



SIMG
SOCIETÀ ITALIANA DI
MEDICINA GENERALE
E DELLE CURE PRIMARIE

Volume **sedici** Numero **due** 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

Antonio Ceriello, Gerardo Medea

Comitato di Redazione

Umberto Alecci, Maurizio di Mauro,
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 - Giugno 2016.
Rivista stampata su carta TCF (Total Chlorine Free) e verniciata idro.
Registrazione presso il Tribunale di Pisa n. 15 del 31-7-2001.
Periodico trimestrale. 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 management del diabete nelle nuove forme organizzative della Medicina Generale:

AFT e UCCP

G.C. Monti 41

POSITION PAPER SIMG-FADOI-AMD

sull'utilizzo di ASA a basse dosi in prevenzione cardiovascolare

O. Brignoli, A. Cimino, C. Cricelli, A. Fontanella, G. Medea,

D. Parretti, M. Ragonese, M. Silingardi 45

SEZIONE DI FORMAZIONE PER L'AUTOVALUTAZIONE

aggiornamento

Gli SGLT2 inibitori nella pratica clinica

G. Stagno, M. Passamonti 54

governo clinico

Grasso viscerale, testosterone e rischio cardiovascolare

R.A. Condorelli, S. La Vignera, L. Mongioi, M. di Mauro, A.E. Calogero 61

pratica professionale

Farmaci antidiabetici e rischio cardiovascolare: ancora ombre?

F. Squadrito 67

CASO CLINICO

Ipogonadismo: una malattia metabolica

L.M. Mongioi, R.A. Condorelli, S. La Vignera, A.E. Calogero, M. di Mauro 71

REPORT CONGRESSI E CONVEGNI

Congresso Regionale SIMG

U. Alecci 74

PAGINA PAZIENTE

Attività fisica e diabete

M. di Mauro 75

TUTTO DIABETE

Una sfida terapeutica risolta grazie a dapaglifozin

M. Gandolfo 78

Azione sinergica di incretine e gliflozine: una strategia vincente?

M. Monami 79

Per i pazienti in trattamento con le glinidi/sulfaniluree,

quale ipoglicemizzante per lo switch terapeutico?

G. Memoli 80

Trattamento con exenatide LAR e marcatori di rischio cardiovascolare: un caso clinico

S. Vecchiarelli 85

Dapagliflozin: innovazione ed efficacia terapeutica. Caso clinico

F. d'Angelo 88

Ruolo di dapagliflozin nella gestione del paziente con diabete mellito tipo 2

R. Candido, M.A. Pellegrini, G. Felace, P. Li Volsi, R. Assaloni, C. Vinci 90

SEZIONE DI AUTOVALUTAZIONE

Risposte ai precedenti questionari, 2016, vol. 16, n. 1 96

MEDIA

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

www.diabete-rivistamedia.it



SIMG

SOCIETÀ ITALIANA DI
MEDICINA GENERALE
E DELLE CURE PRIMARIE



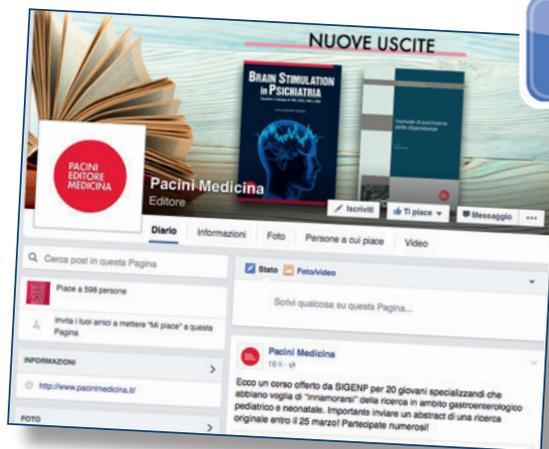
**Videogallery
Documenti ufficiali
Report Convegni**



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 management del diabete nelle nuove forme organizzative della Medicina Generale: AFT e UCCP

Giorgio Carlo Monti

Medico di Medicina Generale, SIMG

Parole chiave

Aggregazioni Funzionali Territoriali (AFT)
Unità Complessa di Cure primarie (UCCP)
Diabete

Premessa

Col definitivo licenziamento, da parte delle Regioni, del documento integrativo dell'atto d'indirizzo per la medicina convenzionata del 2014, riprende l'iter legislativo per il rinnovo dell'accordo collettivo nazionale dei medici di medicina generale (MMG) e della pediatria di libera scelta.

La *rivoluzione* delle cure primarie prevede, come recita il documento stesso, "... la revisione e riorganizzazione dei processi assistenziali e di accesso alle prestazioni mediante il coordinamento dell'attività dei medici convenzionati e degli altri professionisti sanitari, anche con il supporto e lo sviluppo di strumenti informatici e telematici, salvaguardando la diffusione capillare degli studi medici e il rapporto di fiducia medico-paziente in un contesto nel quale devono essere assicurati gli obiettivi di salute definiti dalla regione in coerenza con gli indicatori epidemiologici delle Asl".

Perno del sistema sono le Aggregazioni Funzionali Territoriali (AFT). È il modello organizzativo territoriale mono-professionale in ambito distrettuale, articolato su un bacino di utenza massima di 30mila abitanti, attraverso il quale i medici del ruolo unico di cure primarie (attualmente assistenza primaria e continuità assistenziale) e i pediatri di libera scelta che vi partecipano garantiscono l'assistenza territoriale.

