strumentazione più semplice per il monitoraggio della glicemia. In una certa misura, questa è una rinascita della "Glicemologia", la scienza della misurazione e dell'interpretazione dei valori di glucosio, il "core" della diabetologia.

Bibliografia di riferimento

- Bonds DE, Miller ME, Bergenstal RM, et al. *The association between symptomatic, severe hypoglycaemia and mortality in type 2 diabetes: retrospective epidemiological analysis of the ACCORD study*. BMJ 2010;340:b4909.
- Ceriello A. *Self-monitoring of blood glucose in type 2 diabetes: is the debate (finally) ending?* Diabetes Res Clin Pract 2012;97:1-2.
- Ceriello A, Hanefeld M, Leiter L, et al. *Postprandial glucose regulation and diabetic complications*. Arch Intern Med 2004;16:2090-95.
- Ceriello A, Kilpatrick ES. *Glycemic variability: both sides of the story*. Diabetes Care 2013;36(Suppl 2): S272-75.
- Ceriello A, Novials A, Ortega E, et al. *Evidence that hyperglycemia after recovery from hypoglycemia worsens endothelial function and increases oxidative stress and inflammation in healthy control subjects and subjects with type 1 diabetes*. Diabetes 2012;61:2993-97.
- Frontoni S, Di Bartolo P, Avogaro A, et al. *Glucose variability: an emerging target for the treatment of diabetes mellitus*. Diabetes Res Clin Pract 2013;102:86-95.
- Grundy SM, Benjamin LJ, Burke GL, et al. *Diabetes and cardiovascular disease: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association*. Circulation 1999;100:1134-46.
- Lind M, Svensson AM, Kosiborod M, et al. *Glycemic control and excess mortality in type 1 diabetes*. N Engl J Med 2014;371:1972-82.
- Nathan DM1, Kuenen J, Borg R, et al.; A1c-Derived Average Glucose Study Group. *Translating the A1C assay into estimated average glucose values*. Diabetes Care 2008;31:1473-8.
- Skyler JS1, Bergenstal R, Bonow RO, et al.; American Diabetes Association; American College of Cardiology Foundation; American Heart Association. *Intensive glycemic control and the prevention of cardiovascular events: Implications of the ACCORD, ADVANCE, and VA Diabetes trials*. Diabetes Care 2009;32:187-92.

Paratormone: Clinica Tradizionale e nuovi Sviluppi in Campo Cardiovascolare

Maurizio Bevilacqua

*SSD di Endocrinologia e Diabetologia,
ASST-Fatebenefratelli Sacco, Milano*

Parole chiave

Iperparatiroidismo
Diagnosi differenziale
Klotho

Scopo di quest'articolo è valutare criticamente le più recenti acquisizioni nel controllo della secrezione di paratormone (PTH) e di aggiornare il lettore sulle acquisizioni recentissime di letteratura che legano la secrezione del PTH al sistema Klotho.

Il PTH è un ormone di 84 aminoacidi secreto dalle 4 ghiandole paratiroidi (è rarissima una sua secrezione paraneoplastica extra-paratiroidica). Il PTH partecipa fundamentalmente al mantenimento di normali livelli di calcio circolante. Infatti la variabile dipendente del sistema di omeostasi del calcio è la calcemia espressa come calcio-ione.

A tal scopo, in presenza di inadeguati apporti alimentari di calcio, presenti in tutte le popolazioni finora osservate, anche a livello paleolitico, il sistema si è sviluppato nel corso dell'evoluzione, in modo da mantenere livelli normali e stabili di calcio-ione nel sangue e nei liquidi interstiziali attraverso continui aggiustamenti dell'assorbimento intestinale, del riassorbimento renale e della mobilizzazione del calcio contenuto nell'osso:

- a **livello intestinale** il PTH favorisce il riassorbimento del calcio attraverso specifici recettori. Sempre a livello intestinale è attivo il sistema della vitamina D con entrambi i metaboliti (colecalfiferolo e 1,25 idrossicolecalfiferolo) che intervengono, seppur in maniera quantitativamente modesta, sull'assorbimento intestinale di calcio e fosforo. Come è noto l'idrossilazione del colecalfiferolo in 1,25 idrossicolecalfiferolo è parzialmente dipendente dall'azione del PTH, anche se del tutto recentemente si è dimostrata un'azione di idrossilazione del colecalfiferolo a livello delle stazioni linfonodali a opera di citochine nel sistema immunitario;
- a **livello renale** il PTH ha un potente effetto fosfaturico e favorisce il riassorbimento tubulare di calcio, per cui la valutazione della quantità urinaria di calcio escreta nelle 24 ore (in condizioni di equilibrio idrosalino, cioè in condizioni di non utilizzazione di diuretici dell'ansa o di infusioni di salina) è un parametro fondamentale per il riconoscimento di un'alterazione del metabolismo calcico;
- a **livello osseo** il PTH riconosce recettori sugli osteoblasti (ma non sugli osteoclasti). L'attivazione continua degli osteoblasti in presenza di livelli continuativamente elevati di PTH, quale si osservano nelle condizioni di iperparatiroidismo sia primario che secondario, provoca un aumento secondario dell'attivazione degli osteoclasti al fine di mobilizzare il calcio osseo per mantenere valori normali (iperparatiroidismo secondario) o elevati (iperparatiroidismo primario) di calcio-ione. La situazione è differente e il PTH dimostra un'azione anabolica in presenza di somministrazioni terapeutiche discontinue di PTH 1-34 (cioè in condizioni di impiego giornaliero di iniezioni di PTH 1-34, teriparatide, a scopo anabolizzante osseo).

Indirizzo per la corrispondenza

MAURIZIO BEVILACQUA
maurizio.bevilacqua@hsacco.it

La regolazione della secrezione di PTH: ruolo del calcio

Poiché i livelli di calcio-ione sono la variabile dipendente del sistema di regolazione del metabolismo calcio-fosforo, la valutazione dei valori di calcio-ione va sempre fatta, a fronte di una misurazione dei livelli di PTH (quindi si raccomanda che nella valutazione periodica del metabolismo calcio-fosforo da impiegarsi in situazioni pre/post menopausali, nell'anziano maschio e in presenza di sospetto di malnutrizione/sarcopenia sia misurata sempre anche il PTH).

Avremo questi possibili scenari:

- calcio-ionizzato nel range basso della normalità: (1,15-1,20 mmol/mol) con livelli relativamente elevati di PTH (tipicamente da 80 a 120/130 pg/ml). Tipicamente siamo di fronte a un **iperparatiroidismo secondario** in genere dovuto a inadeguato apporto alimentare e/o malassorbimento intestinale di calcio (ad es. celiachia, malattia di Crohn). In questo caso la calciuria sarà diminuita rispetto ai valori normali che, ricordo, sono attorno ai 3-4 mg/kg di peso al giorno. Valori di calciuria bassi (10-80 mg/die) o addirittura al di sotto dei limiti di valutazione, non sono infrequenti in queste condizioni. La risoluzione del quadro biochimico è difficile in assenza di una guarigione della malattia di base: l'impiego di colecalciferolo (sempre associato a calcio) è solo parzialmente utile nel correggere il malassorbimento. Quando si trovano valori di 10-80 mg/die di calcio urinario, in assenza di chiare manifestazioni di patologie intestinali trattabili, l'anomalia di assorbimento non può essere corretta e il sistema mantiene quindi il suo equilibrio solo per l'attivazione del turn-over osseo. In questi casi il blocco del turn-over osseo per inibizione dell'osteoclastogenesi usando bisfosfonati o denosumab provocherà inevitabilmente problemi di ipocalcemia severa, il cui trattamento è problematico e riservato in ambito specialistico (impiego di calcitriolo e somministrazione di calcio anche per via parenterale). Il paziente sarà di esclusiva competenza specialistica;
- valori relativamente elevati di calcio-ionizzato (tipicamente: 1,40-1,50 mmol/mol) a fronte di valori elevati di PTH (da 80 a 180 pg/ml circa) indicano una situazione di: **iperparatiroidismo primario ipercalcemico lieve/ moderato**. La causa viene attualmente attribuita a una cattiva regolazione del calcio-ione sulla secrezione di PTH: la sede di questa mal regolazione trovasi a livello del cosiddetto *Calcium Sensing Receptor* nelle cellule paratiroidi dell'adenoma responsabile dell'ipersecrezione di PTH. Il paziente va indirizzato allo specialista endocrinologo;
- valori nel range alto del calcio-ione, ma ancora nella normalità (calcio-ionizzato 1,25-1,31 mmol/mol), a fronte di valori moderatamente elevati di PTH (80-110 pg/ml) sono indicativi di un **iperparatiroidismo primario cosiddetto normo/ipercalcemico**, entità nosografica che avrebbe tutte le complicità dell'iperparatiroidismo ipercalcemico con-

mato. Poiché le complicità sono simili a quelle dell'iperparatiroidismo primario lieve/moderato, il paziente andrebbe indirizzato allo specialista endocrinologo per un tentativo di localizzazione dell'adenoma, che in questi casi è spesso molto problematica;

valori moderatamente elevati di calcio-ione (1,31-1,38 mmol/mol) a fronte di valori "normali" di PTH (30-50 pg/ml) suggeriscono la presenza di una **sindrome congenita denominata *Familial Benign Hypercalcemia (FBH)***, che entra in diagnosi differenziale con l'iperparatiroidismo primario moderatamente ipercalcemico e che non necessita di terapia chirurgica;

- valori moderatamente elevati di calcio-ione (1,32-1,40 mmol/mol) con valori di PTH moderatamente soppressi (5-15 pg/ml) suggeriscono la **presenza di un altro fattore che sostiene l'ipercalcemia**, ad esempio:
 - un fattore paraneoplastico (PTH *related protein*: PTH RP, a provenienza da organi legati al corpo ultimo branchiale, cioè da organi di pertinenza anche otorinolaringoiatrica);
 - altre sostanze (interleukina, mieloma multiplo) (Tab. I).

È opportuno ricordare che, in tutte le situazioni di cui sopra, una parte della quota di iperparatiroidismo può essere dovuta a una concomitante carenza di vitamina D; per cui a fronte di livelli relativamente diminuiti di 25 idrossicolecalciferolo nel sangue può essere utile una breve supplementazione di colecalciferolo (50.000 unità al mese per 1-2 mesi), al fine di "svelare" la quota di PTH all'interno delle patologie sopradette, legata a un deficit di vitamina D.

Come abbiamo accennato precedentemente, il calcio-ione ematico viene riconosciuto da un apposito recettore, situato sulle cellule paratiroidi (ma anche in altri organi: ad es. tubulo renale), denominato *Calcium Sensing Receptor* (CaSR). Nell'iperparatiroidismo primario (normo e ipercalcemico) l'alterazione del riconoscimento da parte del CaSR di normali quantità di calcio-ione sarebbe all'origine di una relativa insensibilità delle cellule paratiroidi a normali livelli di calcio-ione, con conseguente attivazione del sistema di mobilitazione del calcio che quindi prevede l'attivazione enzimatica del 25 idrossicolecalciferolo in 1,25 di-idrossicolecalciferolo, la mobilitazione del calcio osseo per aumento del turn-over e un aumento del riassorbimento di calcio renale (è solo a fronte di valori di calcio totale superiori ai 13-14 mg/dl che la capacità di riassorbimento del calcio a livello renale viene saturata, con conseguente aumento della calciuria e predisposizione alla calcolosi urinaria da ossalato di calcio).

La regolazione della secrezione di PTH: fosforo

È noto che il PTH è il più potente agente fosfaturico anche se, recentemente, nel sistema di regolazione del fosfato è emerso il ruolo di un ormone solo fosfaturico prodotto dagli osteociti, denominato *Fibroblast Growth Factor 23* (FGF 23).

Tabella I.

	Calcio	Calciuria	PTH	Note
Iperparatiroidismo primario ipercalcemico lieve/moderato	↑	Normale	↑↑	Da adenoma paratiroidi
Iperparatiroidismo primario cosiddetto normo/ipercalcemico	Normale	Normale	↑	Da adenoma paratiroidi
Iperparatiroidismo secondario	Normale (nel range basso)	↓	↑	Per inadeguato apporto alimentare e/o malassorbimento intestinale di calcio. Attenzione uso bifosfonati o denosumab
Sindrome congenita denominata <i>Familial Benign Hypercalcemia</i> (FBH)	↑	Normale/bassa	Normale	
Presenza di un altro fattore che sostiene la ipercalcemia	↑	Normale	↓ (basso o soppresso)	Sindromi paraneoplastiche, interleukina, mieloma multiplo

La diretta regolazione da parte del fosforo della secrezione del PTH non è mai stata dimostrata: studi *in vitro* hanno evidenziato che solo elevatissimi livelli di fosforo al di fuori di qualsiasi liceità biologica sono in grado di innescare la secrezione di PTH su cellule isolate di paratiroidi.

La relazione tra fosforo e PTH è notevolmente mutata recentemente sulla base di due elementi:

- l'apprezzamento, in tutte le specie finora studiate, che la quantità di fosforo ingerito con la dieta viene rapidamente individuata a livello intestinale. Da qui parte un segnale che indica al rene l'arrivo del fosfato, in modo che il rene possa attrezzarsi prontamente (meno di un'ora) a espellere per via urinaria l'esatta quantità di fosfato ingerito in maniera e ciò indipendentemente dal PTH, in quanto il fenomeno è osservabile anche in animali paratiroidectomizzati. Questo sembra accadere a opera di un ormone o di una sostanza probabilmente presente nella mucosa duodeno-digiunale non ancora identificata. È interessante osservare che tale sostanza può essere trasmessa in cross-over ad altri animali in cui si manifesta la fosfaturia;
- l'identificazione di un sistema di regolazione del PTH da parte di recettori che riconoscono la presenza di fosfato alimentare a livello digiunale nel ratto e nell'uomo dopo gastrectomia.

In base a queste osservazioni, l'escrezione dell'apporto alimentare di fosfato verrebbe regolato tramite il suo riconoscimento a livello digiunale con l'aumento della secrezione di PTH e con l'innescamento del meccanismo intestinale PTH indipendente, per ora ancora ignoto (la scoperta di questa sostanza, probabilmente proteica, sarebbe di enorme utilità terapeutica nello smaltimento del fosfato nei pazienti con insufficienza renale cronica, in cui il PTH e l'FGF23 non sono in grado di smaltire il fosfato in eccesso per problemi di resistenze tubolari).

Rapporti tra fosforo, PTH e Klotho

Klotho¹, il gene che codifica la proteina antiaging Klotho, fu scoperta nel 1997 quando alcuni topi, in cui questo gene era stato silenziato casualmente, svilupparono una MOF (*Multiple Organ Failure*) e un accorciamento della vita simile all'invecchiamento prematuro.

Klotho è espresso nel rene, nel cervello e in altri organi. La proteina è inserita nella membrana cellulare di molte cellule: la parte extracellulare della proteina Klotho viene rilasciata in circolo e costituisce la forma funzionale principale presente nel circolo, nel fluido cerebro-spinale e nelle urine dei mammiferi, per cui può esercitare azioni biologiche su organi distanti.

La scoperta della proteina Klotho ha aperto una straordinaria area di ricerca per le sue diverse implicazioni in vari processi biologici, molti dei quali legati all'aumento o alla diminuzione della longevità dell'uomo. Il deficit della proteina Klotho a livello globale o specificamente a livello renale porta a un invecchiamento prematuro e a un accorciamento della vita. I topi con deficit di proteina Klotho presentano come alterazione prominente un disturbo del metabolismo minerale che include iperfosfatemia, ipercalcemia e ipervitaminosi D. La correzione dei livelli di fosfato e vitamina D ovvia alla maggior parte dei fenotipi di invecchiamento presenti nel topo con deficit di proteina Klotho. Ciò indica che la proteina Klotho rallenta l'invecchiamento nei mammiferi per mantenimento dell'omeostasi fosfo-calcica, sottolineando ulteriormente che la tossicità da fosfato gioca un ruolo causale di invecchiamento prematuro. È interessante no-

¹ Nella mitologia greca e romana le tre figlie di Zeus e Themis, dette anche le tre Parche, determinavano la durata della vita: Klotho tesse il filo della vita, Lechesis ne determina la lunghezza e Atropos lo taglia.

tare che nell'insufficienza renale cronica i pazienti hanno bassi livelli sia nei reni che in circolo di proteina Klotho e hanno caratteristiche cliniche simili a quelle del topo con deficit di proteina Klotho.

Su queste basi molti autori suggeriscono che l'insufficienza renale cronica è caratterizzata da bassi livelli di proteina Klotho e che sia quindi un modello clinico di invecchiamento accelerato. Le funzioni di questa proteina includono:

- la regolazione del metabolismo minerale, in particolare del fosfato (Klotho è un co-fattore renale nell'azione fosfaturica dell'FGF23);
- la regolazione del metabolismo energetico;
- un effetto antiinfiammatorio e antiossidante;
- la modulazione del trasporto ionico.

Recentemente è stato identificato un nuovo asse/relazione tra sistema renina-angiotensina-aldosterone e vitamina D, FGF 23, PTH, proteina Klotho nell'insufficienza renale cronica. Il legame eziopatogenetico risiederebbe nel fatto che il deficit di proteina Klotho diminuisce il volume extracellulare per "down-regulation" del co-trasportatore Na-K-2Cl nell'ansa di Henle, con conseguente aumento delle risposte ormonali di ormone anti-diuretico e aldosterone, entrambe le alterazioni ormonali legate al fenotipo di invecchiamento prematuro mediato dalla disidratazione, invecchiamento osservato nel topo con deficit di proteina Klotho. In questo contesto potrebbe essere inscrivibile anche la recente identificazione di un iperparatiroidismo secondario nei soggetti con scompenso cardiaco congestizio e iperaldosteronismo secondario. In un'ampia casistica di pazienti nord-europei portatori di scompenso cardiaco congestizio i livelli elevati di PTH sono risultati i fattori prognosticamente più negativi di morbilità e mortalità cardiovascolare.

Conclusioni

Il medico di medicina generale (MMG) può richiedere accertamenti per il metabolismo fosforocalcico in presenza di alterazioni della massa minerale ossea (*Bone Mineral Density* – BMD); in presenza di alterazioni della calcemia totale nel corso di esami di routine; in soggetti sani dopo i 65 anni, soprattutto in presenza di malnutrizione calorico proteica o di malattie gastrointestinali croniche.

Gli esami di secondo livello (in genere prescritti dall'endocrinologo) sono: dosaggio della 25 idrossi colecalciferolo, dosaggio del calcio ione (o calcio ionizzato), dosaggio di calciuria, fosfaturia e creatinina urinaria sulle urine di 24 ore. Non è utile il dosaggio della 1,25 diidrossicolecalciferolo.

In assenza di cause evidenti di dismetabolismo calcio-fosforo in tutte queste condizioni il riscontro di elevati livelli di PTH potrebbe rivelare una sottostante patologia cardiovascolare ingravescente e parzialmente indipendente da alterazioni del metabolismo fosfo-calcico, ma legate a un processo di invecchiamento dipendente da altri fattori (deficit di proteina Klotho). Quindi la

valutazione del PTH assume significati clinici ulteriori rispetto al metabolismo calcio-fosforo e va inserito in una più complessa valutazione dell'assetto cardiovascolare. In particolare la rilevazione di elevati livelli di PTH in pazienti senza altre evidenze di dismetabolismi calcio fosforo potrebbe rientrare in una più complessa valutazione dello status del volume plasmatico ed extracellulare dei pazienti con insufficienza renale cronica e/o scompenso cardiaco congestizio e portare a una più accurata valutazione diagnostica. In questi casi andrebbe richiesta la collaborazione dell'endocrinologo, possibilmente esperto di alterazioni in problemi cardiovascolari per identificare la possibile causa sottostante di "invecchiamento" cardiovascolare. In pratica sarebbe necessaria un'accurata indagine cardiovascolare (misurazione di Nt-proBNP, ecocardiogramma mirato alla disfunzione diastolica e allo scompenso cardiaco congestizio a portata normale: sono situazioni che stanno recentemente emergendo e che esigono una messa a punto appropriata).

Bibliografia di riferimento

- Alexander RT, Woudenberg-Vrenken TE, Buurman J, et al. *Klotho prevents renal calcium loss*. J Am Soc Nephrol 2009;20:2371-9.
- Berridge MJ. *Vitamin D: a custodian of cell signalling stability in health and disease: calcium signalling: the next generation*. Biochem Soc Trans 2015;43:349-58.
- Bevilacqua M, Invernizzi M, Righini V, et al. *Different vitamin D substrate-product relationship after oral vitamin D supplementation in familial benign hypercalcemia, primary hyperparathyroidism, and healthy controls*. Eur J Endocrinol 2011;164:833-6.
- Bevilacqua M, Dominguez LJ, Righini V, et al. *Dissimilar PTH, gastrin, and calcitonin responses to oral calcium and peptones in hypocalciuric hypercalcemia, primary hyperparathyroidism, and normal subjects: a useful tool for differential diagnosis*. J Bone Min Res 2006;21:406-12.
- Bevilacqua M, Dominguez LJ, Righini V, et al. *Acute parathyroid hormone increase by oral peptones administration after roux-en-Y gastric bypass surgery in obese subjects: role of phosphate in the rapid control of parathyroid hormone release*. Surgery 2012;147:655-61.
- Donate-Correa J, Martin-Nunez E, Mora-Fernandez C, et al. *Klotho in cardiovascular disease: current and future perspectives*. World J Biol Chem 2015;26:351-7.
- Khan A, Grey A, Shoback D. *Medical management of asymptomatic primary hyperparathyroidism: proceedings of the third international workshop*. J Clin Endocrinol Metab 2009;94:373-81.
- Kim J-H, Hwang K, Park K-S, et al. *Biological role of anti-aging protein Klotho*. J Lifestyle Med 2015;5:1-6.
- Kuro O. *Phosphate and Klotho*. Kidney Internat 2011;79(Suppl. 12):1-10.
- Lieben L, Carmeliet G. *The delicate balance between vitamin D, calcium and bone homeostasis: lessons learned from intestinal- and osteocyte-specific VDR null mice*. J steroid Biochemistry Mol Biology 2013;136:102-6.
- Shah VN, Chirag CS, Bhadada SK, et al. *Effect of 25 (OH)D replacements in patients with primary hyperparathyroidism (PHPT) and co-existent vitamin D deficiency on serum 25 (OH)D, calcium and PTH*

levels: a meta-analysis and reviews of literature. Clin Endocrinol 2014;80:797-803.

Silverberg SJ, Lewiecki EM, Mosekilde L, Peacock M, Rubin MR. Presentation of asymptomatic primary hyperparathyroidism: proceedings of the third international workshop. J Clin Endocrinol Metab 2009 94:351-6.

Tsujikawa H, Kurotaki Y, Fujimori T, et al. *Klotho*, a gene related to a syndrome resembling human premature aging, functions in a negative regulatory circuit of vitamin D endocrine system. Mol Endocrinol 2003;17:2393-403.

Wang T, Sun Z. Current understanding of *Klotho*. Ageing Res Rev 2009;8:43-51.

SEZIONE DI AUTO VALUTAZIONE

Il PTH ha recettori a livello:

- intestinale
- degli osteoclasti
- degli osteoblasti
- del tubulo renale

La relazione tra fosfato e PTH prevede:

- recettori che riconoscono il fosfato nel digiuno
- la secrezione di un nuovo ormone intestinale che regola l'escrezione renale di fosfato
- l'intervento del *calcium sensing receptor*
- la vitamina D

Il deficit della proteina Klotho induce:

- invecchiamento prematuro
- ipofosforemia
- ipervitaminosi D
- insufficienza renale

Il deficit della proteina Klotho:

- diminuisce il volume extracellulare
- induce secondariamente un iperaldosteronismo
- aumenta la glicemia
- aumenta la sodiemia



Verifica subito le risposte on line www.diabete-rivistamedia.it



PACINI
EDITORE
MEDICINA

Un Approccio Clinico Sostenibile alla Gestione delle Epatopatie nel Diabete Mellito

Riassunto

È noto che il diabete è una patologia cronica che si associa a incremento della mortalità; tra le possibili cause di morte correlate al diabete, oltre alle note classiche complicanze macro e microvascolari, si riconosce anche l'epatopatia cronica. I pazienti diabetici presentano un maggior rischio di sviluppare patologie epatiche quali epatiti (soprattutto di tipo C), scompenso epatico ed epatocarcinoma, ma la patologia epatica maggiormente rappresentata nella popolazione diabetica è sicuramente la NAFLD (*Non-Alcoholic Fatty Liver Disease*).

La NAFLD è la più comune causa di epatopatia cronica nei paesi occidentali e sta diventando un problema di salute pubblica emergente in considerazione dell'elevata prevalenza; si correla all'insulinoreistenza.

La prevalenza della NAFLD nel diabete tipo 2 si attesta sul 60-70% e può arrivare a valori più elevati in base al grado di obesità dei pazienti. Rispetto ai soggetti non diabetici, i diabetici tipo 2 non solo hanno una maggiore probabilità di manifestare la NAFLD, ma anche di avere le forme istologiche più severe quali NASH (*non-alcoholic steatohepatitis*) e cirrosi.

Date l'elevata prevalenza del diabete tipo 2 nella popolazione generale e l'elevata prevalenza della NAFLD nei diabetici, l'epatopatia non alcolica va sicuramente annoverata tra le complicanze "non classiche" del diabete e come tale riconosciuta e gestita.

Roberta Manti

SC Malattie Metaboliche e Diabetologia,
ASL Torino 5, Torino

Parole chiave

NAFLD (*Non-Alcoholic Fatty Liver Disease*)

Diabete

Diagnosi

Terapia

Perché è necessario valutare il quadro epatico nel paziente diabetico?

Il diabete è una patologia a prevalenza epidemica e l'Organizzazione Mondiale della Sanità stima che nel 2030 rappresenterà la settima causa di morte; tra le possibili cause di morte correlate al diabete, oltre alle note classiche complicanze macro e microvascolari, si riconosce anche l'epatopatia cronica.

Già nella coorte di diabetici tipo 2 del *Verona Diabetes Study*¹ (n = 7148, seguiti per un follow-up medio di 5 anni) il rischio di morte per cause epatiche era risultato significativamente più elevato rispetto a quello della popolazione generale e più recentemente uno studio italiano condotto dal dott. G. Zoppini², ha voluto indagare il rischio di morte per patologia epatica in diabetici noti della Regione Veneto, focalizzando l'attenzione sull'eziologia dell'epatopatia, desunta dai certificati di morte; lo studio ha confermato che i pazienti diabetici hanno una probabilità di morte per patologia epatica aumentata di circa 2,5 volte rispetto alla popolazione generale e che, dal punto di vista eziologico, la principale

[Indirizzo per la corrispondenza](#)

ROBERTA MANTI
manti.roberta@asito5.piemonte.it

causa di epatopatia che porta alla morte in questi soggetti è la NAFLD (*Non-Alcoholic Fatty Liver Disease*). Se è vero infatti che i pazienti diabetici presentano un rischio maggiore di molte epatopatie, dall'infezione da HCV all'insufficienza epatica, è sicuramente la NAFLD la patologia epatica più frequente in questi soggetti. La NAFLD è la più comune causa di epatopatia cronica nei paesi occidentali (30% della popolazione generale), si correla a obesità e insulino-resistenza e sta diventando un problema di salute pubblica emergente in considerazione dell'elevata prevalenza.

La NAFLD nel paziente diabetico

Si definisce NAFLD un'entità clinica caratterizzata da un accumulo di grasso a livello epatico (steatosi) che si manifesta in assenza di cause secondarie di epatopatia cronica, in particolare eccessivo consumo giornaliero di alcolici³. Le alterazioni istopatologiche della NAFLD sono pressoché identiche a quelle indotte dall'abuso cronico di alcol e includono uno spettro che va dalla steatosi semplice, a steatoepatite (*non-alcoholic steatohepatitis*, NASH), fibrosi avanzata e cirrosi, che può ulteriormente progredire a epatocarcinoma.

La prevalenza della NAFLD nel diabete tipo 2 si attesta sul 60-70% e può arrivare a valori più elevati in base al grado di obesità (90% degli obesi che si sottopongono a chirurgia bariatrica).

Rispetto ai soggetti non diabetici, i diabetici tipo 2 non solo hanno una maggiore probabilità di manifestare la NAFLD, ma anche di avere le forme istologiche più severe quali la NASH (fino al 20% in alcune casistiche) e la NASH a sua volta determina l'evoluzione in cirrosi in una percentuale variabile dal 15 al 25% a seconda delle casistiche. Inoltre la NAFLD nei soggetti diabetici si associa ad aumentato rischio cardiovascolare e aumentato rischio di insufficienza renale⁴.

È chiaro dunque che, date l'elevata prevalenza del diabete tipo 2 nella popolazione generale e l'elevata prevalenza della NAFLD nei diabetici, l'epatopatia non alcolica va sicuramente annoverata tra le complicanze "non classiche" del diabete e come tale riconosciuta e gestita (Fig. 1).

Diagnosi di NAFLD

Secondo le recenti linee guida della AASLD³ (*American Association for the Study of Liver Disease*) per porre diagnosi di NAFLD è necessario: (a) che vi sia evidenza di un quadro di steatosi epatica (tramite tecniche di imaging o istologia); (b) che sia escluso un eccessivo consumo di alcol (> 30 g/die nell'uomo e 20 g/die nella donna); (c) che siano escluse altre cause che possano determinare steatosi secondaria (quali infezione da virus C, utilizzo di alcuni farmaci come cortisonici/metotrexate/amiodarone/tamoxifene); (d) che sia esclusa la presenza di pos-

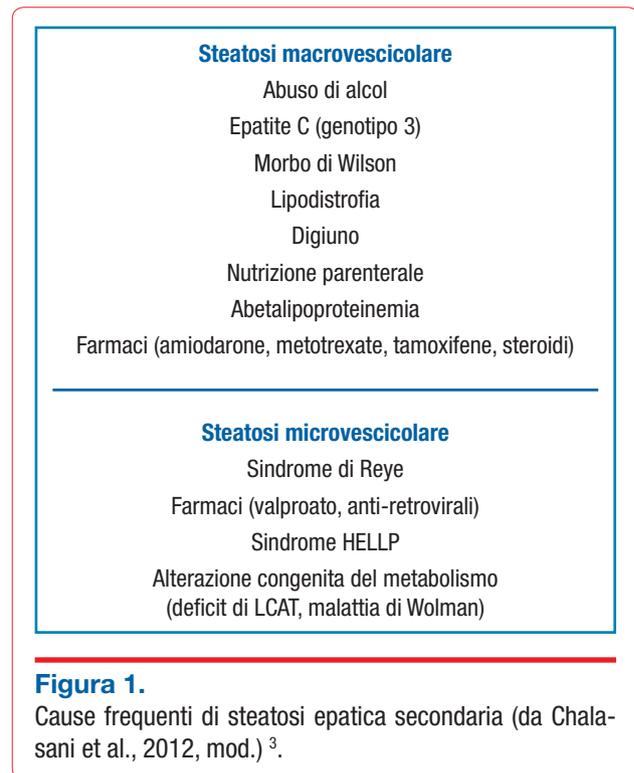


Figura 1.

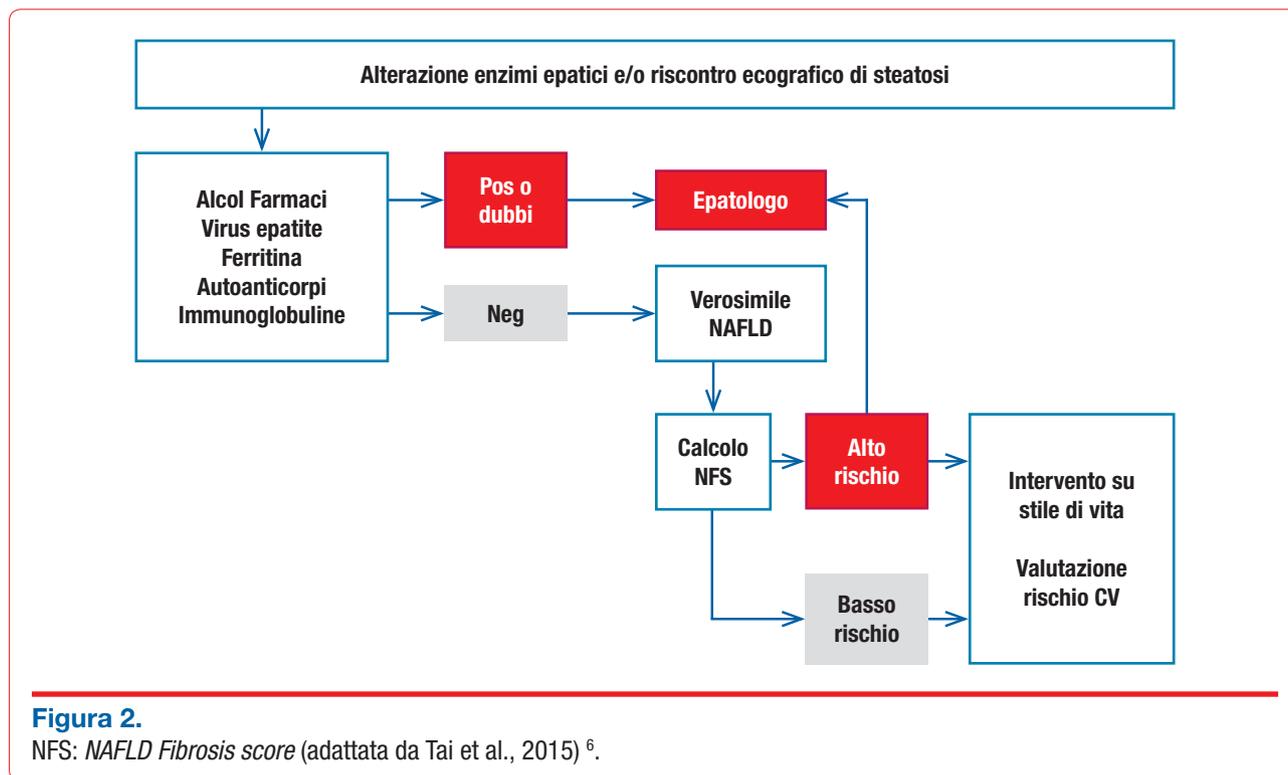
Cause frequenti di steatosi epatica secondaria (da Chalasani et al., 2012, mod.)³.

sibili coesistenti cause di epatopatia cronica (come emocromatosi o epatopatia autoimmune).

Per quanto riguarda gli enzimi epatici, la NAFLD si può associare a incremento lieve-moderato di AST e ALT (con tipico rapporto AST/ALT < 1), anche se valori normali di transaminasi si possono riscontrare in percentuali elevate di pazienti e non escludono la presenza di forme di fibrosi avanzata⁵.

La biopsia epatica rimane oggi l'esame "gold standard" per definire completamente la severità della malattia e la sua potenziale progressione, permettendo di valutare il grado di necroinfiammazione e la fibrosi. L'esecuzione della biopsia sotto guida ecografica la rende relativamente sicura, tuttavia, vista la prevalenza di tale condizione clinica, l'elevato numero di pazienti candidabili rende indispensabile una selezione in base a criteri clinici e diagnostici non invasivi.