Con l'istituzione delle AFT si superano e sostituiscono le diverse tipologie di forme associative e le altre tipologie di aggregazioni funzionali e/o strutturali realizzate nelle varie Regioni.

I medici confluiti nel ruolo unico delle cure primarie potranno svolgere sia attività professionale di tipo fiduciario tradizionale, sia attività su base oraria. L'impegno è "h16": le AFT dei medici di cure primarie e dei pediatri di libera scelta assicurano l'apertura degli studi dalle 8 alle 20 dei giorni feriali, dal lunedì al venerdì. Mentre i medici di cure primarie a rapporto orario (ex continuità assistenziale, saranno presenti tutti i giorni dalle 20 alle 24 e di sabato e festivi dalle 8 alle 20).

Recita ancora il documento: "Nella AFT si realizza il raccordo dell'attività dei medici convenzionati per garantire l'estensione oraria dell'attività di cura, costituire riferimento funzionale per specifici percorsi per pazienti con patologia cronica o inseriti in programmi di assistenza domiciliare, nonché per promuovere e sviluppare la medicina d'iniziativa. Per promuovere e agevolare questo percorso è indispensabile che i medici aggregati in AFT, collegati tra di loro e con la rete informatica aziendale e regionale, condividano finalità e modalità operative necessarie per la realizzazione del modello assistenziale delineato dalla legge 189/2012, coerentemente con la programmazione regionale ...".

L'adesione (obbligatoria) all'AFT comporterà profondi cambiamenti per

Indirizzo per la corrispondenza

GIORGIO CARLO MONTI
giomonti54@vodafone.it

ogni medico, che pur continuando a operare autonomamente nel proprio studio dovrà:

- operare in integrazione con gli altri medici dell'AFT e perseguire con i colleghi obiettivi di assistenza sanitaria;
- adeguare la propria organizzazione assistenziale finalizzandola agli obiettivi della AFT;
- rivedere e modulare il proprio impegno professionale, anche in termini di orario, in funzione degli obiettivi assegnati.

La responsabilità organizzativa di ogni AFT è affidata dall'Azienda Sanitaria di riferimento a "... un referente (Coordinatore di AFT), scelto tra i medici convenzionati in essa operanti tra quelli disponibili a svolgere tale funzione e che abbiano maturato esperienza professionale nell'ambito dell'assistenza territoriale, dell'organizzazione e della gestione dei processi di cura. Il referente assicura il coordinamento organizzativo e l'integrazione professionale dei medici della AFT, con particolare riferimento al governo clinico e ai processi assistenziali, raccordandosi con il distretto territorialmente competente".

Il processo di revisione e aggiornamento degli accordi collettivi nazionali vigenti deve avvenire senza alcun onere a carico della finanza pubblica. Le risorse precedentemente destinate dagli accordi precedenti alla remunerazione dei fattori produttivi (associazionismo, collaboratore di studio, infermiere, funzione informativo-informatica) costituiscono un "fondo di AFT". Tale fondo viene erogato assicurando prioritariamente ai medici, che attualmente percepiscono le predette indennità, il mantenimento del trattamento economico in funzione dello standard assistenziale già garantito.

Il "fondo di AFT" conterrà anche la dotazione di risorse che si libereranno in forza della cessazione degli incarichi, ovvero della variazione dello standard erogativo e organizzativo. Tali risorse saranno finalizzate, in misura prioritaria, alla perequazione del trattamento economico dei medici di scelta operanti nella medesima AFT; la restante parte sarà utilizzata dall'Azienda per realizzare condizioni di omogeneità del trattamento economico dei medici iscritti negli elenchi di scelta operanti nelle altre AFT del territorio.

Nell'ambito della revisione del trattamento economico dei medici di cure primarie e dei pediatri di libera scelta, la quota capitaria per assistito e la quota oraria restano definite dall'ACN. La quota variabile va regolamentata all'interno dei nuovi accordi integrativi regionali per la remunerazione degli obiettivi individuati a livello regionale, garantendo l'invarianza delle risorse finanziarie già disponibili.

L'Unità Complessa di Cure Primarie (UCCP) è la struttura organizzativa di riferimento delle AFT distrettuali a integrazione multidisciplinare e interprofessionale, caratterizzata da una sede di riferimento ed eventuali altre sedi dislocate nel territorio. L'UCCP garantisce l'erogazione, in coerenza con la programmazione regionale, delle prestazioni assistenziali tramite il coordinamento e l'integrazione dei medici, dell'assistenza infermieristica, osteotrica, tecnica, riabilitativa e assicura l'accesso per l'assistenza

sociale e i servizi della prevenzione e del sociale a rilevanza sanitaria.

I modelli di UCCP, pur differenziati e di diversa complessità, in ragione delle caratteristiche territoriali e demografiche, dovranno configurarsi quali strutture polivalenti e polifunzionali.