Nei pazienti diabetici che presentino movimento degli enzimi epatici e/o quadro ecografico di steatosi epatica sarà dunque necessario eseguire innanzitutto una corretta anamnesi relativamente all'introito di alcol (da parte del paziente o dai familiari) e ai farmaci assunti, valutazione dei markers epatici (in particolare HCV) e dosaggio della ferritinemia; il dosaggio degli autoanticorpi (ANA, ASMA) dovrebbe essere riservato ai casi di enzimi epatici molto elevati e altre manifestazioni di patologia AI. Qualora lo screening per cause secondarie di ste-



atosi o altra epatopatia cronica risultati negativo e si ponga pertanto diagnosi di NAFLD, sarà necessario la valutazione della probabilità di evoluzione verso forme avanzate e ciò avviene tramite un punteggio assegnato in base a alcune variabili clinico/laboratoristiche; uno dei punteggi più usati è il *NAFLD Fibrosis score* (NFS), raccomandato anche dalle linee guida AASLD, che sulla base di un punteggio calcolato su sei variabili (età, BMI, iperglicemia, conta piastrinica, albumina e rapporto AST/ALT) individua 3 classi di rischio (basso/medio o alto) per fibrosi avanzata e consente da una parte di contenere il numero di pazienti da avviare a biopsia epatica e dall'altra di individuare i pazienti che otterranno maggiori benefici da un approccio terapeutico personalizzato che tenga conto anche del quadro epatico ⁶ (Fig. 2).

Cenni di terapia

Nonostante la NAFLD stia raggiungendo proporzioni endemiche, non esistono al momento farmaci con indicazione specifica per tale condizione clinica; pertanto la terapia della NAFLD rimane una sfida per la comunità scientifica, anche perché deve necessariamente riguardare due fronti: “la cura del fegato” e “la cura del paziente” ⁷.

L'elemento cardine del trattamento della NAFLD è rappresentato dalla perdita di peso ottenuta con dieta e attività fisica, che

può comportare un miglioramento dell'accumulo di grasso intraepatico anche se l'effetto sull'infiammazione o la fibrosi non sono al momento del tutto chiariti. Pur non esistendo al momento delle raccomandazioni specifiche per il tipo di dieta da seguire in questi pazienti, alcuni studi hanno evidenziato l'importanza di una modifica “qualitativa” più che “quantitativa” del tipo di alimentazione per ottenere il calo ponderale; in particolare maggiori vantaggi si otterrebbero con una dieta a moderato contenuto di carboidrati (40-45% delle calorie totali), con incrementato introito di MUFA e n3-PUFAs, cibi integrali e fibre e con esclusione di fruttosio (alti livelli di fruttosio introdotti con la dieta sono stati infatti messi in relazione all'insorgenza di NAFLD attraverso diversi meccanismi, tra cui la traslocazione di batteri dall'intestino al fegato) ⁸.

Tra i farmaci utilizzati per il trattamento dell'obesità avrebbero un vantaggio in caso di NAFLD gli antagonisti del recettore CB1 degli endocannabinoidi (espresso nell'epatocita e coinvolto nell'accumulo di grasso e nella fibrogenesi), gravati peraltro da possibili significativi effetti collaterali dovuti all'accumulo a livello cerebrale (depressione/disturbi psichiatrici). Per quanto riguarda il trattamento farmacologico, gli agenti insulino-sensibilizzanti (metformina e glitazoni) sono i farmaci maggiormente testati per il trattamento di NAFLD/NASH e mentre la metformina, sulla base dei dati di letteratura, non è raccomandata come trattamento, il pioglitazone risul-

ta essere il farmaco più comunemente utilizzato e indicato anche nelle linee guida AASLD⁹. Anche i nuovi farmaci ad azione sull'asse delle incretine presentano un razionale di utilizzo nella NAFLD; gli inibitori della DPP-4 sarebbero in grado di ridurre il contenuto epatico di TG e l'espressione di geni coinvolti nella lipogenesi e nella gluconeogenesi, come dimostrato su modelli animali, mentre gli analoghi del GLP-1 migliorerebbero il quadro epatico sia indirettamente (miglioramento del compenso glicemico/calorico/ponderale/miglioramento della sensibilità insulinica) sia direttamente (ossidazione degli acidi grassi/inibizione del *Fibroblast Growth Factor 21* a livello epatico).

Molto interessanti in questo senso sono i risultati di uno studio presentato al Congresso europeo di Epatologia nel 2015, riguardo all'utilizzo di liraglutide nella NASH (studio LEAN)¹⁰; si tratta di uno studio condotto su pazienti in sovrappeso e NASH diagnosticata tramite biopsia epatica trattati per 48 settimane con liraglutide o placebo, in cui il 39% dei soggetti trattati con liraglutide ha mostrato una risoluzione della NASH (evidenziata con seconda biopsia epatica) versus il 9% del gruppo di controllo.

In modelli animali anche i glicosurici hanno dimostrato un miglioramento del contenuto epatico di grasso.

Tra gli altri agenti in grado di migliorare il quadro epatico nella NAFLD vengono proposti anche gli antiossidanti (come la vitamina E), alcuni antiipertensivi (in particolare il valsartan che in alcuni modelli animali ha dimostrato ridurre la steatosi e la fibrosi epatica), i probiotici, gli anticorpi monoclonali anti-TNFalfa e la pentossifillina (recentemente testata in un RCT, ove ha dimostrato di migliorare il quadro istologico della NASH, verosimilmente per il suo effetto nel ridurre lo stress ossidativo).

Particolarmente importante risulta l'utilizzo delle statine, infatti questi soggetti presentano un aumentato rischio cardiovascolare e la coronaropatia ne rappresenta una delle più frequenti cause di morte. Le statine stanno diventando una delle

classi di farmaci più prescritte nel mondo e il loro utilizzo ha dimostrato di ridurre significativamente gli eventi cardiovascolari in numerosi trial clinici randomizzati e controllati di intervento, tuttavia esse sono spesso sottoutilizzate nei pazienti con steatosi epatica non alcolica e molti medici sono preoccupati nel prescriverle a pazienti con elevazione persistente degli enzimi epatici o con segni di malattia epatica attiva. In una recente review pubblicata dal dott. D. Pastori (Sapienza Università di Roma)¹¹, sono stati analizzati i dati della letteratura internazionale per riassumere le evidenze disponibili in merito all'utilizzo delle statine in pazienti con NAFLD. Una moltitudine di dati ottenuti da RCTs su coorti numerose ha dimostrato chiaramente che le statine a dosaggi da basso a moderato sono sicure e presentano una tossicità epatica molto bassa, per cui il loro utilizzo nella dislipidemia associata a NAFLD è raccomandata in ragione dell'elevato rischio cardiovascolare; rimane invece ancora motivo di dibattito l'utilizzo della statina come trattamento della NAFLD; alcuni dati suggeriscono che possa migliorare i livelli degli enzimi epatici ma non ci sono ancora dati convincenti relativamente al quadro istologico e all'evoluzione fibrotica del danno epatico in corso di terapia.

Recentemente nuovi campi di ricerca si sono aperti per individuare possibili farmaci emergenti per la cura della NAFLD come gli inibitori delle caspasi (proteasi coinvolte nell'apoptosi cellulare che rappresenta un trigger per l'attivazione delle cellule stellate epatiche e la fibrosi), gli agonisti dei recettori PPR alfa e delta (recettori nucleari coinvolti nell'omeostasi lipidica e glicidica oltre che nella risposta infiammatoria e fibrotica a livello epatico), gli antagonisti del recettore CB1 dei endocannabinoidi selettivi a livello periferico e gli analoghi degli ormoni tiroidei. Tutti agenti interessanti e promettenti, ma per i quali sono necessari ulteriori studi che confermino la loro reale utilità nel trattamento della NAFLD (Tab. I).

Tabella I. Livello di evidenza disponibile e grado di raccomandazione per il trattamento della NAFLD (da Eslami et al., 2009, mod.)¹².

Intervento	Outcome	Livello Evidenza	Grado Raccomandazione
Calo ponderale - Esercizio fisico	Istologia-biochimica	1	A
Vitamina E	Biochimica	2	B
Metformina (in diabetici)	Biochimica	2	B
Pioglitazone	Istologia-biochimica	1	A
Probucolo	Biochimica	2	B
Acido ursodesossicolico	Biochimica	2	B
Statine	Imaging-biochimica	1	A
Inibitori recettori angiotensina II	Istologia-biochimica	3	C
Orlistat	Istologia-biochimica	2	B

Bibliografia

- ¹ De Marco R, Locatelli F, Zoppini G et al. *Cause-specific mortality in type 2 diabetes. The Verona Diabetes Study.* Diabetes Care 1999;22:756-61.
- ² Zoppini G, Fedeli U, Gennaro N, et al. *Mortality from chronic liver diseases in diabetes.* Am J Gastroenterol 2014;109:1020-5.
- ³ Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, et al. *The diagnosis and management of non-alcoholic fatty liver disease: practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases, American College of Gastroenterology, and the American Gastroenterological Association.* Hepatology 2012;55:2005-23.
- ⁴ Leite NC, Villela_Nogueira CA, Cardoso CR, et al. *Non-alcoholic fatty liver disease and diabetes: from physiopathological interplay to diagnosis and treatment.* World J Gastroenterol 2014;20:8377-92.
- ⁵ Fracanzani AL, Valenti L, Bugianesi E, et al. *Risk of severe liver disease in nonalcoholic fatty liver disease with normal aminotransferase levels: a role for insulin resistance and diabetes.* Hepatology 2008;48:792-8.
- ⁶ Tai FW, Syn WK, Alazawi W. *Practical approach to non-alcoholic fatty liver disease in patients with diabetes.* Diabet Med 2015;32:1121-33.
- ⁷ Federico A, Zulli C, De Sio I, et al. *Focus on emerging drugs for the treatment of patients with non-alcoholic fatty liver disease.* World J Gastroenterol 2014;20:16841-57.
- ⁸ Conlon BA, Beasley JM, Aebbersold K, et al. *Nutritional management of insulin resistance in nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD).* Nutrients 2013;5:4093-114.
- ⁹ Belfort R, Harrison SA, Brown K, et al. *A placebo-controlled trial of pioglitazone in subjects with nonalcoholic steatohepatitis.* N Engl J Med 2006;355:2297-307.
- ¹⁰ Armstrong MJ, Gaunt P, Aithal GP, et al. *Liraglutide safety and efficacy in patients with non-alcoholic steatohepatitis (LEAN): a multi-centre, double-blind, randomised, placebo-controlled phase 2 study.* Lancet 2015. pii: S0140-6736(15)00803-X.
- ¹¹ Pastori D, Polimeni L, Baratta F, et al. *The efficacy and safety of statins for the treatment of non-alcoholic fatty liver disease.* Dig Liver Dis 2015;47:4-11.
- ¹² Eslami L, Merat S, Nasser-Moghaddam S. *Treatment of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD): a systematic review.* Middle East Journal of Digestive Diseases 2009;1(2) September (http://www.sid.ir/en/VEWSSID/J_pdf/134320090207.pdf).

Sitografia

- <http://www.nature.com/ajg/journal/v109/n7/full/ajg2014132a.html>
- <http://gi.org/guideline/the-diagnosis-and-management-of-non-alcoholic-fatty-liver-disease-practice-guideline-by-the-american-association-for-the-study-of-liver-diseases-american-college-of-gastroenterology-and-the-america/>
- <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4258554/>

SEZIONE DI AUTO VALUTAZIONE



Per la definizione di NAFLD è necessario:

- disporre unicamente del dosaggio di AST/ALT/GGT
- disporre di un esame (imaging o istologia) che evidenzi un quadro di steatosi epatica
- disporre di un esame (imaging o istologia) che evidenzi un quadro di steatosi epatica ed escludere forme secondarie di steatosi

Quali delle seguenti affermazioni non è vera:

- i pazienti diabetici con NAFLD hanno un maggior rischio di evoluzione in NASH rispetto ai pazienti non diabetici
- la NASH ha tendenzialmente un'evoluzione benigna
- nei pazienti diabetici la NAFLD non evolve mai a NASH

Il calo ponderale nei pazienti con NAFLD:

- non è mai in grado di modificare il quadro di necro-infiammazione della NASH
- generalmente è in grado di ridurre la steatosi epatica
- non ha alcun effetto sulla steatosi epatica

Quale tra i seguenti ipoglicemizzanti orali ha più evidenze di efficacia nella cura del paziente diabetico con steatosi:

- acarbose
- linagliptin
- pioglitazone



Appropriatezza Prescrittiva e Aderenza Terapeutica. Criticità dell'Attuale Nota 13: focus on l'audit in Medicina Generale

Studio su 760 pazienti ad alto rischio cardiovascolare

Background

È noto dai dati presenti in letteratura come un gran numero di pazienti meritevoli di trattamento con statine di fatto non lo sia, o lo sia in maniera non ottimale e continuativa. A oggi, però, non se ne sono indagate le ragioni.

Scopo di questo studio clinico è stato quello di valutare se, in un campione di assistiti estratto da database di medici di medicina generale (MMG), tutti i pazienti che rispondano ai criteri di trattamento enunciati dalla nota 13¹ siano effettivamente in terapia continuativa con ipolipemizzanti; e definire i motivi della eventuale mancata prescrizione/assunzione della terapia.

L'attenzione è stata concentrata sui pazienti a rischio cardiovascolare (CV) *molto alto*, che erano già tutti compresi nella rimborsabilità anche con la precedente nota, sui quali l'intervento è decisamente prioritario e forse di più facile attuazione in quanto la compliance, rispetto a soggetti in classi di rischio più basso, dovrebbe essere maggiore².

Le prove di efficacia delle statine in questa popolazione, sono molto forti e il rapporto costo-rischio/beneficio è estremamente favorevole; oltre a ciò esistono chiare evidenze a supporto del vantaggio di raggiungere, in tale categoria di pazienti, obiettivi di LDL < 70 mg/dl o la riduzione di almeno il 50% rispetto al valore iniziale.

Come già accennato, la rimborsabilità delle statine è garantita già da molti anni, per cui ritroviamo tutte le condizioni più favorevoli per una prescrizione "ottimale" di questi farmaci.

Materiali e metodi

Tramite l'applicativo di valutazione dati MilleGPG sono stati analizzati i database di cinque MMG, di Palermo e provincia, tutti ricercatori Health Search (Fig. 1).

Sono considerati a rischio *molto alto*, oltre ai soggetti con un risk score $\geq 10\%$ per malattie CV fatale a 10 anni, i pazienti con malattia coronarica, stroke ischemico, arteriopatie periferiche, pregresso infarto, bypass aorto-coronarico, i pazienti con IRC grave (FG 15-29 ml/min/1,73m²) e i pazienti diabetici con uno o più fattori di rischio CV e/o marker di danno d'organo (come la microalbuminuria) che sono stati analizzati a parte.

Laura Giordano¹
Claudia Romano¹
Marilisa Troisi¹
Giovanni Merlino²

¹ Corso di Formazione Specifica in Medicina Generale
Regione Sicilia, Palermo;

² Medico di Assistenza Primaria, Palermo

Parole chiave

Statine
Appropriatezza
Aderenza terapeutica
Audit

Indirizzo per la corrispondenza

GIOVANNI MERLINO
merlino.giovanni@simg.it

Statine (Nota 13 - GU, 04/2013) Data ultima analisi: 14/11/14

Il criterio che è stato utilizzato per stabilire se un paziente è in trattamento o meno con ipolipemizzanti è legato alla prescrizione di **almeno 1 confezione nei 12 mesi precedenti** dal momento dell'Analisi. Un soggetto potrebbe comparire in più di una categoria per la possibile sovrapposizione dei diversi fattori di rischio.

Codice	Classificazione dei pazienti	N° Pazienti	IN Trattamento (fascia A)	NON in Trattamento (fascia A)
A-S01	Pazienti che assumono farmaci che inducono iperlipidemia Dettaglio	4	2 Pazienti	2 Pazienti
A-S02	Pazienti con IRC (esclusi i soggetti con GRF < 15 ml/min o in dialisi) Dettaglio	48	5 Pazienti	43 Pazienti
A-S03	Pazienti con diagnosi codificata di dislipidemia familiare Dettaglio	24	13 Pazienti	11 Pazienti
A-S04	Pazienti con rischio basso - Score ESC 0-1% Dettaglio	312	6 Pazienti	306 Pazienti
A-S05	Pazienti con rischio medio - Score ESC 2-3% Dettaglio	82	5 Pazienti	77 Pazienti
A-S06	Pazienti con rischio moderato - Score ESC 4-5% Dettaglio	16	2 Pazienti	14 Pazienti
A-S07	Pazienti con rischio alto - Score ESC 6-9% Dettaglio	118	22 Pazienti	96 Pazienti
A-S08	Pazienti con rischio molto alto - Score ESC >=10% Dettaglio	132	55 Pazienti	77 Pazienti
A-S09	Pazienti per i quali non è possibile calcolare lo Score ESC (mancanza di dati registrati) Dettaglio	167	0 Pazienti	167 Pazienti
A-S10	Pazienti non presenti nelle categorie precedenti in quanto non soddisfano i criteri di selezione per il calcolo dello Score ESC (es. età <40 oppure >65) Dettaglio	432	10 Pazienti	422 Pazienti

Versione: 3.3 - Novembre 2014

Figura 1.
 Analisi del database con applicativo MilleGPG.

In questa categoria di rischio CV il target terapeutico di colesterolo LDL è < 70 mg/dl o riduzione di almeno il 50% del valore iniziale.

Il criterio che è stato utilizzato per stabilire se un paziente fosse o meno in trattamento è legato alla prescrizione di almeno una confezione di farmaco nei dodici mesi precedenti dal momento dell'analisi.

Per i pazienti a rischio *molto alto* non in terapia sono state, quindi, analizzate le cartelle cliniche informatizzate al fine di valutarne la completezza, ed eventualmente integrarne le informazioni, nonché valutare l'aderenza terapeutica. Per ogni paziente sono stati poi rivalutati i dati clinici (età, anamnesi patologica, assetto lipidico, intolleranze, effetti avversi e terapie in atto) e, per coloro ritenuti idonei, è stata successivamente suggerita la necessità di effettuare terapia.

Risultati

Su un totale di 7340 pazienti, secondo i dati estrapolati 760 risultavano a rischio CV *molto alto*. Di questi 413 (54,3%) erano in regolare trattamento mentre 347 (45,7%) non erano trattati. Dei non trattati il 31% era diabetico (Fig. 2).