Nell'ambito dell'attività dell'UCCP, i medici devono impegnarsi, in particolare, nello svolgimento dei seguenti compiti:

1. assicurare l'accesso degli assistiti ai servizi della UCCP in integrazione con il team multi-professionale, anche al fine di ridurre l'uso improprio del Pronto Soccorso;
2. garantire un'effettiva presa in carico dell'assistito, in particolare dei pazienti cronici con bisogni assistenziali complessi. A tal fine e con riferimento specifico a questa tipologia di pazienti va perseguita l'integrazione con gli altri servizi sanitari di secondo e terzo livello;
3. contribuire all'integrazione fra assistenza sanitaria e assistenza sociale, a partire dall'assistenza domiciliare e residenziale in sinergia con i diversi soggetti istituzionali e con i poli della rete di assistenza.

La Medicina Generale nelle AFT

Le regole del gioco alle quali la Medicina Generale era abituata in questi anni sono radicalmente cambiate. L'aziendalizzazione del sistema sanitario, l'introduzione di un mercato in sanità, la concorrenza pubblico-privato, le risorse limitate, hanno responsabilizzato il medico quale induttore di spesa e lo hanno portato a porre la necessaria attenzione agli aspetti economico-finanziari, ai costi benefici, all'efficacia e all'efficienza.

Inizialmente l'atteggiamento dei MMG è stato di chi crede ancora nel "plus ça change, plus c'est la même chose" cioè, come spesso accade, più si cambia e più le cose restano come sono. I cambiamenti introdotti, spesso imposti al sistema, sono apparsi poco familiari, né comprensibili ai più, e hanno portato a negare l'evidenza del problema, perché ancora oggi si è troppo legati all'immobilità, all'abitudine al garantismo e all'autoprotezione. Oggi l'atto medico è diventato un processo complesso condizionato dai cambiamenti epidemiologici in vigore, dall'invecchiamento della popolazione, dall'aumento della cronicità, della fragilità e della non autosufficienza.

In questo contesto il MMG constata quotidianamente di non essere solo "l'agente della domanda", colui cioè che traduce per conto del paziente il bisogno di quest'ultimo in domanda sanitaria, ma di svolgere una complessa attività di care manager nel coordinare l'assistenza al malato clinicamente complesso e fragile. Ciò comporta che egli sappia prendere quotidianamente decisioni clinico-professionali sempre più difficili con spesso pochi riferimenti scientifici, per stabilire qual è in quel momento e per quel paziente l'atto e/o il processo sanitario più idoneo ed efficace.

Questo ripensamento della Medicina Generale per governare il territorio ottimizzando le prestazioni, contenere i costi, migliorare la qualità e potenziare l'offerta dei servizi comporta

un profondo reengineering della Medicina Generale e, in questo contesto, l'istituzione delle AFT e delle UCCP rappresenta un'importante opportunità organizzativa.

Adattarsi alle trasformazioni in atto impone:

- lo sviluppo di nuove capacità gestionali oltre che professionali;
- l'organizzazione del lavoro per obiettivi e per progetti, piuttosto che per funzioni;
- l'abituarsi al lavoro di gruppo (*teamwork*);
- un'attenta analisi della propria realtà professionale (*practice activity analysis*);
- l'adeguare il proprio comportamento professionale a standard stabiliti;
- accettare il fatto di esse misurati e retribuiti sulla base del risultato conseguito;
- condividere le proprie risorse umane e tecnologiche;
- saper sviluppare attività imprenditoriali.

Management by Objectives & Management by Performance

Il successo e la funzionalità delle forme complesse in via di attuazione dipenderà soprattutto dalla capacità che avranno gli attori coinvolti (medici e coordinatore di AFT e UCCP) di operare secondo le logiche del *Management by Objectives* (MBO).

Il MBO è un processo attraverso il quale le risorse umane di un'organizzazione stabiliscono congiuntamente obiettivi comuni, definiscono le loro singole responsabilità e, con riferimento ai risultati da raggiungere, i criteri di misurazione delle performance singole e di gruppo (AFT) e alla determinazione del premio (retribuzione) a esse collegato.

La gestione per obiettivi consente quindi di definire, formalizzare e controllare gli obiettivi e i parametri di risultato per le unità organizzative e i loro responsabili e di realizzare la valutazione delle prestazioni individuali.

Un sistema premiante siffatto può spingere i medici o a non partecipare al conseguimento degli obiettivi o a concentrare le proprie energie principalmente sul raggiungimento degli obiettivi individuali, trascurando la normale attività e di fatto condizionare il raggiungimento degli obiettivi organizzativi (di AFT).

Il *Management by Performance* è uno strumento che consente la misurazione dei risultati individuali attraverso l'allineamento di questi ultimi con la strategia aziendale; si realizza individuando misure di performance coerenti con gli obiettivi strategici prefissati e valutando unitariamente:

- gli obiettivi assegnati (e quindi risultati attesi), rispetto a risultati raggiunti (o attività realizzate);
- i comportamenti organizzativi dimostrati, rispetto a comportamenti organizzativi richiesti;
- le conoscenze tecnico-professionali sviluppate o espresse, rispetto alle conoscenze richieste.

Nel percorso di raggiungimento degli obiettivi un ruolo fondamentale è rappresentato dal coordinatore di AFT o UCCP che dovrà:

- definire e concordare le azioni di sviluppo;
- controllare gli andamenti e le attività;
- analizzare gli scostamenti dai livelli standard previsti;
- individuare le cause più probabili di tali scostamenti;
- comunicare i risultati delle attività;
- decidere le azioni correttive e le aree di miglioramento.

Mentre sul piano gestionale lo scopo della fase di monitoraggio è controllare l'andamento dei risultati rispetto alle attese, analizzare i problemi/scostamenti e attuare le azioni correttive, sul piano motivazionale l'obiettivo è dare supporto al medico per superare eventuali difficoltà incontrate nella realizzazione degli obiettivi, ma anche mantenere elevato il livello di impegno e di fiducia e potenziare le sue aree di miglioramento.

La gestione del diabete nelle AFT

Le criticità nella gestione territoriale delle malattie croniche e in particolare del diabete sono a tutti evidenti: inappropriata delle prestazioni, scarsa aderenza alla terapia, duplicazione d'interventi, ricoveri inappropriati e/o evitabili, difficoltà d'accesso ai servizi da parte dei diabetici, carico di lavoro per i Centri diabetologici sproporzionato e improprio con appiattimento delle prestazioni, demotivazione e perdita di professionalità da parte dei MMG. I progetti di disease management, proposti come soluzione al problema, spesso sono solo stati un esercizio teorico mai concretizzatosi per innumerevoli cause che non è il caso di elencare. Le nuove aggregazioni possono costituire lo strumento organizzativo adatto ad affrontare le criticità sopracitate. Prendersi cura del paziente diabetico con un'organizzazione alle spalle consentirà di mantenere uno standard di cura minimo condiviso e garantito da tutti i medici delle AFT e implementare cure complesse, attraverso il supporto del gruppo e dei servizi messi a disposizione dalle UCCP.

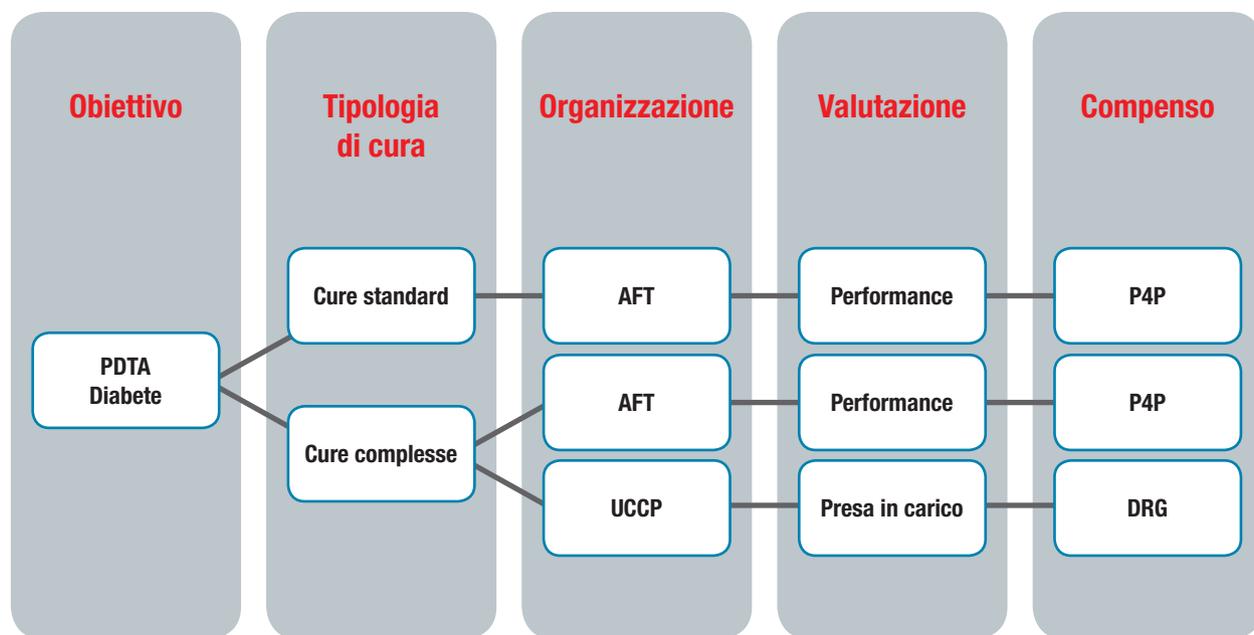
Cure standard (*Standard care*)

- La cura che ogni paziente dovrebbe ricevere *evidence e practice based* in condizioni ottimali di erogazione. Erogata da tutti i componenti dell'AFT.

Cure complesse (*Comprehensive care*)

- Cure evidence based + cure avanzate (tecnologia, servizi, terapie di gruppo, ADI, case manager, ecc.). Vengono erogate dalle AFT grazie al supporto di strutture e risorse umane dedicate (ex medicina di gruppo, Case della Salute, ex UTAP, ora UCCP).

L'erogazione di tali livelli di cura rappresenta l'obiettivo che ogni forma organizzata dovrebbe porsi, concordando con le istituzioni le modalità attuative, le regole di valutazione delle performance, le tipologie di attribuzione del compenso a risultato raggiunto (Fig. 1).

**Figura 1.**

Disease management del diabete mellito.