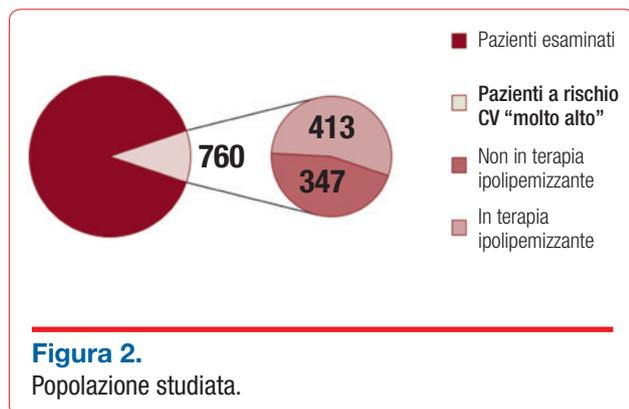
Il primo dato emerso dall'analisi preliminare delle cartelle cli-

niche è che circa un terzo dei pazienti compresi nella categoria di rischio in esame in realtà non risponderebbe ai criteri di inclusione: la cartella informatizzata Millewin infatti, automaticamente considera a rischio CV *molto alto* tutti i pazienti con diagnosi dubbia o sospetta di eventi CV (ad es. sospetto TIA) o con codifiche quali 435,3 – sindrome arteria vertebro-basilare (usate spesso in pazienti con sindromi vertiginose). Basterebbe correggere la codifica del problema attivo per modificare sensibilmente il dato statistico.

Si è altresì osservato che un altro terzo dei pazienti esaminati avrebbe presentato l'evento cerebrale o cardiaco dopo gli 80 anni e, di questi, la metà circa aveva valori di LDL < 100 mg/dl senza ausilio farmacologico. Il dato ha fatto emergere una sostanziale discrepanza tra quanto suggerito dalle linee guida internazionali (per la categoria di rischio molto alto LDL < 70 mg/dl o riduzione di almeno il 50% del valore iniziale) e la pratica clinica.

I MMG, quindi, orienterebbero le scelte terapeutiche operando in maniera critica e considerando caso per caso i rischi e i benefici di un eventuale trattamento.

A ciò si aggiungerebbe una piccola percentuale (5%) di pazienti a cui non sarebbe stato prescritto il farmaco ipolipemizzante, a causa della scarsa compliance dimostrata verso ogni forma di percorso terapeutico.



Un ulteriore dato emerso, l'unico su cui sarebbe impossibile intervenire, è stato che circa il 18% dei pazienti esaminati non effettuerebbe la terapia perché controindicata (severa epatopatia, malati terminali, comparsa di effetti collaterali). A proposito degli effetti collaterali come già citato, i più frequenti sono le alterazioni laboratoristiche, quali aumento delle transaminasi o del CPK, la comparsa di sintomi 'minori' come mialgie. Negli studi clinici la percentuale di sintomi riferibili a miopatia, corretta per l'effetto nocebo, è di circa 2-3%, mentre negli studi osservazionali i sintomi riferibili alla miopatia sono riportati anche nel 10-15% dei casi. È pertanto possibile che una minoranza dei pazienti non a target abbia problemi nell'utilizzo dei farmaci o nell'aumento del loro dosaggio. Si tratta di fenomeni più frequenti nella pratica clinica rispetto alla temuta rhabdmiolisi, questo sarebbe in effetti l'unico effetto collaterale 'maggiore' e pertanto paragonabile per gravità all'evento che si vuole evitare (infarto e, in secondo luogo, ictus).

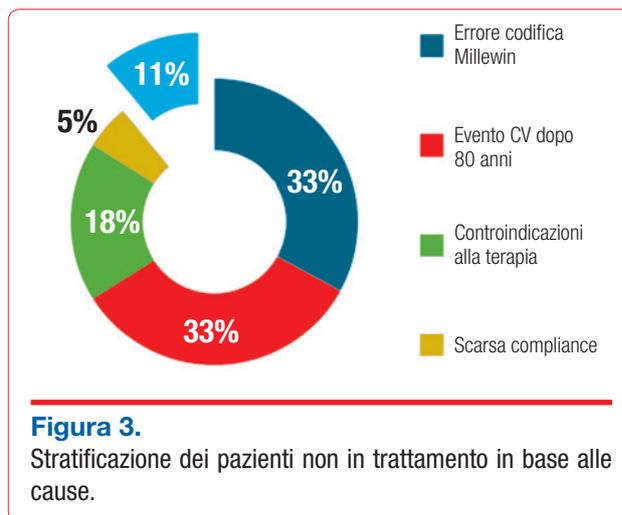
In conclusione nel nostro studio il 10% circa della popolazione considerata risulterebbe sfuggita al follow-up e dovrebbe quindi essere prontamente avviato a un programma di terapia ipolipemizzante (Fig. 3).

All'interno della popolazione esaminata è stata condotta un'ulteriore analisi sulla popolazione diabetica.

Sul totale dei 347 pazienti non trattati esaminati precedentemente, sono risultati 107 pazienti diabetici (31%) non trattati. Numero elevato se consideriamo che un soggetto diabetico viene considerato automaticamente ad alto rischio secondo le linee guida ESC e, proprio per questo motivo, abbiamo voluto focalizzare l'attenzione su tale popolazione. Pertanto a un primo sguardo il dato può sembrare decisamente negativo.

Riguardando le cartelle cliniche si è notato però che: una grossa fetta di tali pazienti (12,1%) presenta LDL a target e quindi non necessita di terapia, nel 7,1% il trattamento è stato proposto ma rifiutato, il 12% ha invece sospeso la terapia in seguito all'insorgenza di effetti collaterali.

Inoltre, il 13,3% dei pazienti non assume statine a causa di gravi patologie concomitanti e, infine, un'ulteriore quota (28,8%) sono



pazienti ultraottantenni per i quali non si è ritenuto opportuno iniziare tale terapia, se non precedentemente avviata.

Pertanto analizzando le cartelle cliniche emerge che i pazienti diabetici che realmente sfuggono alla terapia con statine rappresentano il 26,6% dell'intera popolazione diabetica meritevole di trattamento.

Tale percentuale è più cospicua rispetto a quella rilevata per la popolazione generale e questo deve indurci a riflettere (Fig. 4).

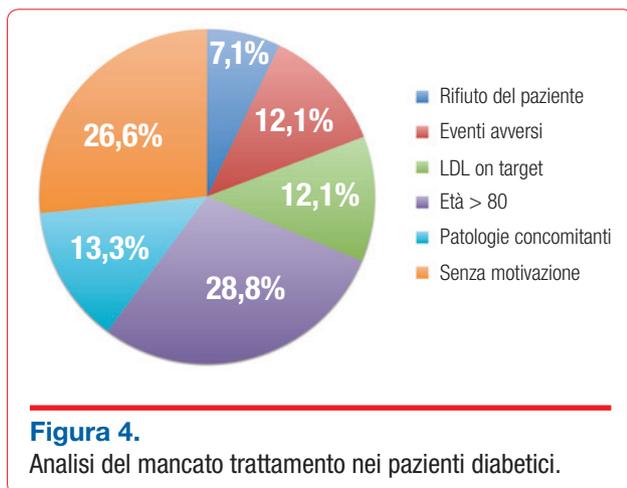
Discussione

I dati ottenuti dallo studio sembrerebbero in controtendenza rispetto a quanto segnalato in letteratura sul mancato o inadeguato trattamento dei pazienti a rischio CV *molto alto*, definito dalle linee guida ESC/EAS³.

Innanzitutto è stato considerato che non sempre le raccomandazioni delle linee guida rappresentano la scelta migliore per i singoli pazienti, per cui raggiungere il 100% di applicazione delle stesse non solo non è possibile, ma non è probabilmente neppure auspicabile.

Nonostante ciò è necessario un rilevante miglioramento; se proiettassimo su larga scala i dati del nostro studio si evincerebbe come ridurre ulteriormente i livelli di colesterolo LDL in decine di migliaia di pazienti ad alto/altissimo rischio consentirebbe infatti di evitare migliaia di eventi CV ogni anno.

Questi farmaci sono ancora mal prescritti dai medici e il miglioramento sarà possibile solo partendo dalla profonda conoscenza di ciò che si sta facendo e dalla convinzione che il cambiamento produrrà un vantaggio importante per l'intera comunità. Inoltre va considerato anche il problema di aderenza e di continuità terapeutica, responsabilità che il medico condivide con il paziente. Perché, come sappiamo, è anche possibile che il paziente rifiuti la prescrizione del farmaco, ma è altrettanto im-



probabile che, dopo un evento CV maggiore, quale un infarto miocardico, un gran numero di pazienti se ben informati non accettino l'uso di un farmaco con importanti evidenze di efficacia. Si è evidenziata infine la possibilità che per un certo numero di pazienti il medico giudichi non utile o solo marginalmente utile un'ulteriore riduzione dei livelli di colesterolo LDL.

La non aderenza alla terapia non significa soltanto mancata assunzione della stessa, ma anche la sua sospensione, mancata comprensione dell'utilità del farmaco per patologie "silenti" quali la dislipidemia in esame ⁴.

Studi condotti in diverse realtà del nostro Paese dimostrano che circa il 40-50% dei pazienti interrompe il trattamento ipolipemizzante entro il primo anno dalla prima prescrizione, anche senza chiare motivazioni cliniche: spesso il paziente decide arbitrariamente, più o meno consapevolmente di sospendere la terapia senza concordare con il proprio medico curante ^{5 6}.

I dati necessitano pertanto di essere rivalutati nell'ottica dell'intervento critico del MMG fondato, anche, sulla intima conoscenza del singolo paziente.

Si può decidere di non prescrivere la terapia con statine sulla base della valutazione del rapporto rischio/beneficio individuale, purché lo si faccia consapevolmente ². Ad esempio, come frequentemente rilevato dal nostro studio, nell'eventualità di una piccola distanza dal target terapeutico, nonostante l'uso "quasi massimale" dei farmaci a maggior ragione nei casi in cui risulta difficile gestire una politerapia in soggetti con polipatologie. È altresì emersa l'importanza della periodica rivalutazione e annotazione dei dati nella documentazione clinica relativa ai singoli pazienti, non solo per motivi medico-legali. Nel nostro studio ad esempio è stato ampiamente dimostrato come l'assenza o la parzialità dei dati in cartella modifichi sensibilmente la numerosità del gruppo considerato ad alto rischio e analizzato tramite l'applicativo MilleGPG ⁷.

Conclusioni

Lo studio clinico presentato, oltre a valutare appropriatezza prescrittiva delle statine e aderenza terapeutica nella popolazione a rischio CV *molto alto*, ha avuto anche come scopo finale quello di confermare l'importanza dell'audit e la sua stretta correlazione con l'intervento attivo.

Come sempre il punto di partenza è stato rappresentato dalla conoscenza di ciò che si sta facendo. Sfortunatamente l'idea che ognuno ha delle proprie performance professionali tende a sovrastimare i risultati ottenuti; diventa quindi indispensabile avere un quadro oggettivo.

Questa possibilità è offerta da software appositamente sviluppati, come ad esempio MilleGPG, che permettono con facilità di identificare i soggetti ad alto rischio e verificare se e come stanno utilizzando la terapia preventiva, comprese le statine.

Disporre del quadro esatto sui propri pazienti è indispensabile per motivarsi al cambiamento, pianificare gli interventi e monitorare i miglioramenti.

Un altro aspetto fondamentale è concordare in modo esplicito con i pazienti gli obiettivi da raggiungere. Anche se apparentemente scontato, non in tutti i casi medico e paziente stabiliscono chiaramente fino a che punto vogliono contenere un fattore di rischio (colesterolo LDL in questo caso, ma pressione arteriosa, peso corporeo, inattività fisica ecc in altri). Un accordo in tal senso motiva paziente e medico e facilita la gestione della terapia.

Inoltre, quando il paziente è seguito anche da specialisti o viene dimesso da strutture ospedaliere è necessario il coordinamento tra specialista e MMG, per comunicare lo stesso messaggio (possibilmente con gli stessi termini) e per avere un obiettivo comune.

Altrettanto importante, poi, è controllare periodicamente i risultati ottenuti, discutendo con il paziente eventuali difficoltà nella gestione della terapia. Si tratta di una procedura necessaria per tutte le terapie croniche che può essere facilitata dalle numerose occasioni di contatto (diretto e indiretto) che caratterizzano il lavoro del MMG, ma che richiede un approccio sistematico da parte del medico (o del personale di studio).

Scopo di questo studio, quindi, non è stato solo quello di confermare l'importanza dell'audit e della sua correlazione con l'intervento attivo ma anche quello di sottolineare la necessità della rivisitazione della Medicina Generale (MG) nell'ottica del ruolo unico e dell'affiancamento. Nel nostro caso, infatti, i MMG si sono avvalsi della collaborazione di quattro medici in formazione specifica in MG.

Purtroppo i continui cambiamenti apportati ai criteri prescrittivi, oltre al sempre più ingente carico burocratico cui sono sottoposti i MMG, possono costituire un ostacolo all'analisi puntuale delle cartelle cliniche e all'adeguato e costante follow-up e possono rendersi responsabili, seppur in parte, dell'inadeguatezza prescrittiva/terapeutica.

Non basta raccogliere dati di buona qualità o strutturare percorsi metodologici corretti se non si interviene cercando di modificare i modelli culturali: in un'organizzazione complessa come quella della MG, per garantire livelli di assistenza qualitativamente elevati diventa essenziale e prioritario far confluire nello stesso ambito assistenziale figure professionali ancora oggi distinte. Riorganizzare le cure primarie in modo da garantire coordinamento, condivisione dei percorsi clinici e audit rappresenta un notevole passo avanti verso una visione univoca della professione medica.

Bibliografia

¹ Modifiche alla nota AIFA 13 di cui alla Determinazione del 23 febbraio 2007. Determinazione 6 giugno 2011. Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana del 15-7-2011 n. 163. www.aifa.it

² Filippi A. *L'uso delle statine nei pazienti con patologia coronarica: i dati della Medicina Generale*. Rivista SIMG 2012(1):103-7.

³ ESC/EAS 2011 European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation. ESC/EAS. *Guidelines for the management of dyslipidaemias: the Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS)*. Eur Heart J 2011;32:1769-818.

⁴ Giustini S, Garzitto A, Bellini E, et al. *Medication adherence in general practice: aderenza e Medicina Generale*. Rivista SIMG 2015(5):10-3.

⁵ Colivicchi F, Bassi A, Santini M, et al. *Discontinuation of statin therapy and clinical outcome after ischemic stroke*. Stroke 2007;38:2652-7.

⁶ De Ambrosis P, Saramin C, Terrazzani G, et al. *Evaluation of the prescription and utilization patterns of statins in an Italian local health unit during the period 1994-2003*. Eur J Clin Pharmacol 2007;63:197-203.

⁷ Atella V, Battaglia A, Belotti F, et al. *La nuova Nota 13 aifa e i suoi effetti professionali clinici ed economici*. Pisa: Pacini Editore 2011.



SEZIONE DI AUTOVALUTAZIONE

Nei soggetti a rischio CV molto alto è raccomandato un livello di colesterolo LDL < 70 mg/dl o una riduzione rispetto al valore di base del:

- 70%
- 50%
- 30%

Si considerano a rischio CV molto alto i soggetti con:

- pregresso TIA
- arteriopatia periferica
- glomerulonefrite cronica

Secondo quanto riportato in letteratura in Italia i pazienti che interrompono la terapia con statine entro il primo anno dalla prescrizione sono:

- circa il 30%
- circa il 50%
- circa il 70%



PACINI
EDITORE
MEDICINA

Verifica subito le risposte on line www.diabete-rivistamedia.it

La Vitamina D come Amplificatore degli Effetti della Terapia dell'Osteoporosi

Antonino Catalano

*Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale,
Policlinico Universitario di Messina*

Obiettivi

Indagare e correggere deficit di vitamina D in soggetti a rischio di ipovitaminosi D che ricevono terapia per l'osteoporosi

Parole chiave

**Osteoporosi
Ipovitaminosi D
Fratture**

Introduzione

Recentemente si è assistito a un aumento esponenziale dei lavori scientifici relativi alla vitamina D anche in considerazione alla sua azione extrascheletrica riconducibile all'ubiquitaria espressione del suo recettore. Prima ancora di trovare, tuttavia, nuove indicazioni all'impiego di questa vitamina, sarebbe opportuno ricordare di impiegarla nella più classica delle sue indicazioni, ovvero come coadiuvante al trattamento dell'osteoporosi. Il caso clinico riportato ne vuole essere un monito.

Caso clinico

La signora Lucia giunge alla nostra osservazione per dorsalgia inveterata che si è accentuata nelle ultime due settimane. Lucia è una insegnante di 54 anni, che per via della sua sintomatologia ha dovuto nell'ultimo anno assentarsi più volte da scuola. Il suo dolore aumenta con il carico e tende ad acuirsi nelle ore serali. Senza beneficio ha praticato terapia con FANS. Lucia è una donna con familiarità per malattie cardiovascolari e osteoporosi. Ha avuto due gravidanze a termine e ha allattato al seno. Conduce una dieta equilibrata, povera in latticini, non dichiara assunzione di alcolici. L'alvo e la diuresi sono regolari. Il peso corporeo è stazionario. È fumatrice di 10-15 sigarette al giorno dall'età di 27 anni. Per via del suo lavoro tende a condurre una vita sedentaria.

All'età di 44 anni è stata sottoposta a intervento di isteroannessiectomia per fibroma uterino.

Riferisce che circa 5 anni addietro per un dolore acuto simile a quello attuale le era stata consigliata dal proprio curante una radiografia del rachide dorso-lombare che documentava una riduzione dell'altezza di un corpo vertebrale dorsale. Per questo motivo la paziente veniva avviata a indagine mineralometrica con esame DXA che consentiva di porre diagnosi di osteoporosi (T-score -2,6 DS al tratto lombare). Da allora aveva avviato terapia con alendronato 70 mg/settimana e calcio carbonato 1 g + colecalciferolo 800 UI giornalieri. Avrebbe sospeso dopo circa 9 mesi terapia con calcio + colecalciferolo per nausea e distensione addominale, mantenendo comunque alendronato, che, salvo una sospensione durante le vacanze estive (nei mesi di luglio e agosto) avrebbe praticato sino al momento della nostra valutazione.