I punti di forza di questo nuovo sistema organizzativo sono:

1. il mantenimento di un modello assistenziale che garantisce la pluralità e la capillarità dei punti d'erogazione delle prestazioni;
2. la possibilità per il cittadino di ricevere una prestazione sanitaria efficace, misurata e standardizzata;
3. una presa in carico del paziente diabetico coordinata e uniforme;
4. una maggior appropriatezza delle prestazioni;
5. maggior aderenza terapeutica e ai controlli di follow-up;
6. una ottimizzazione delle risorse umane e tecnologiche condivise dai medici;
7. l'erogazione di prestazioni e servizi complessi (ABI, piede diabetico, terapia di gruppo, ecc.).

I punti di debolezza sono:

1. assenza di cultura organizzativa;
2. impreparazione dei medici a operare in team, condividendo obiettivi e risorse;
3. scarsa propensione dei medici a uniformarsi a standard di cura, accettare di essere misurati e giudicati sulla base delle performance effettuate;

4. la qualità dei dati non uniformi e qualitativamente accettabili forniti dai medici;
5. l'assenza di investimenti economici, indispensabili per una riorganizzazione efficiente del sistema;
6. la scarsa disponibilità di risorse umane (infermieri, ecc.);
7. la scarsa propensione dei medici a investire sulla professione.

Il medico in questa confusa fase di evoluzione del sistema sanitario è giustamente preoccupato per il venir meno di una realtà sanitaria garantista, per l'incerto futuro del SSN e perché quotidianamente minacciato nella sua autonomia professionale e clinica. Di fronte alla crisi, all'incertezza, al cambiamento occorre imparare a "gestire la professione", perché oggi è indispensabile che ogni organizzazione, impresa, società di servizi, ecc., ma anche e soprattutto ogni singolo medico, si adatti a un ambiente la cui caratteristica principale è l'instabilità.

In questo contesto il management moderno che è: l'esercizio di un giudizio, di un atteggiamento, la disponibilità a rischiare per trovare la soluzione ai problemi, a essere previdenti, a imparare dagli errori, almeno tanto quanto l'acquisizione di teorie, concetti o capacità, consentirà alle nuove forme organizzate di essere realmente operative. In caso contrario l'AFT sarà solo un'organizzazione virtuale: l'ennesima occasione perduta.

Position Paper SIMG-FADOI-AMD sull'utilizzo di ASA a basse dosi in prevenzione cardiovascolare

Gruppo di lavoro

Ovidio Brignoli (SIMG), Antonino Cimino (AMD), Claudio Cricelli (SIMG), Andrea Fontanella (FADOI), Gerardo Medea (SIMG), Damiano Parretti (SIMG), Mauro Ragonese (AMD), Mauro Silingardi (FADOI)



L'utilizzo di acido acetilsalicilico (ASA) per la prevenzione degli eventi cardiovascolari (CV) è sostenuto da un consensus universale nei soggetti in prevenzione secondaria e, al tempo stesso, si stanno delineando crescenti spazi di utilizzo in alcune categorie di soggetti in prevenzione primaria.

La centralità e l'importanza di questa terapia, sia nei soggetti con malattia CV sia in quelli sani ma con presenza di fattori di rischio e/o danni d'organo, hanno indotto tre importanti società scientifiche, la Società Italiana di Medicina Generale e delle Cure Primarie (SIMG), la Federazione delle Associazioni dei Dirigenti Ospedalieri Internisti (FADOI) e l'Associazione Medici Diabetologi (AMD), a produrre un documento condiviso sull'appropriatezza prescrittiva di ASA, al fine di ottimizzarne l'utilizzo attraverso l'identificazione di tutti i pazienti con le indicazioni al trattamento, e di migliorare l'aderenza e la persistenza terapeutica che rappresenta ancora oggi una rilevante criticità responsabile di numerosi eventi CV evitabili.

ASA in prevenzione CV secondaria

A meno di controindicazioni specifiche o di intolleranza, esistono incontrovertibili evidenze sull'utilizzo di ASA in prevenzione CV secondaria.

La terapia con ASA riduce di circa un quarto il rischio di eventi CV maggiori nei pazienti ad alto rischio CV¹. L'importanza della terapia è ribadita dalla dimostrazione che la sospensione di ASA nei pazienti con

infarto miocardico comporta un aumento degli eventi CV maggiori (RR 1,43; 95% IC 1,12-1,84)². Le indicazioni riportate nella scheda tecnica del farmaco sono inserite nella Tabella I.

TABELLA I.
ASA in prevenzione CV secondaria.

Indicazioni
Prevenzione degli eventi atero-trombotici maggiori: <ul style="list-style-type: none">• dopo infarto del miocardio• dopo ictus cerebrale o attacchi ischemici transitori (TIA)• in pazienti con angina pectoris instabile• in pazienti con angina pectoris stabile cronica
Prevenzione della riocclusione dei by-pass aorto-coronari e nell'angioplastica coronarica percutanea transluminale (PTCA)
Prevenzione degli eventi CV nei pazienti con malattia ateromica conclamata*, nella sindrome di Kawasaki, nei pazienti in emodialisi e nella prevenzione della trombosi durante circolazione extracorporea

* Placche emodinamicamente significative.

Esistono problemi di sotto utilizzo e di scarsa aderenza/persistenza terapeutica.