Nel rilevare gli indici antropometrici, si documenta una riduzione della sua statura corporea (circa 2 cm) rispetto al passato. Al momento della visita si registrano un peso di 64 kg e un'altezza corporea di 166 cm; si rileva una spiccata dolorabilità sui processi spinosi delle vertebre medio-dorsali. Si richiedono alcuni esami di laboratorio (primo e secondo livello, tesi ad escludere forme secondarie di osteoporosi e valutare il turn-over osseo) e

Indirizzo per la corrispondenza

ANTONINO CATALANO
catalano.antonino@unime.it

strumentali (radiografia dorso-lombare con proiezione laterale e densitometria ossea) nel sospetto di ulteriore frattura vertebrale. La radiografia documenta cedimenti vertebrali plurimi (D8, D9, D10) di grado lieve (D8, D10) e moderato (D9) secondo la classificazione in uso clinico di Genant; la frattura di D8 era già presente nel precedente radiogramma esibito come confronto. I cedimenti (tutti a cuneo anteriore) hanno le caratteristiche di fratture di natura osteoporotica.

La densità minerale ossea rilevata alla colonna lombare con esame DXA si è ridotta sebbene non significativamente (T-score -2,7 DS). Tra i dati di laboratorio, si segnalano: Ca 8,8 mg/dl; P 3 mg/dl; ALP 102 UI/l, osteocalcina (BGP) 10,2 µg/L, telopeptide carbossiterminale del collagene tipo 1 (CTX) 0,22 ng/ml, calciuria 24 h 110 mg; vitamina D [25(OH)D] 9,4 (v.n. > 30 ng/ml), PTH 108 (v.n. 12-72 pg/ml). Con la sola eccezione dei livelli di vitamina D e PTH, sono risultati nella norma tutti gli esami richiesti. La paziente, dunque, già in trattamento per osteoporosi, sviluppa un peggioramento del proprio quadro clinico, incorrendo in nuove fratture vertebrali.

Emergono nella sua storia alcune criticità.

La nostra paziente, innanzitutto, teme l'ipercolesterolemia (in realtà i suoi valori ematici di colesterolo LDL e HDL, così come i trigliceridi, sono nella norma nei controlli esibiti e adeguati al suo profilo di rischio cardiovascolare), ma si ostina a fumare. Come noto, oltre a essere un amplificatore del rischio cardiovascolare, il fumo, tra l'altro, è un fattore di rischio indipendente per fratture da fragilità.

In secondo luogo, per come ribadito da diversi studi ed evidenziato dalla nota 79 dell'AIFA, il corretto trattamento dell'osteoporosi non può prescindere da un adeguato apporto di calcio e vitamina D. La sig.ra Lucia presentava un intake calcico con la dieta di appena 510 mg/die già al momento della diagnosi di osteoporosi, quindi un apporto decisamente insoddisfacente, ma comune purtroppo a diverse donne. Una donna in questa fascia di età dovrebbe assumere tra 1000 e 1200 mg/die di questo minerale. La paziente, già prima della nostra osservazione, aveva avviato una supplementazione orale con calcio e vitamina D, ma, apprendiamo che questa è stata, dopo pochi mesi, interrotta senza che fossero messi in atto altri accorgimenti. La somministrazione dei supplementi di calcio è stata oggetto di diverse diatribe sul potenziale aumento del rischio cardiovascolare, e questo forse è stato percepito da alcuni operatori sanitari come controindicazione al loro impiego; in realtà si conviene oggi di ottimizzare l'intake di calcio con la dieta e di apportare eventualmente con dei supplementi – frazionando le dosi nell'arco della giornata – la quota di calcio necessaria al raggiungimento della soglia giornaliera adeguata.

La vitamina D non è stata dosata inizialmente, ma è presumibile che fosse, già al momento della diagnosi, bassa. La sig.ra Lucia ci riferisce di trascorre la maggior parte del suo tempo in casa o a scuola e durante l'estate non si espone alla luce solare per intolleranza al caldo; non assume inoltre alimenti naturalmente

ricchi o fortificati in vitamina D. Alle latitudini temperate, il 90% del fabbisogno di vitamina D è garantito dall'irradiazione solare e il restante 10% viene assicurato dall'alimentazione. La vitamina D3 è contenuta quasi esclusivamente nei grassi animali, mentre trascurabile è la quota di vitamina D2 presente in alcuni grassi vegetali. Non ci stupiamo pertanto del valore di 25(OH)D riscontrato negli esami presi in visione.

La supplementazione combinata di calcio + colecalciferolo prescritta *ab initio* è stata sospesa per probabile intolleranza gastrica ai sali di calcio: ciò, purtroppo, ha comportato anche l'interruzione della somministrazione di vitamina D, essendo il prodotto una associazione dei due composti.

La vitamina D gioca un ruolo chiave nell'assorbimento del calcio e sue carenze nell'adulto possono favorire l'osteomalacia. La vitamina D favorisce l'assorbimento intestinale di calcio attraverso l'induzione della sintesi di una proteina espressa sull'orletto a spazzola delle cellule dell'epitelio intestinale, che lega lo ione e lo trasporta dal lume al citoplasma cellulare. Inoltre, promuove anche l'assorbimento passivo del calcio, aumentando la permeabilità delle "tight junctions" intercellulari. A livello del tessuto osseo, è stato osservato che la vitamina D promuove la sintesi di alcune proteine, come l'osteocalcina, prodotta dagli osteoblasti che si ritiene svolga un ruolo fondamentale per l'omeostasi del tessuto osseo. Attraverso la stimolazione della produzione di RANK-L favorisce, inoltre, l'attivazione degli osteoclasti assicurando un adeguato turn-over osseo. Va inoltre ricordata la sua azione sul tessuto muscolare dove stimola la produzione di proteine e attiva alcuni meccanismi di trasporto del calcio a livello del reticolo sarcoplasmatico, che risultano essenziali per la contrazione muscolare. In condizioni di ipovitaminosi D sono stati descritti quadri di miopatia prossimale (con impotenza funzionale, ad esempio, nel portare le braccia sopra la testa o nell'alzarsi da una sedia), e di sarcopenia, condizioni che, certamente, aumentando il rischio di caduta, incidono sul rischio di future fratture.

Nel caso della nostra paziente, il ridotto apporto di calcio e la stessa carenza di vitamina D hanno generato un quadro di iperparatiroidismo secondario, aggravato dalla protratta assunzione di alendronato. I bisfosfonati, infatti, rendendo il calcio immagazzinato nell'osso meno disponibile, hanno favorito l'instaurarsi dell'iperparatiroidismo secondario, che nella nostra paziente ha esercitato un ruolo deleterio non consentendo l'aumento di massa ossea.

Questi farmaci, ma anche altri impiegati nel trattamento dell'osteoporosi, dovrebbero sempre essere impiegati solo dopo aver corretto le riserve di vitamina D e provveduto ad assicurare un valido intake di calcio.

La sig.ra Lucia è stata invitata a sospendere alendronato e correggere con boli il deficit vitaminico D (100.000 UI per os ogni 10 giorni per 2 mesi). Un adeguamento dell'apporto di calcio è stato ottenuto con l'ottimizzazione della sola dieta (es. latte parzialmente scremato, yogurt, acqua bicarbonato-calcica). Normalizzati i livelli di PTH (già dopo 2 mesi) è stata consigliata

alla paziente terapia con teriparatide associata a colecalciferolo (50.000 UI ogni 30 giorni, come mantenimento).

Vista la larga prevalenza del deficit di vitamina D in tutte le decadi di età, soprattutto donne in postmenopausa che assumono bisfosfonati dovrebbero essere attentamente studiate per ricercare eventuali fattori predisponenti all'ipovitaminosi D e l'eventuale terapia con vitamina D dovrebbe sempre precedere e poi accompagnare ogni altro provvedimento terapeutico.

Questo accorgimento consente di migliorare i risultati delle comuni terapie per l'osteoporosi e ridurre i tassi di frattura e rifrattura con inevitabili favorevoli ricadute sulla qualità di vita e sui costi socio-sanitari.

Sintesi e metabolismo della vitamina D

Le principali fonti di vitamina D sono il sole e la dieta (*i pochi alimenti che ne sono ricchi sono: olio di fegato di merluzzo, salmone, tonno, tuorlo d'uovo*). Durante l'esposizione alla radiazione ultravioletta, il 7-deidrocolesterolo presente nella cute viene convertito in colecalciferolo (vitamina D₃). A livello epatico la vitamina D₃ viene trasformata nel suo metabolita idrossilato 25-idrossicolecalciferolo [25(OH)D], che ne rappresenta la forma circolante di riferimento il cui dosaggio è utile quando sia da valutare lo "status vitaminico D". Una seconda tappa metabolica ha luogo a livello renale dove il metabolita 25(OH)D viene convertito in 1,25-diidrossicolecalciferolo [1,25(OH)₂D] la cui concentrazione è circa 100-1000 volte inferiore a quella del 25(OH)

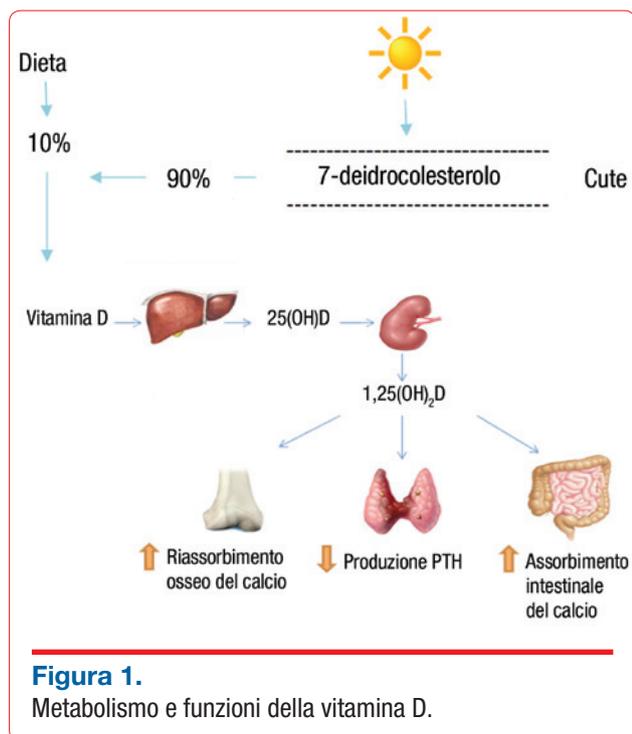


Tabella I. Status vitaminico D.

	ng/ml	nmol/L
Deficienza	< 10	0-25
Insufficienza	10-30	25-75
Sufficienza	30-100	75-250
Tossicità	> 100	> 250

D essendo la sua sintesi strettamente dipendente dai livelli di Ca, P, PTH. L'ergocalciferolo (vitamina D₂) è una forma di vitamina D di origine vegetale ed è meno efficace rispetto al colecalciferolo nell'aumentare i livelli di 25(OH)D (Fig. 1).

Azioni classiche della vitamina D

La vitamina D promuove l'assorbimento intestinale del calcio inducendo la sintesi di specifiche proteine leganti che trasferiscono l'elettrolita dal lume intestinale al polo vascolare della cellula. Nell'osso, stimola la produzione osteoblastica della citochina RANK-L che legandosi al suo recettore RANK posto sui preosteoclasti ne promuove la maturazione a osteoclasti, cellule deputate al riassorbimento osseo, che contribuiscono al mantenimento dell'omeostasi fosfo-calcica (Fig. 1).

Bibliografia di riferimento

- Adami S, Giannini S, Bianchi G, et al. *Vitamin D status and response to treatment in post-menopausal osteoporosis*. Osteoporos Int 2009;20:239-44.
- Adami S, Romagnoli E, Carnevale V, et al.; Italian Society for Osteoporosis, Mineral Metabolism and Bone Diseases (SIOMMMS). *Guidelines on prevention and treatment of vitamin D deficiency*. Italian Society for Osteoporosis, Mineral Metabolism and Bone Diseases (SIOMMMS). Reumatismo 2011;63:129-47.
- Catalano A, Morabito N, Atteritano M, et al. *Vitamin D reduces musculoskeletal pain after infusion of zoledronic acid for postmenopausal osteoporosis*. Calcif Tissue Int 2012;90:279-85.
- Catalano A, Morabito N, Di Stefano A, et al. *Vitamin D and bone mineral density changes in postmenopausal women treated with strontium ranelate*. J Endocrinol Invest 2015;38:859-63.
- Holick MF, Siris ES, Binkley N, et al. *Prevalence of vitamin D inadequacy among postmenopausal North American women receiving osteoporosis therapy*. J Clin Endocrinol Metab 2005;90:3215-24.
- Isaia G, Giorgino R, Rini GB, et al. *Prevalence of hypovitaminosis D in elderly women in Italy: clinical consequences and risk factors*. Osteoporos Int 2003;14:577-82.
- Montomoli M, Gonnelli S, Giacchi M, et al. *Validation of a food frequency questionnaire for nutritional calcium intake assessment in Italian women*. Eur J Clin Nutr 2002;56:21-30.
- Reid IR, Bolland MJ, Grey A. *Effects of vitamin D supplements on bone mineral density: a systematic review and meta-analysis*. Lancet 2014;383:146-55.

32° Congresso Nazionale SIMG



www.diabete-rivistamedia.it/report-32-congresso-nazionale-simg-firenze-26-28-novembre-2015/

Gerardo Medea

Responsabile Nazionale Area Metabolica SIMG, Brescia

I temi più salienti del 32° Congresso Nazionale SIMG Firenze, 26-28 novembre 2015

- ✓ Ruolo del medico di medicina generale nella gestione della cronicità
- ✓ Gestione integrata del diabete mellito tipo 2
- ✓ Proposte di collaborazione e cogestione del paziente con AMD
- ✓ Tiroide, ipotiroidismo e gestione del nodulo tiroideo

Mi han trovato il fegato “grasso”...



www.diabete-rivistamedia.it/una-pagina-per-il-paziente-media-12016-anticipazione/

Carlo Bruno Giorda

Direttore della Struttura complessa Malattie Metaboliche e Diabetologia, ASL Torino 5

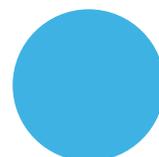


- ✓ Nei soggetti sovrappeso, diabetici e non, non è raro che, effettuando un'ecografia, si rilevi un fegato “ingrandito” e “ricco di grasso”
- ✓ Il termine medico è steatosi del fegato non alcolica. O anche epatopatia non alcolica
- ✓ La causa? L'eccesso di calorie alimentari viene trasformato in grassi, i quali sono accumulati nelle cellule del fegato
- ✓ Le cellule epatiche, intasate di acidi grassi, in parte muoiono liberando nel sangue due enzimi molto noti, le transaminasi (AST e ALT, o anche SGOT e SGPT)
- ✓ Quando si trovano le transaminasi leggermente alterate, i pazienti, ma spesso anche i medici, pensano subito sia colpa dei farmaci. In realtà spesso la causa è la steatosi epatica
- ✓ È grave? Di per sé la steatosi non dà problemi immediati e può regredire. Ma se persiste può evolvere in una cirrosi epatica o, più raramente, in un tumore epatico
- ✓ Attualmente la causa più frequente di trapianto del fegato, non dovuta a epatite virale, è la steatosi che degenera
- ✓ La cura? Perdere peso, obbligando così l'organismo a “bruciare” i grassi in eccesso. Meglio abolire l'alcol. Nelle forme più avanzate si usano anche antiossidanti

TUTTO DIABETE



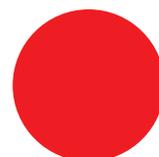
NOTIZIE DAL MONDO
DEL FARMACO



NOTIZIE DAL MONDO
DELLA DIAGNOSTICA



NOTIZIE DAL MONDO
DEI DEVICE



FOCUS



Efficacia e Sicurezza a Lungo Termine di Exenatide a Rilascio Prolungato in paziente affetta da diabete mellito tipo 2 e sindrome metabolica

Francesco Caraffa

Dirigente Medico, Struttura Semplice Dipartimentale di Diabetologia e Malattie Metaboliche, ASL TO4, Presidio Ospedaliero Riunito "CIRIE" - LANZO Torinese

Parole chiave

**Exenatide LAR
Durability**

Giunge in ambulatorio, nel maggio 2014 per visita diabetologica di controllo, una paziente di 65 anni.

Anamnesi familiare positiva per diabete mellito, ipertensione arteriosa, dislipidemia mista e cardiopatia ischemica (padre) e obesità (padre e madre). Dall'età di 15 anni progressivo incremento ponderale e all'età di 24 anni diagnosi di obesità (seguiti numerosi schemi di dietoterapia con scarsi risultati). All'età di 42 anni diagnosi di ipertensione arteriosa, dislipidemia mista e di IFG (alterata glicemia a digiuno).

All'età di 50 anni OGTT (0'-120') deponente per diabete mellito (instaurata metformina 1000 mg x 2, ben tollerata).

All'età di 60 anni, per progressivo deterioramento del compenso glico-metabolico, si associava exenatide 10 microg s.c. 2/die (prima di colazione e cena). Negli ultimi 18 mesi l'emoglobina glicata è oscillata da 7,4 a 7,8%.

Esame obiettivo

Altezza = 160 cm, peso = 99 kg, indice di massa corporea (BMI) = 38,6, circonferenza addominale = 104 cm, pressione arteriosa (PA) = 135/85, glicemia basale = 144 mg/dl, glicemia post-pandiale = 177 mg/dl, HbA_{1c} = 7,7%, colesterolo totale = 180 mg/dl, trigliceridi = 135 mg/d, HDL = 52 mg/dl, LDL = 101 mg/dl, creatinina = 0,81 mg/dl, AST (aspartato amino transferasi) = 39, ALT (alanino amino transferasi) = 48, Gamma GT (gamma glutamil transpeptidasi) = 35.

Terapia in atto:

- metformina 1000 mg (1 cp x 2 dopo colazione e cena);
- exenatide 10 microg x 2 s.c. (prima di colazione e cena);
- ramipril 5 mg + idroclorotiazide 12,5 mg (1 cp ore 8,00);
- pravastatina 40 mg (1 cp ore 21,00).

La paziente ha esibito un'ecografia addome che evidenziava steatosi epatica, un ecocolordoppler dei vasi epiaortici nella norma (IMT 1,1 mm), fundus e tono oculari nella norma, ECG ed ecocardiogramma nella norma.

I profili glicemici domiciliari denotavano valori basali da 145 a 165 mg/dl e post-prandiali da 170 a 185 mg/dl.

Si optava per la sostituzione di exenatide 10 microg x 2/die con exenatide LAR (*Long Acting Release*), agonista del GLP 1, 2 mg in monosomministrazione sottocutanea settimanale.

Veniva effettuata, dal personale infermieristico, istruzione riguardo la tecnica di preparazione della sospensione iniettabile.

Indirizzo per la corrispondenza

FRANCESCO CARAFFA
fcaraffa@asito4.piemonte.it

Veniva fissato un appuntamento dopo 2 mesi: alla visita la paziente doveva esibire dosaggio della HbA_{1c}, glicemia, indici di funzionalità epatica, renale e microalbuminuria.

Follow-up

Dopo 2 mesi (luglio 2014) la paziente presentava un calo ponderale di 1,5 kg, circonferenza addominale = 103 cm (-1 cm), assenza di reazioni nel sito di iniezione.

Esami ematochimici: glicemia basale 111 mg/dl, emoglobina glicata 7,4%, colesterolo LDL 95 mg/dl, AST 32 UI/L, ALT 4 UI/L, eGFR (*epidermal Growth Factor Receptor*) > 90 CKD-EPI, normoalbuminuria.

Veniva, quindi, confermata la terapia in atto e si fissava appuntamento ambulatoriale dopo 6 mesi.

Questi i parametri glicemici ed extraglicemici riscontrati ai controlli semestrali:

- gennaio 2015: calo ponderale di 1,0 kg, circonferenza addominale = 102 cm (-1 cm), PA 130/80; esami ematochimici: glicemia basale 108 mg/dl, HbA_{1c} 7,2%, colesterolo LDL 94 mg/dl, AST 32 UI/L, ALT 40 UI/L, eGFR > 90 CKD-EPI, normoalbuminuria;
- luglio 2015: calo ponderale di 1,2 kg, circonferenza addominale = 101 cm (-1 cm), PA 130/80; esami ematochimici: glicemia basale 104 mg/dl, HbA_{1c} 7,0%, colesterolo LDL 92 mg/dl, AST 30 UI/L, ALT 41 UI/L, eGFR > 90 CKD-EPI, normoalbuminuria;
- gennaio 2016: calo ponderale di 1,0 kg, circonferenza addominale = 100 cm (-1 cm), PA 135/80; esami ematochimici: glicemia basale 101 mg/dl, HbA_{1c} 6,7%, colesterolo LDL 92 mg/dl, AST 31 UI/L, ALT 38 UI/L, eGFR > 90 CKD-EPI, normoalbuminuria.

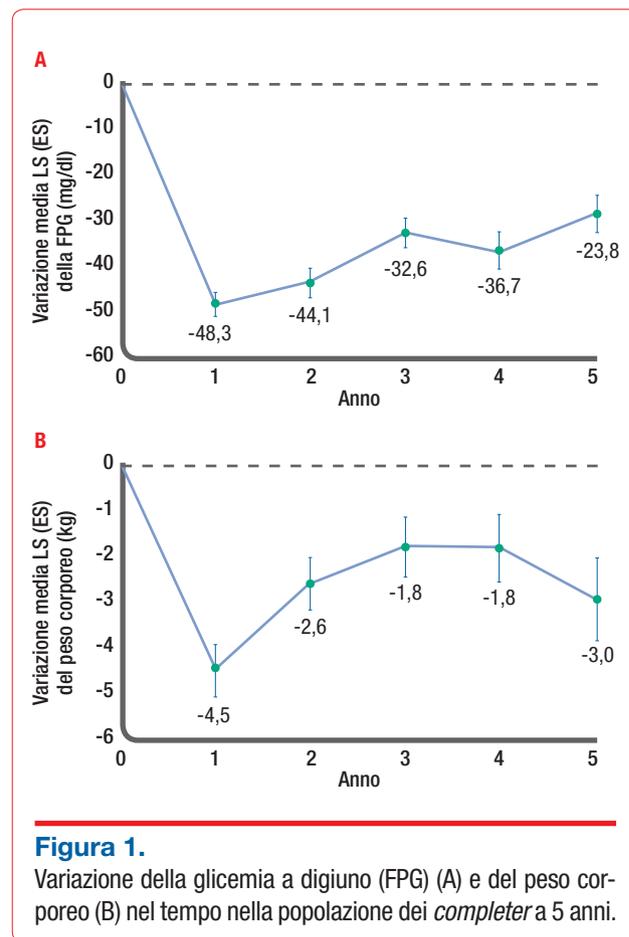
Veniva effettuata, dal personale infermieristico, istruzione riguardo la tecnica di preparazione della sospensione iniettabile con nuovo device.

Il passaggio da exenatide 10 microg 2/die a exenatide una volta alla settimana ha prodotto un calo ponderale di kg 4,7, riduzione della circonferenza addominale di 4 cm, riduzione della PA diastolica di 5 mmHg, riduzione delle LDL di 9 mg/dl, riduzione delle AST di 8 UI/L e delle ALT di 10 UI/L, riduzione della HbA_{1c} dell'1% e riduzione della glicemia a digiuno di 43 mg/dl.

Assenza di reazioni nel sito di iniezione.

Discussione

Exenatide LAR, agonista del recettore del GLP 1 con formulazione a rilascio prolungato a lunga durata d'azione, in virtù del regime posologico semplificato (monosomministrazione settimanale), ha enormemente migliorato l'aderenza alla terapia da parte del paziente e ha offerto al diabetologo l'opportunità di ottimiz-



zare il compenso glico-metabolico, di migliorare la compliance del paziente e di evitare l'utilizzo di farmaci che inducono incremento ponderale e rischio ipoglicemico.

Lo studio clinico randomizzato DURATION 1 ha incluso una fase controllata di 30 settimane (exenatide 2 mg una volta alla settimana vs exenatide 10 microg 2/die) e un'estensione non controllata, solo exenatide una volta alla settimana, in pazienti con diabete tipo 2 in terapia con agenti ipoglicemizzanti (dal 15/04/2006 al 21/02/2012).

Alla 30ª settimana, i pazienti che inizialmente avevano ricevuto exenatide 10 microg 2/die sono passati al trattamento con exenatide 2 mg una volta alla settimana. Gli endpoint dello studio erano rappresentati dalle variazioni rispetto al basale della HbA_{1c}, della glicemia a digiuno, del peso corporeo, dei lipidi e della PA. I dati di sicurezza a lungo termine hanno incluso gli eventi avversi, la funzionalità epatica e renale e la frequenza cardiaca.

Dei 258 pazienti inclusi nella fase di estensione, 153 (59,3%) hanno completato 5 anni di trattamento. I valori di HbA_{1c} sono diminuiti in maniera significativa e persistente rispetto al ba-

sale (-1,6% vs -1,9% a 30 settimane) e 65 (43,9%) di 148 pazienti hanno raggiunto valori di $HbA_{1c} < 7,0\%$. Sono stati osservati miglioramenti significativi dei livelli di glicemia a digiuno (-28,8 mg/dl), del peso corporeo (-3 kg), del quadro lipidico e della PA diastolica, con un minimo aumento della frequenza cardiaca. L'incidenza di nausea e di reazioni nel sito d'iniezione o noduli è diminuita rispetto alla fase iniziale controllata di 30 settimane. Episodi di ipoglicemia minori si sono verificati soprattutto con l'uso delle sulfoniluree e non sono stati osservati episodi ipoglicemici maggiori.

Il trattamento di 5 anni con exenatide una volta alla settimana è stato quindi ben tollerato ed è risultato associato a un miglioramento persistente del controllo glicemico, del peso corporeo

e dei marcatori di rischio cardiovascolare. Poiché i pazienti diabetici necessitano generalmente di terapia cronica, appare evidente l'importanza di avere la sicurezza che la modalità scelta sarà ben tollerata ed efficace nel lungo termine. Questi risultati rappresentano il più lungo follow-up di un GLP-1RA (*glucagon-like peptide 1 receptor agonist*) a tutt'oggi e aiuteranno i medici a prendere decisioni terapeutiche per i loro pazienti.

Bibliografia di riferimento

Wysham CH, MachConnell LA, Maggs DG, et al. *Five-year efficacy and safety data of exenatide once weekly: long-term results from the DURATION-1 randomized clinical trial*. Mayo Clin Proc 2015;90:356-65.

Ottima risposta alla Terapia con GLP-1 Long-acting in Paziente Diabetica da circa 20 anni

Enrica Chebat

SSD di Endocrinologia, Azienda Ospedaliera L. Sacco, Milano

Parole chiave

Obesità
Complicanze

Le linee guida italiane sulla terapia del diabete mellito tipo 2 (DMT2) lasciano aperte diverse opzioni quando alla metformina deve essere aggiunto un secondo o terzo farmaco¹. Spesso il diabete di lunga data e le complicanze orientano a iniziare la terapia insulinica. L'esperienza clinica ci insegna quanto sia importante la personalizzazione della terapia e la valutazione del singolo caso.

Donna di 60 anni, casalinga, diabete gravidico nel 1988 trattato con la dieta; esordio di DMT2 e ipertensione arteriosa nel 1993. Anamnesi familiare positiva per diabete e per malattia cardiovascolare.

Non fuma, vita sedentaria, nessuna attività fisica strutturata. Retinopatia diabetica non proliferante (NP) con maculopatia; vasculopatia carotidea: stenosi bilaterali 40%. ECG sotto sforzo negativo per ischemia inducibile a basso carico. Ecografia addome diagnostica per steatosi epatica.

In terapia da anni con metformina 2.500 mg 3/die, sitagliptin 100 mg, gliempiride 2 mg 1 cp al giorno; terapia anti-ipertensiva (irbesartan 300 mg + idroclorotiazide 12,5 mg + doxazosina 4 mg + sotalolo 80 mg); terapia anti-aggregante; simvastatina 20 mg.

Esame obiettivo: 95 kg, h 165, indice di massa corporea (BMI) 34,1, circonferenza vita (CV) = 108 cm, pressione arteriosa (PA) 140/85 mmHg, glicemia d. 191 mg/dl, PP (glicemia post-prandiale) 215, HbA_{1c} 8,1%, CHO (colesterolo) 195 mg/dl, LDL 126 mg/dl, HDL 33 mg/dl, TGL (trigliceridi) 179 mg/dl, peptide C 3,5 ng/ml, creat.cl (creatinina clearance) 62 ml/min, MA(u) (microalbuminuria) < 30 µg/mg cr, ALT (alanina amino transferasi) 45 IU/L.

Arriva alla nostra osservazione nel 2013. Nel corso degli ultimi anni il controllo glicemico è peggiorato, con incremento ponderale significativo. Viene quindi sostituito sitagliptin con exenatide a rilascio prolungato (2 mg/sett), mantenendo il resto invariato; si rinforzano le indicazioni sullo stile di vita (dieta + attività fisica).

Dopo 6 mesi si riscontrano i seguenti risultati: kg 90, BMI 33, CV 104 cm, glicemia 132 mg/dl, PP 155 mg/dl, HbA_{1c} 7,1%, creat.cl 65 ml/min, MA(u) < 30 µg/mg cr, PA 125/80 mmHg, Fc (frequenza cardiaca) 70r.

La paziente non riferisce effetti collaterali, tranne una leggera nausea nelle prime settimane di trattamento poi risolta spontaneamente; non riferisce ipoglicemie; ha iniziato un'attività fisica regolare, anche favorita dal calo ponderale che le conferisce una maggiore agilità.

Indirizzo per la corrispondenza

ENRICA CHEBAT
chebat.enrica@hsacco.it

Dopo altri 6 mesi (12 mesi dall'inizio del trattamento con exenatide long acting): kg 86, BMI 31,6, CV 100 cm, glicemia 112 mg, PP 135 mg/dl, HbA_{1c} = 6,5%, CHO 190 mg/dl, LDL 126 mg/dl; HDL 38 mg/dl, TGL 111 mg/dl, creat.cl 60 ml/min, MA(u) < 30 µg/mg Cr, ALT 40 IU/L, PA 125/80 mmHg, Fc 72r. Si sospende glimepiride 2 mg 1 cp/die in quanto la paziente riferisce ipoglicemie lievi nel pomeriggio.

Conclusioni

Nonostante la durata della malattia diabetica e le complicanze presenti che avrebbero orientato al passaggio alla terapia insulinica per ottimizzare il compenso glicemico, l'utilizzo dell'analogo del GPL-1 long acting ha permesso di raggiungere gli obiettivi in termini di HbA_{1c}; la riduzione del peso corporeo è stata significativa (-9 kg) e si è associata al miglioramento di altri pa-

rametri (pressione arteriosa e profilo lipidico). La somministrazione settimanale ha inoltre facilitato l'aderenza alla terapia in una paziente con terapie quotidiane complesse. Questi dati già noti in letteratura², sottolineano che l'analogo GLP-1 può essere considerata una valida opzione terapeutica anche in diabete di lunga data in base alle caratteristiche del paziente. La presenza inoltre di complicanze vascolari è un elemento a favore di questa scelta terapeutica, in considerazione dell'effetto protettivo sul rischio cardiovascolare evidenziato da questi farmaci.

Bibliografia

- ¹ SID-AMD. *Standard Italiani per la Cura del Diabete Mellito* - 2014.
- ² Triplitt C, Solis-Herrera C. *GLP-1 receptor agonists: practical considerations for clinical practice*. *Diabetes Educator Online* First 2015: Oct 8.

Exenatide LAR al Fallimento della Terapia Orale: Vantaggi in Termini di Peso

Giuseppina De Felice

Centro Antidiabetico AID, Caserta

Parole chiave

GLP-1

Obesità

Presentiamo un caso clinico in cui si evidenzia il vantaggio sul peso nel trattamento di una paziente diabetica con exenatide LAR.

Donna, 56 anni, diabetica da circa 6 anni, in terapia con metformina 2,5 g/die, giunge alla nostra osservazione inviata dal medico curante per cattivo compenso glicemico. Casalinga, madre di due figli, nati normopeso. Familiarità diabetica. Fumatrice con ipertensione arteriosa da circa 10 anni, trattata con telmisartan 80 mg/die. Vita sedentaria. Obesità di II grado (peso 104 kg, h 1,60, indice di massa corporea (BMI) = 40), circonferenza vita 124 cm. Pressione arteriosa 140/80 mmHg. Esami ematochimici mostrano HbA_{1c} 7,8%, (62 mmol/mol), glicemia a digiuno 190 mg/dl, funzionalità epatica e renale nella norma, profilo lipidico nei limiti della norma, ipertrigliceridemia (260 mg/dl). Le glicemie post-prandiali della paziente sono tutte superiori a 180 mg/dl. Vengono rinforzati i consigli su stile di vita e alimentazione, con la prescrizione di un regime ipocalorico di 1600 kcal/die ed esercizio fisico di circa 30 minuti al giorno. Viene iniziata terapia con exenatide LAR penna sottocute settimanale in aggiunta alla metformina 2,0 g/die. Viene prospettato alla paziente il beneficio su controllo glicemico e peso, ottenuto con un trattamento settimanale invece che giornaliero.

La paziente torna dopo 5 mesi, con profili glicemici notevolmente migliorati (glicemia post-prandiale < 160 mg/dl) e senza ipoglicemie. Gli esami di laboratorio mostrano HbA_{1c} 6,5% - 47 mmol/mol e glicemia a digiuno di 125 mg/dl, trigliceridi 150 mg/dl. Sebbene nei primi 15 giorni la nuova terapia le aveva indotto nausea, attualmente il disturbo è scomparso. Riferisce di seguire con maggiore successo dieta e di fare ora delle passeggiate giornaliere. La paziente pesa 95 kg e la sua circonferenza vita è 110 cm. La pressione arteriosa ha valori medi di 120/80 mmHg, con media di FC 75 bpm. Si evidenziano alcuni noduli sottocutanei, maggiormente nelle sedi di cute sottile, corrispondenti alle sedi di iniezione, non infiammati né dolenti.

Exenatide mono-settimanale è un agonista del recettore del GLP-1, riduce i livelli di glucosio circolante, inibisce lo stimolo della fame agendo a livello del sistema nervoso centrale e rallenta lo svuotamento gastrico, contribuendo a ridurre il senso di fame.

L'intensificazione di terapia spesso si fa a spese di un aumento di peso del paziente e di un aumentato rischio ipoglicemico. In questa paziente il cattivo compenso glicometabolico imponeva insulina basale. Tale scelta avrebbe compromesso ulteriormente la difficoltà della paziente a gesti-

Indirizzo per la corrispondenza

GIUSEPPINA DE FELICE

defelicepina@virgilio.it

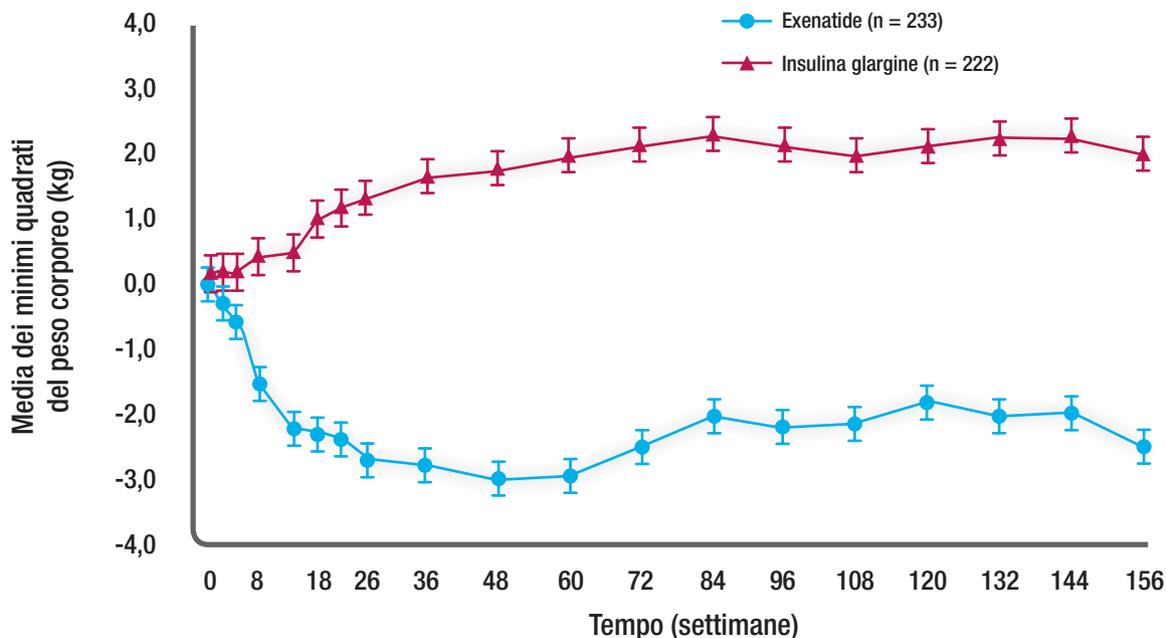


Figura 1.
Effetti sul peso nel confronto exenatide LAR verso glargine.