Uno studio³, realizzato nell'ambito della Medicina Generale italiana (dall'Istituto di Ricerca Health Search), ha evidenziato come solo poco più del 52% dei pazienti con precedenti eventi fosse in terapia

con ASA. Se osserviamo poi i soli pazienti con pregresso infarto miocardico, nel primo anno dopo l'evento circa il 75% dei pazienti assume ASA, ma la percentuale scende al 60% dopo cinque anni. Anche i dati della *Primary Care* del Regno Unito ⁴ confermano il sotto utilizzo e la scarsa persistenza terapeutica, e un uso spesso intermittente del farmaco, come riportato nella Tabella II.

TABELLA II.

Prescrizione di ASA nei 5 anni successivi al primo infarto miocardico (da Martin Merino et al., 2013) ⁴.

Mai prescritto	26,5%
Prescritto 1 anno su 5	8,7%
Prescritto 2 anni su 5	6,9%
Prescritto 3 anni su 5	8,2%
Prescritto 4 anni su 5	8,8%
Prescritto 5 anni su 5	40,9%

Dobbiamo tuttavia considerare che nella *real life* italiana la valutazione della persistenza può essere sottostimata dalla possibilità che il farmaco venga acquistato direttamente senza ricetta medica, dato il basso costo, sfuggendo quindi alla registrazione da parte del medico di medicina generale (MMG). Tuttavia è evidente che l'utilizzo discontinuo di ASA rappresenta un fenomeno importante.

È quindi evidente che il problema centrale nella gestione dei soggetti in prevenzione CV secondaria sia quello della scarsa aderenza e persistenza terapeutica, e compito primario, sia dei MMG sia dei medici specialisti, è quello di individuare, condividere e mettere in atto tutti gli strumenti necessari per ottenere un miglioramento di aderenza, persistenza e continuità nell'assunzione dei farmaci antitrombotici, nello specifico di ASA, in tutti i pazienti che ne abbiano l'indicazione, ma in particolare nei pazienti con precedenti eventi, nei quali il rapporto rischio/benefici del trattamento antiaggregante è particolarmente favorevole.

ASA in prevenzione CV primaria

Soggetti a rischio CV elevato

Esistono evidenze e consenso per l'utilizzo dell'ASA in prevenzione primaria nei soggetti ad alto rischio CV, cioè con un rischio assoluto di evento CV a 10 anni > 20%.

La scheda tecnica ministeriale in effetti dà indicazione all'utilizzo di ASA in pazienti privi di patologia CV, nel solo dosaggio di 100 mg/die, per "Prevenzione degli

eventi CV in pazienti a elevato rischio, cioè soggetti a rischio elevato di un primo evento CV maggiore (rischio a 10 anni > 20%) in base alle carte di rischio del Progetto Cuore dell'Istituto Superiore di Sanità" ⁵. Le carte del rischio del Progetto Cuore sono riportate nelle Figure 1, 2, 3 e 4.

Questa indicazione è sostanzialmente sovrapponibile a quella di un recente documento dell'*European Society of Cardiology (ESC) Working Group on Thrombosis*, "Aspirin therapy in primary cardiovascular disease prevention" ⁶, che raccomanda l'utilizzo di ASA nei soggetti con probabilità di eventi CV (ictus e infarto miocardico fatali e non fatali) > 20% a 10 anni. In Italia i soggetti senza precedenti eventi CV, ma a rischio CV elevato calcolato con le carte del rischio del Progetto Cuore sono il 4% dei maschi e circa l'1% delle donne nella fascia d'età compresa tra i 40 e i 69 anni, ma dai dati Health Search (www.healthsearch.it) emerge come solo poco più del 15% dei pazienti ad alto rischio CV privi di precedenti eventi avessero ricevuto almeno una prescrizione di ASA a scopo preventivo.

Risulta inoltre (sempre dai dati HS) che il 93,5% dei soggetti diabetici di età > 30 anni rientra nei parametri di "rischio CV elevato" e pertanto avrebbe l'indicazione all'utilizzo di ASA: in realtà solo il 32,3% lo utilizza mentre il 59,6% di essi presenta la prescrizione di antiaggreganti in genere (compreso l'ASA).

Soggetti a rischio CV moderato

Se per i soggetti a rischio CV elevato c'è consenso ed esiste un'indicazione precisa riportata nella scheda tecnica ministeriale, più controversa è la decisione se trattare o meno con ASA i soggetti a rischio CV moderato (compreso tra il 10 e il 20%). Riteniamo in questi casi la prescrizione di ASA può essere "presa in considerazione" in presenza di alcune condizioni cliniche aggiuntive, elencate nella Figura 5.

Dobbiamo perciò operativamente:

- definire cosa si intende per basso rischio emorragico;
- stabilire quali fattori di rischio e danni d'organo "aggiuntivi" considerare;
- inserire nei processi decisionali le nuove evidenze a proposito della protezione oncologica esercitata da ASA.

Valutazione del rischio emorragico

La presenza di "basso" rischio emorragico rappresenta una condizione necessaria e indispensabile per poter prendere in considerazione la prescrizione di ASA in soggetti a rischio CV moderato.