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 G.I.	Costo
Gliptina	1A	1B	Rari	1A	1B	2B	1A	Elevato
A.R. GLP-1	1A	1A	Non indicato in IRC	3B	1A	2B	1C	Elevato
Sulfonilurea o repaglinide	1D	1D	Non in dicato in IRC	3C	1B	1B	1A	Basso
Pioglitazone	1A	1D	Fratture	1A	1A	1E	1A	Medio
Acarbosio	1A	1C	Rari	2B	2B	3C	1C	Basso
Gliflozina	1A	1A	Infezioni G.U.	3C	2B	2B	1A	???
Insulina basale	1D	1D	Rari	1B	1A	1B	1A	Medio

Figura 2.
Standard italiani SID AMD.

re la sua malattia, in particolare l'eccesso ponderale. La nostra scelta terapeutica è in linea con quanto suggerito dalle recenti linee guida e un'applicazione clinica delle evidenze della letteratura^{1,2}.

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.

Nuove frontiere nella terapia del diabete mellito tipo 2

Analoghi dell'Insulina e Analoghi del GLP-1 in Terapia Combinata o nella Stessa Iniezione: razionale, meccanismo d'azione e recenti dati di letteratura

Andrea Magistro¹
Alessandra Gandolfi¹
Manuela Currao¹
Lucilla D. Monti^{2,3}
PierMarco Piatti¹

¹ IRCCS Ospedale San Raffaele, Dipartimento di Medicina Interna e Specialistica e Diabetes Research Institute, Divisione di Immunologia, Trapianti e Malattie Infettive, Unità Cardio-Metabolismo e Trial Clinici,

² Cardio-Diabetes and Core Lab Unit,

³ Ambulatorio di Diabetologia, Milano

Riassunto

Molti pazienti con diabete mellito non riescono a ottenere un controllo glicemico ottimale a causa di una terapia insulinica non appropriata. Inoltre sia i pazienti sia gli operatori sanitari devono superare molte potenziali barriere a iniziare la terapia insulinica, a ottimizzarla e a intensificarla. La terapia insulinica basale è fondamentale nel trattamento del diabete mellito. La sua utilizzazione consente di riprodurre fedelmente il livello basale di insulina che il pancreas fisiologicamente produce nei periodi lontani dai pasti nell'uomo, ma per lungo tempo ha posto notevoli problemi tecnici e fisiopatologici. L'evoluzione tecnologica, che ha permesso di sostituire l'impiego di insuline ad attività intermedia con quelle ad attività più prolungata con possibilità di effetti biologici per almeno 20-24 ore (insuline basali), ha portato a una riduzione delle ipoglicemie e a un miglioramento della qualità di vita dei pazienti affetti da diabete mellito. Occorre comunque, come avviene per la terapia insulinica pre-prandiale, titolare la posologia insulinica basale in modo da poter personalizzare e ottimizzare questo trattamento. Attualmente, l'inerzia terapeutica e alcuni problemi tecnici possono infatti limitare la procedura di titolazione, impedendo così il raggiungimento degli obiettivi glicemici auspicabili. Recentemente, la disponibilità di più recenti analoghi di insuline basali ad azione più prolungata delle precedenti (fino a 36-48 ore, ad es. insulina degludec) ha consentito di superare, almeno in parte, alcuni dei limiti precedenti evidenziati delle insuline basali. Questi recenti analoghi insulinici, infatti, ci permettono di ridurre il rischio di episodi ipoglicemici rispetto ad analoghi insulinici già in commercio. I medici possono utilizzare diverse opzioni per intensificare la terapia insulinica basale, se anche una corretta titolazione non è in grado di mantenere un adeguato controllo glicemico. La prima opzione è quella di associare un trattamento insulinico pre-prandiale e la maggior parte dei medici ritiene che questo schema terapeutico sia da considerarsi il "gold standard" nel raggiungimento del controllo glicemico in questi pazienti. La seconda possibilità si basa nell'aggiungere al trattamento con insulina basale il trattamento con un agonista recettoriale del GLP-1, continuando a titolare la posologia insulinica. Più recentemente si è resa disponibile la possibilità di somministrare nella stessa

Indirizzo per la corrispondenza

PIERMARCO PIATTI
piatti.piermarco@hsr.it

iniezione sia l'insulina basale sia un agonista recettoriale del GLP-1, miscelati insieme nella stessa soluzione in proporzioni fisse. Queste nuove formulazioni permettono quindi di intensificare la terapia insulinica senza un aumento del numero di iniezioni giornaliere. IDegLira (Xultophy®), approvata in Europa ma non ancora disponibile in Italia, rappresenta la prima formulazione combinata di degludec alla concentrazione di 100 U/mL e liraglutide alla concentrazione di 3,6 mg/mL. Gli studi registrativi denominati DUAL hanno dimostrato un'evidente efficacia metabolica associata a una riduzione degli episodi ipoglicemici di IDegLira, rispetto ai farmaci comparativi. Inoltre, la somministrazione contemporanea, nella stessa soluzione, di liraglutide e degludec non altera la farmacocinetica di entrambi i composti.

In conclusione, quando si manifesta la necessità di intensificare la terapia insulinica, occorre personalizzare questa scelta, tenendo conto della fisiologia della secrezione insulinica, del rischio di indurre ipoglicemie e nel provocare incremento di peso nei nostri pazienti. La combinazione di un trattamento con insulina basale e l'agonista recettoriale del GLP-1 in modo indipendente o mediante la stessa somministrazione permette di ottimizzare la terapia insulinica con un approccio più fisiologico e più semplice da accettare per il paziente affetto da diabete tipo 2. Gli studi DUAL in cui si è utilizzato IDegLira ne sono una conferma di efficacia e di sicurezza.

Introduzione

Il diabete tipo 2 è una patologia eterogenea, associata frequentemente a sovrappeso o obesità, la cui complessa fisiopatologia è caratterizzata da anomalie della secrezione insulinica, incremento dei livelli ematici di glucagone, eccessiva produzione epatica di glucosio e insulino-resistenza a livello del fegato e dei tessuti periferici, cui consegue in ultima analisi la condizione di iperglicemia¹.

La natura progressiva del diabete tipo 2 porta alla necessità di una graduale intensificazione terapeutica, al fine di mantenere un adeguato controllo glicemico; ciò per molti pazienti si traduce, nel tempo, nella necessità di passaggio alla terapia insulinica. Sebbene l'insulina possieda un'efficacia terapeutica potenzialmente illimitata, l'avvio della stessa è sovente tardivo e i miglioramenti ottenuti sul versante del controllo glicemico sono tipicamente accompagnati da effetti negativi, quali l'incremento del peso e, nel tentativo di raggiungere valori di HbA_{1c} prossimi ai valori target, a un rischio incrementato di ipoglicemie.

La combinazione della terapia insulinica con terapie ipoglicemizzanti che possiedano un basso rischio di ipoglicemie e che abbiano un effetto neutro sul peso o che, addirittura, inducano un decremento ponderale, rappresenta una strategia terapeutica con un indubbio potenziale nella gestione del diabete tipo 2².

Analoghi dell'insulina: innovazione e problemi irrisolti

L'innovazione nel campo delle biotecnologie ha condotto allo sviluppo di analoghi dell'insulina con caratteristiche di farmacocinetica e farmacodinamica in grado di mimare la secrezione fisiologica basale. Glargine, detemir e degludec sono analoghi dell'insulina ad azione prolungata sviluppati per consentire un'esposizione continua e stabile di insulina e ridurre il rischio di ipoglicemie.

L'insulina glargine, grazie alla sua struttura chimica, presenta un punto isoelettrico diverso dall'insulina nativa umana, che ne modifica l'assorbimento e a pH neutro fisiologico nella sede di iniezione, Glargine viene lentamente rilasciata nell'arco di 24 ore. La variante glargine-300 è una nuova formulazione contenente glargine alla concentrazione di 300 U/mL, rispetto a quella usuale di 100 U/mL, che ne modifica le proprietà farmacocinetiche e farmacodinamiche con un'emivita estesa fino a 24-36 ore.

L'insulina detemir, analogo "acilato" di prima generazione, presenta caratteristiche strutturali (delezione della treonina in posizione 30 e legame di acido miristico alla lisina in posizione 29 della catena B) che favoriscono il legame reversibile all'albumina nel tessuto sottocutaneo e a quella circolante determinando un assorbimento lento, costante e altamente ripetibile nel tempo con una durata d'azione da 18 a 24 ore.

L'insulina degludec è un analogo dell'insulina e si differenzia dall'insulina umana per la delezione di una treonina nella posizione B30 e per l'aggiunta di una catena di acido grasso a 16 atomi di carbonio sulla lisina in posizione B29 (Lys29), interposte da un acido gamma-glutamico. La durata di azione superiore alle altre insuline (emivita > 25 h e attività > 40 h) si deve alla particolare modalità di ritardo dell'assorbimento dal deposito sottocutaneo che sfrutta e amplifica la naturale tendenza dell'insulina umana a formare esameri stabili in presenza di zinco. Fisiologicamente, infatti, l'insulina umana quando è a elevate concentrazioni si auto-assembla in esameri che rimangono stabili grazie all'incorporazione di due molecole di zinco; questo adattamento strutturale sembra favorire l'immagazzinamento dell'insulina nei granuli di secrezione delle beta-cellule pancreatiche. Degludec prima dell'iniezione sottocutanea, in formulazione contenente zinco e fenolo, è in forma di di-esameri stabili. Dopo la somministrazione sottocutanea, la rapida diluizione del fenolo determina un cambio di configurazione degli esameri stessi e ciò favorisce la formazione di lunghe catene multi-esameriche stabilizzate dall'interazione fra gli acidi grassi di un esamero e gli atomi di zinco dell'esamero adiacente. Con la successiva graduale e lenta diffusione dello zinco, l'insulina degludec viene rilasciata dal complesso multi-esamerico sotto forma di dimeri e monomeri che possono entrare nel circolo ematico. Degludec forma quindi dei depositi sottocutanei solubili, che rallentano e regolarizzano il rilascio e l'assorbimento in

circolo dei monomeri, portando al raggiungimento di una concentrazione ematica massima e costante (steady state) in un tempo di circa 3 giorni. Inoltre, dopo l'assorbimento, grazie alla presenza della catena di acido grasso i monomeri di insulina degludec si legano all'albumina circolante; ciò contribuisce a ridurre ulteriormente la variabilità della concentrazione plasmatica del farmaco e di conseguenza della sua attività.

Nonostante questi progressi della ricerca farmacologica nella sintesi di formulazioni insuliniche in grado di rispondere alla fisiopatologia del diabete, non sempre il trattamento con insulina basale e il regime basal-bolus si rivelano efficaci nel raggiungere il target glicemico auspicato. Nel trial *Treat to Target*, uno studio multicentrico della durata di 24 settimane, che ha coinvolto 756 pazienti randomizzati a glargine o NPH, titolate per raggiungere un valore di glicemia a digiuno < 100 mg/dL, la percentuale di pazienti che raggiungevano il target di HbA_{1c} < 7% risultava soltanto del 58%².

Altri fattori impattanti negativamente sull'utilizzo della terapia insulinica sono rappresentati dall'inadeguata titolazione, per paura della comparsa di eventi ipoglicemici e dell'impatto sul peso corporeo, nonché dalla riluttanza nei confronti di una terapia multi-iniettiva, talora percepita dai pazienti come un fallimento personale³.

Questi fattori, uniti al decorso clinico progressivo del diabete tipo 2, caratterizzato dal deterioramento della funzione beta-cellulare con conseguente peggioramento del compenso glicemico e comparsa delle complicanze della malattia, rendono necessaria l'intensificazione della terapia antidiabetica.

Analoghi del GLP-1 e terapia combinata: razionale, meccanismo d'azione e dati di letteratura

Il GLP-1 (*glucagone-like peptide 1*) è un ormone secreto dalle cellule L dell'intestino che stimola la secrezione di insulina in modo glucosio-dipendente e inibisce il rilascio di glucagone. Questo ormone induce inoltre un senso di sazietà sia rallentando lo svuotamento gastrico e riducendo in tal modo l'assunzione di cibo, sia mediante effetti diretti sul sistema ipotalamico. In studi su animali e in vitro GLP-1 ha anche mostrato la capacità di preservare la funzione beta-cellulare attraverso un'inibizione dell'apoptosi.

Gli agonisti recettoriali del GLP-1, più recenti opzioni terapeutiche nel management del diabete tipo 2, hanno dimostrato di migliorare il controllo glicemico, garantendo al contempo riduzione o mantenimento del peso corporeo, con un trascurabile rischio di ipoglicemie anche quando utilizzati in associazione a terapia insulinica basale (Tab. I).

Tali agenti terapeutici vengono iniettati per via sottocutanea una o due volte al giorno [exenatide BID (2 volte al giorno), liraglutide e lixisenatide QD (1 volta al giorno)] o 1 volta alla settimana

(exenatide LAR). In aggiunta, altri agenti a posologia settimanale sono in fase di sviluppo (albiglutide, semaglutide, dulaglutide). La terapia incretinica può certamente offrire vantaggi quando usata in associazione alla terapia insulinica basale. La complementarità d'azione dei due approcci terapeutici si correla infatti a una significativa riduzione della glicemia a digiuno e postprandiale, nonché a un basso rischio di ipoglicemie e a una prevenzione dell'incremento ponderale tipico del diabete tipo 2. Com'è noto il principale effetto dell'insulina basale è la riduzione della glicemia a digiuno, ottenuta tramite un maggiore utilizzo del glucosio nei tessuti periferici (principalmente fegato e muscolo) e inibizione dell'output epatico di glucosio. Gli agonisti del GLP-1, modulando la glicemia postprandiale con meccanismo glucosio-dipendente, presentano un profilo potenzialmente più favorevole rispetto all'aggiunta dell'insulina prandiale in associazione alla terapia insulinica basale.

Negli ultimi anni l'efficacia della combinazione tra agonisti del GLP-1 e insulina è stata ampiamente dimostrata.

Uno studio multicentrico della durata di 30 settimane su 627 pazienti trattati con metformina più glargine, in cui l'aggiunta di exenatide (10 o 20 mcg/die) è stata confrontata con l'introduzione di lispro (*treat to target*) 3 volte al giorno, ha dimostrato la non inferiorità di exenatide rispetto a lispro in termini di riduzione di HbA_{1c} , con una superiorità di exenatide in termini di glicemia a digiuno⁴.

In pazienti trattati con degludec e metformina l'aggiunta di liraglutide è risultata superiore nell'ottimizzazione del compenso glicometabolico rispetto ad aspart in singola somministrazione (HbA_{1c} -0,74% e -0,39% rispettivamente), con una percentuale significativamente maggiore di pazienti che hanno raggiunto il target di HbA_{1c} < 7,0% (49,4% vs 7,2%) e con una significativa perdita di peso rispetto al gruppo controllo⁵ (Tab. I).

Nello studio Harmony⁶ un totale di 586 pazienti in terapia con insulina basale con o senza metformina, dopo un periodo di standardizzazione a slargine, sono stati randomizzati ad albiglutide a somministrazione settimanale o a terapia con lispro ai tre pasti⁶. La riduzione dell' HbA_{1c} è risultata simile nei due gruppi con un effetto neutro sul peso nel braccio trattato con albiglutide.

Una meta-analisi di 15 studi sperimentali condotta per valutare l'effetto della combinazione di insulina basale e agonisti del GLP-1 nel trattamento del diabete, ha dimostrato l'efficacia di questa strategia terapeutica in termini di controllo glicemico, ipoglicemie e perdita di peso⁷.

I dati attualmente disponibili suggeriscono che un agonista recettoriale del GLP-1 o l'insulina prandiale possono essere indifferentemente aggiunti in pazienti in cui l'introduzione della terapia insulinica basale a una terapia ipoglicemizzante orale non sia stata sufficiente a garantire un adeguato controllo glicemico, la prima opzione rappresentando tuttavia un'ipotesi terapeutica più interessante, soprattutto in pazienti obesi o in individui non in grado di gestire la complessità di una terapia multi-iniettiva⁸.

Tabella I.

Studio (durata)	Trattamento	Cambiamento rispetto al basale (parametri al basale)			% pazienti a target (HbA _{1c} < 7%)
		HbA _{1c} (%)	FPG (mmol/L)	Peso (kg)	
Buse et al. ¹⁶ (30 settimane)	IGla + exenatide ± Met ± Pio	-1,74	-1,6	-1,8	60
	IGla + placebo ± Met ± Pio	-1,04	-1,5	+1,0	35
Riddle et al. ¹⁷ (24 settimane)	IGla + lixisenatide ± Met ± TZD	-0,5	-0,5	-1,4	56
	IGla + placebo ± Met ± TZD	-0,2	-0,3	-0,4	39
DeVries et al. ¹⁸ (26 settimane)	Met + Lira + detemir	-0,51	-2,1	-0,16	43
	Met + Lira	+0,02	-0,4	-0,95	17
Diamant et al. ⁴ (30 settimane)	IGla + exenatide + Met	-1,13	-0,46	-2,5	49,6
	IGla + Lispro + Met	-1,10	+0,18	+2,1	49,0
Mathieu et al. ⁵ (26 settimane)	IDeg + Lira + Met	-0,74	-0,14	-2,8	49,4
	IDeg + IAsp + Met	-0,39	-0,04	+0,9	7,2
Rosenstock et al. ⁶ (26 settimane)	IGla + albiglutide	-0,82	-0,99	-0,73	30
	IGla + Lispro	-0,66	-0,71	+0,81	25

HbA_{1c}: emoglobina glicata; FPG: glicemia a digiuno; IDeg: insulina Degludec; Lira: liraglutide; Met: metformina; Pio: pioglitazone; Sulf: sulfanilurea; GLP-1 A: agonista del GLP-1; IGla: insulina glargine; Lispro: insulina lispro; TZD: tiazolidindioni; IAsp: insulina aspart.

Il razionale della terapia con agonisti recettoriali del GLP-1 in combinazione con insulina basale, supportato dai risultati di studi clinici, ha portato allo sviluppo di formulazioni farmaceutiche in cui insulina basale e agonisti del GLP-1 risultano presenti in rapporto fisso nella stessa soluzione.

IDegLira (Xultophy®), approvata in Europa ma non ancora disponibile in Italia, rappresenta la prima formulazione combinata di degludec alla concentrazione di 100 U/mL e liraglutide alla concentrazione di 3,6 mg/mL.

Gli studi registrativi hanno dimostrato che la somministrazione contemporanea, nella stessa soluzione, di liraglutide non altera la farmacocinetica dell'insulina degludec. La somministrazione del farmaco avviene per "dose steps", dove ogni "step" è costituito da 1 U di degludec e 0,036 mg di liraglutide, fino a un massimo di 50 unità di degludec e 1,8 mg di liraglutide.

L'efficacia e la sicurezza di IDegLira sono stati testati nei trial clinici denominati DUAL, i cui risultati sono mostrati nel dettaglio nella Tabella II. Nel primo degli studi (DUAL I) ⁹ la terapia con IDegLira in pazienti naïve all'insulina già in trattamento con metformina ± pioglitazone dopo un periodo di trattamento di 26 settimane ha dimostrato la non inferiorità rispetto alla terapia con degludec e con liraglutide da soli (riduzione di HbA_{1c} 1,9, 1,4, e 1,3 punti percentuali rispettivamente con IDegLira, degludec e liraglutide), con una riduzione del tasso di ipoglicemie rispetto alla terapia con insulina degludec, ma prevedibilmente superiore rispetto alla terapia con liraglutide, dove il tasso di ipoglicemie risultava pressoché nullo. Tale risultato, confermato anche nell'estensione dello studio (DUAL I Est) ¹⁰, veniva ottenuto con una perdita di peso di circa 0,5 kg, rispetto a un

incremento di circa 1,9 kg osservato nel gruppo in trattamento con degludec e un decremento di 3 kg nel gruppo liraglutide. La proporzione di pazienti che raggiungeva una HbA_{1c} inferiore al 7% era dell'80% nei soggetti trattati con IDegLira, risultando significativamente superiore al 65% che raggiungeva il target nel braccio degludec e al 60% che raggiungeva il target nel braccio liraglutide.

Nello studio DUAL II ¹¹ IDegLira è stata studiata in soggetti con diabete mellito tipo 2 non adeguatamente compensato (HbA_{1c} tra 7,5 e 10%) già in terapia con metformina e insulina basale ± sulfaniluree o glinidi. I soggetti arruolati, in cui la terapia anti-diabetica di base veniva sospesa con eccezione della metformina, venivano randomizzati a ricevere degludec (titolata fino a un massimo di 50 U al giorno) o IDegLira. La riduzione dei valori della HbA_{1c} dopo 26 settimane risultava doppia nei soggetti trattati con IDegLira (-1,9% vs 0,9% con degludec) e il numero di soggetti che raggiungeva il target di HbA_{1c} < 7% era quasi triplo con un numero di ipoglicemie inferiore. Inoltre, mentre nei soggetti randomizzati a degludec non si osservava alcun cambiamento di peso, i soggetti randomizzati a IDegLira perdevano in media 2,7 kg.

Nello studio DUAL III ¹² pazienti con inadeguato controllo glicemico in trattamento con analoghi del GLP-1 al dosaggio massimo (liraglutide QD o exenatide BID) sono stati randomizzati in aperto a ricevere IDegLira o proseguire l'analogo del GLP-1 già praticato in aggiunta alla terapia di background con metformina ± sulfaniluree ± pioglitazone. Nel braccio trattato con IDegLira si registrava una maggiore e significativa riduzione dei valori di glicata con il 75% dei pazienti che raggiungevano un target inferiore al 7%, rispetto ai soggetti che rimanevano in terapia con

Tabella II.

Studio (durata)	Trattamento	Cambiamento rispetto al basale (parametri al basale)			% pazienti a target (HbA _{1c} < 7%)
		HbA _{1c} (%)	FPG (mmol/L)	Peso (kg)	
Pazienti naive all'insulina					
DUAL-I ⁹ (26 settimane)	IDegLira + Met ± Pio	-1,9 [8,3] ^{*** α}	-65,2 [165,8] ^α	-0,5 [87,2] ^{***}	81 ^{*** α}
	IDeg + Met ± Pio	-1,4 [8,3]	-65 [169,4]	1,6 [87,4]	65
	Lira + Met ± Pio	-1,3 [8,3]	-31,5 [162,2]	-3,0 [87,4] ^β	60
DUAL-I extension ¹⁰ (52 settimane)	IDegLira + Met ± Pio	-1,8 [8,3] ^{*** α}	-62,2 [165,8] ^α	-0,4 [87,2] ^{***}	78 ^{*** α}
	IDeg + Met ± Pio	-1,4 [8,3]	-61,1 [169,4]	2,3 [87,4]	63
	Lira + Met ± Pio	-1,2 [8,3]	-30,1 [162,2]	-3,0 [87,4] ^β	57
DUAL-III ¹² (26 settimane)	IDegLira + Met ± Pio ± Sulf	-1,3 [7,8] [#]	-53,7 [162,2] [#]	2,0 [95,6]	75 [#]
	GLP-1 A + Met ± Pio ± Sulf	-0,3 [7,7]	-10,8 [169,4]	-0,8 [95,5] ^{**}	36
DUAL-IV ¹³ (26 settimane)	IDegLira + Sulf ± Met	-1,5 [7,9] ^δ	-46,9 [164] ^δ	0,5 [87,2]	79 ^δ
	PL + Sulf ± Met	-0,5 [7,9]	-5,6 [164]	-1,0 [89,3] ^{**}	29
LixiLan ¹⁵ (24 settimane)	LixiLan + Met	-1,82 [8,06] ^ζ	N.A.	-1,2 [90,3] ^ε	84
	IGla + Met	-1,64 [8,01]		0,4 [91,7]	78
Pazienti già in terapia insulinica					
DUAL-II ¹¹ (26 settimane)	IDegLira + Met	-1,9 [8,7] ^{***}	-62,3 [174,8] [*]	-2,7 [95,4] ^{***}	60 ^{***}
	IDeg + Met	-0,9 [8,8]	-46,5 [173]	-0 [93,5]	23
DUAL-V ¹⁴ (26 settimane)	IDegLira + Met	-1,8 [8,4] ^φ	-51 [160,4]	-1,4 [88,3] ^φ	72 ^φ
	IGla + Met	-1,1 [8,2]	-50 [160,4]	1,8 [87,3]	47

HbA_{1c}: emoglobina glicata; FPG: glicemia a digiuno; IDeg: insulina Degludec; Lira: liraglutide; Met: metformina; Pio: pioglitazone; Sulf: sulfanilurea; GLP-1 A: agonista del recettore del GLP-1; PL: placebo; IGla: insulina glargine; LixiLan: combinazione fissa di lixisenatide e insulina glargine; N.A.: dato non disponibile.

* p < 0,01; ** p < 0,001; *** p < 0,0001 vs IDeg; α p < 0,0001 vs Lira; β p < 0,0001 vs IDegLira; # p < 0,001 vs GLP-1 A; δ p < 0,001 vs PL; φ p < 0,001 vs IGla; ζ p < 0,1 vs IGla; ε p < 0,0001 vs IGla.

agonista recettoriale del GLP-1. Rispetto a questi ultimi, come atteso, si evidenziava un incremento ponderale e un incremento di ipoglicemie, seppur modesto.

Nello studio in doppio cieco DUAL IV¹³ pazienti con inadeguato controllo metabolico in terapia ipoglicemizante con sulfanilurea ± metformina sono stati randomizzati a ricevere IDegLira o placebo. A 26 settimane l'aggiunta di IDegLira ha determinato rispetto al placebo una significativa efficacia in termini di riduzione dell'emoglobina glicata, del FPG (glicemia plasmatica a digiuno) e nella proporzione di pazienti che raggiungevano una HbA_{1c} target < 7% e ≤ 6,5%. Alla fine dello studio la dose media di IDegLira era di 28 (degludec 28 U/liraglutide 1 mg).

Infine nello studio DUAL V¹⁴ pazienti con inadeguato controllo glicemico in trattamento insulinico con glargine sono stati randomizzati in aperto a ricevere IDegLira o proseguire glargine in aggiunta alla terapia di background con metformina. Nei soggetti trattati con IDegLira dopo 26 settimane veniva osservata una maggiore riduzione dei valori della HbA_{1c} e del peso corporeo in presenza di un'inferiore dose insulinica totale. Risultava inoltre maggiore la proporzione di pazienti che raggiungeva un target inferiore al 7% in assenza di ipoglicemie.

Un altro esempio di terapia fissa di combinazione tra un'insulina basale e un analogo del GLP-1 tutt'ora in fase di studio è rappresentato da LixiLan, dove glargine (2 U) e lixisenatide (1 ug) sono presenti in un'unica forma farmaceutica¹⁵.

Conclusioni

Un'ottimale gestione del diabete tipo 2 deve mirare al raggiungimento dei target glicemici, minimizzando gli effetti indesiderati propri della maggior parte delle terapie antidiabetiche attualmente disponibili. Alcune di queste come la terapia insulinica e le sulfaniluree comportano inevitabilmente un rischio incrementato di ipoglicemie, con ripercussione sul rischio cardiovascolare dei pazienti. La terapia insulinica, così come la terapia con tiazolidinedioni, d'altro canto, sono associate a un progressivo incremento ponderale, la cui comparsa si contrappone inevitabilmente agli obiettivi di una terapia antidiabetica che miri a migliorare la condizione metabolica dei pazienti affetti da tale patologia.

La terapia di associazione tra agonisti recettoriali del GLP-1 e terapia insulinica basale, oltre a possedere un razionale fisiolo-

patologico indubbio, ha mostrato dei dati convincenti negli studi finora effettuati ed è entrata già a oggi a far parte delle possibilità terapeutiche del diabete tipo 2. La possibilità di associare in un'unica formulazione tali terapie può fornire un valido ausilio, minimizzando l'impatto della difficoltà di una terapia iniettiva. Benché ulteriori studi siano necessari per stabilire se l'associazione di tali terapie possa fornire una soluzione a lungo termine nella strategia di trattamento del diabete tipo 2, nonché per stabilire la tempistica di inserimento di tali soluzioni terapeutiche, le evidenze finora disponibili supportano l'utilizzo dei GLP-1 agonisti in associazione alla terapia insulinica basale. Gli studi DUAL in cui si è utilizzato IDegLira ne sono una conferma di efficacia e di sicurezza.

La pubblicazione di questo articolo ha ricevuto assistenza editoriale e redazionale da Airon Communication srl e un supporto non condizionato di Novo Nordisk.

Bibliografia

- 1 Wisham CH. *New perspectives in type 2 diabetes, cardiovascular risk, and treatment goals*. Postgrad Med 2010;122:52-60.
- 2 Riddle MC1, Rosenstock J, Gerich J. *The treat-to-target trial: randomized addition of glargine or human NPH insulin to oral therapy of type 2 diabetic patients*. Insulin Glargine 4002 Study Investigators. Diabetes Care 2003;26:3080-6.
- 3 Nicolucci A, Kovacs Burns K, Holt RI, et al. *Diabetes Attitudes, Wishes and Needs second study (DAWN2™): cross-national benchmarking of diabetes-related psychosocial outcomes for people with diabetes*.; DAWN2 Study Group. Diabet Med 2013;30:767-77.
- 4 Diamanti M, Nauck MA, Shaginian R, et al. *Glucagon like peptide-1 receptor agonist or bolus insulin with optimized basal insulin in diabetes*. Diabetes Care 2014, published online July 10 DOI: 10.2337/dcl4-0876
- 5 Mathieu C1, Rodbard HW, Cariou B, et al.; BEGIN: VICTOZA ADD-ON (NN1250-3948) studygroup. *A comparison of adding liraglutide versus a single daily dose of insulin aspart to insulin degludec in subjects with type 2 diabetes*. Diabetes Obes Metab 2014;16:636-44.
- 6 Rosenstock J, Fonseca VA, Gross JL, et al. *Advancing basal insulin replacement in type 2 diabetes inadequately controlled with insulin glargine plus oral agents: a comparison of adding albiglutide, a weekly GLP-1 receptor agonist, versus thrice-daily prandial insulin lispro*. Diabetes Care 2014;37:2317-25.
- 7 Conrad Eng, Caroline K Kramer, Bernard Zinman, et al. *Glucagon-like peptide-1 receptor agonist and basal insulin combination treatment for the management of type 2 diabetes: a systematic review and metaanalysis*. Lancet 2014;384:2228-34.
- 8 Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, et al. *Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2015: A Patient-Centered Approach: Update to a Position Statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes*. Diabetes Care 2015;38:140-9.
- 9 Gough SC, Bode B, Woo V, et al. *Efficacy and safety of a fixed ratio combination of insulin degludec and liraglutide (IDegLira) compared with its components given alone: results of a phase 3, open-label, randomised, 26-week, treat-to-target trial in insulin-naïve patients with type 2 diabetes*. Lancet Diabetes Endocrinol 2014;2:885-93.
- 10 Gough SC, Bode B, Woo VC, et al. *One-year efficacy and safety of a fixed combination of insulin degludec and liraglutide in patients with type 2 diabetes: results of a 26-week extension to a 26-week main trial*. Diabetes Obes Metab 2015;17:965-73.
- 11 Buse JB, Vilsboll T, Thurman J, et al. *Contribution of liraglutide in the fixed-ratio combination of insulin degludec and liraglutide (IDegLira)*. Diabetes Care 2014;37:2926-33.
- 12 Linjawi S, Bode B, Chaykin LB, et al. *Efficacy and safety of IDegLira (combination of insulin degludec? liraglutide), in insulin-naïve patients with T2D uncontrolled on GLP-1 receptor agonist (GLP-1RA) therapy [abstract no. 1002-P plus poster]*. In: American Diabetes Association 75th Scientific Sessions 2015.
- 13 Rodbard HW, Bode B, Harris SB, et al. *IDegLira in insulin-naïve patients with type 2 diabetes (T2D) inadequately controlled on sulfonylureas (SU) alone or in combination with metformin: the DUAL IV study [abstract no. 1003-P plus poster]*. In: American Diabetes Association 75th Scientific Sessions 2015.
- 14 Buse J, Pérez Manghi FC, García-Hernández PA, et al. *Insulin degludec/liraglutide (IDegLira) is superior to insulin glargine (IG) in A1c reduction, risk of hypoglycemia, and weight change: DUAL V study [abstract no. 166-OR]*. In: American Diabetes Association 75th Scientific Sessions 2015.
- 15 Rosenstock J, Silvestre L, Souhami E, et al. *Benefits of a fixed-ratio formulation of once-daily insulin glargine/lixisenatide (LixiLan) vs glargine in type 2 diabetes (T2DM) inadequately controlled on metformin*. Diabetes 2014; 63(Suppl. 1):A87-8.
- 16 Buse JB, Bergenstal RM, Glass LC, et al. *Use of twice-daily exenatide in Basal insulin-treated patients with type 2 diabetes: a randomized, controlled trial*. Ann Intern Med 2011;154:103-12.
- 17 Riddle MC, Forst T, Aronson R, et al. *Adding once-daily lixisenatide for type 2 diabetes inadequately controlled with newly initiated and continuously titrated basal insulin glargine: a 24-week, randomized, placebo-controlled study (GetGoal-Duo 1)*. Diabetes Care 2013;36:2497-503.
- 18 DeVries JH *Sequential intensification of metformin treatment in type 2 diabetes with liraglutide followed by randomized addition of basal insulin prompted by A1C targets*. Diabetes Care 2012;35:1446-54.

Risposte ai precedenti questionari 2015, vol. 15, n. 4

Oltre la striscia: il punto attuale sui nuovi metodi per il monitoraggio glicemico • F. Romeo

1) Il “lag time” è:

- Il tempo necessario per raggiungere l'equilibrio fra i valori di glucosio plasmatico e cellulare
- Il tempo necessario per raggiungere l'equilibrio fra i valori di glucosio plasmatico e interstiziale
- Il tempo necessario per raggiungere l'equilibrio fra i valori di glucosio interstiziale e cellulare
- Nessuna delle risposte precedenti

2) Il sistema CGM di almeno quante calibrazioni/die necessita?

- Nessuna
- Una
- Tre
- Sei

3) Il sistema CGM si è dimostrato superiore rispetto al SMBG, in termine di riduzione di HbA_{1c} e di eventi ipoglicemici, in quali categorie di pazienti?

- Solo nei pazienti in cui era associato a microinfusore
- Solo nei pazienti in terapia insulinica multiiniettiva
- In entrambe le categorie di pazienti
- In nessuna delle due categorie di pazienti

4) Nei pazienti con monitoraggio flash della glicemia con che frequenza temporale va sostituito il sensore?

- Sette giorni
- Quattordici giorni
- Ventuno giorni
- Ventotto giorni