Non esistono in letteratura SCORE di rischio emor-

Carta del rischio cardiovascolare

uomini non diabetici rischio cardiovascolare a 10 anni

Come utilizzare la carta

- Posizionarsi nella zona fumatore / non fumatore.
- Identificare il decennio di età.
- Collocarsi sul livello corrispondente a pressione arteriosa sistolica e colesterolemia.
- Identificato il colore, leggere nella legenda a fianco il livello di rischio.

livello di rischio a 10 anni	
rischio MCV VI	oltre 30%
rischio MCV V	20% - 30%
rischio MCV IV	15% - 20%
rischio MCV III	10% - 15%
rischio MCV II	5% - 10%
rischio MCV I	meno 5%

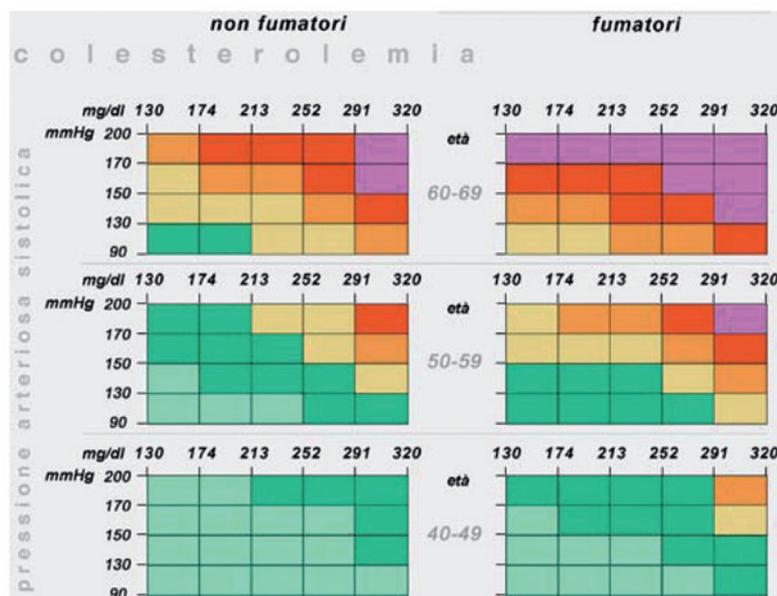


FIGURA 1.

Carte del rischio del Progetto Cuore. Uomini non diabetici (da <http://www.cuore.iss.it/valutazione/carte-pdf.pdf>).

ragico specificamente realizzati e validati per pesare la scelta della prescrizione di farmaci antiaggreganti piastrinici.

Considerando che in questo documento focalizziamo la nostra attenzione sull'ASA, abbiamo ritenuto di adottare il CRUSADE Bleeding Score.

In questo SCORE Vengono considerati e pesati i seguenti dati:

- caratteristiche basali dei pazienti (sesso, storia di diabete, malattia vascolare periferica);
- variabili cliniche (frequenza cardiaca, pressione arteriosa sistolica, segni di scompenso cardiaco (CHF));
- valori di laboratorio all'ammissione (ematocrito, clearance della creatinina calcolata).

Il calcolo del rischio si può ottenere accedendo all'algoritmo presente nel sito web (www.crusadebleedingscore.org) (Fig. 6). Il punteggio ottenuto stratifica il rischio emorragico come segue:

- molto basso ($\leq 20\%$);

- basso (21-30%);
- moderato (31-40%);
- elevato (41-50%);
- molto elevato (> 50%).

L'ASA può essere utilizzato se il rischio emorragico risulta essere basso o molto basso (< 31%).

Fattori di rischio e danni d'organo CV

Nelle principali carte del rischio CV (Framingham, SCORE System, Progetto Cuore) è stata sacrificata la precisione di calcolo, che avrebbe comportato l'inserimento di molte variabili anamnestiche e cliniche, a vantaggio di una facile ed estesa applicabilità su larghe fasce di popolazione. Per questo motivo nella carta del rischio del Progetto Cuore, che è la nostra carta di riferimento in quanto frutto dell'osservazione della popolazione italiana, sono stati considerati solo sesso, età stratificata per decili, pressione sistolica, colesterolemia totale, abitudine al fumo, presenza o

Carta del rischio cardiovascolare

uomini diabetici rischio cardiovascolare a 10 anni

Come utilizzare la carta

- Posizionarsi nella zona fumatore / non fumatore.
- Identificare il decennio di età.
- Collocarsi sul livello corrispondente a pressione arteriosa sistolica e colesterolemia.
- Identificato il colore, leggere nella legenda a fianco il livello di rischio.

livello di rischio a 10 anni	
rischio MCV VI	oltre 30%
rischio MCV V	20% - 30%
rischio MCV IV	15% - 20%
rischio MCV III	10% - 15%
rischio MCV II	5% - 10%
rischio MCV I	meno 5%

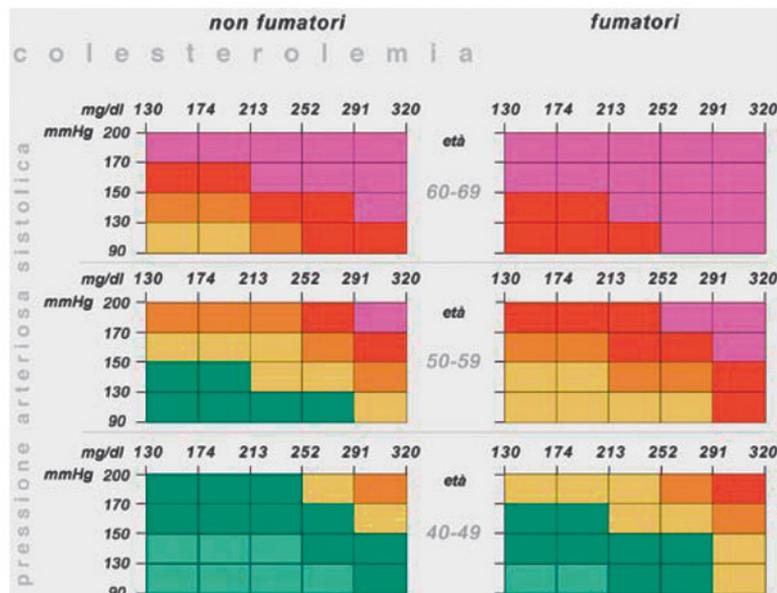


FIGURA 2.

Carte del rischio del Progetto Cuore. Uomini diabetici (da <http://www.cuore.iss.it/valutazione/carte-pdf.pdf>).

meno di diabete mellito. Utilizzando l'algoritmo online per la valutazione individuale del rischio (<http://www.cuore.iss.it/sopra/calc-rischio.asp>) il profilo è più dettagliato, poiché dà la possibilità di inserire anche l'età in anni, il valore della colesterolemia HDL e l'eventuale presenza di ipertensione in trattamento. Chi utilizza la carta/algoritmo del rischio CV, nella valutazione clinica globale deve, però, considerare necessariamente altri dati (fattori di rischio) che possono a volte modificare (aggravandolo) la proiezione reale del rischio CV assoluto del soggetto. È inoltre dimostrato che la presenza di un singolo fattore di rischio marcatamente elevato (colesterolemia > 320 mg/dl, PAS > 180 mmHg) proietta il rischio CV come "alto". Il nostro gruppo di lavoro ha identificato a questo proposito alcune condizioni, fattori di rischio e danni d'organo (Tab. III), che permettono di rimodulare il rischio CV, valutato con la carta o con l'algoritmo, da "moderato" a "elevato".

Conseguentemente, per questi pazienti, se a basso rischio emorragico, dovrebbe essere considerata

TABELLA III.

Fattori di rischio CV extra SCOREE ISS e danno d'organo considerati.

- Familiarità di 1° per malattie CV in età precoce (< 55 anni per l'uomo e < 60 anni per la donna)
- Obesità (BMI > 29)
- Ipertrofia ventricolare sinistra
- Aterosclerosi carotidea non emodinamicamente significativa e/o ispessimento miointimale
- Danno renale (micro-macroalbuminuria o FG < 60 ml/min)

Queste condizioni conferiscono un rischio CV elevato, superiore a quanto stratificabile con la carta di rischio.

Carta del rischio cardiovascolare

donne non diabetiche
rischio cardiovascolare a 10 anni

Come utilizzare la carta

- Posizionarsi nella zona fumatore / non fumatore.
- Identificare il decennio di età.
- Collocarsi sul livello corrispondente a pressione arteriosa sistolica e colesterolemia.
- Identificato il colore, leggere nella legenda a fianco il livello di rischio.

livello di rischio a 10 anni	
rischio MCV VI	oltre 30%
rischio MCV V	20% - 30%
rischio MCV IV	15% - 20%
rischio MCV III	10% - 15%
rischio MCV II	5% - 10%
rischio MCV I	meno 5%

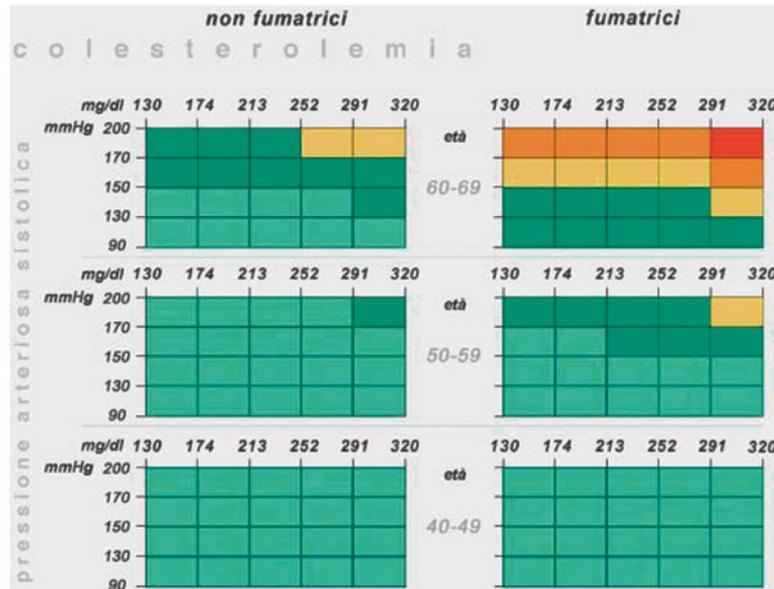


FIGURA 3.

Carte del rischio del Progetto Cuore. Donne non diabetiche (da <http://www.cuore.iss.it/valutazione/carte-pdf.pdf>).

la profilassi antiaggregante con ASA al dosaggio di 100 mg/die.

Familiarità per malattie neoplastiche

Numerose analisi post hoc pubblicate negli ultimi anni hanno evidenziato un effetto preventivo di ASA a basse dosi nei confronti dell'incidenza, della mortalità e della comparsa di metastasi di alcuni tipi di tumore, per pazienti che avevano assunto ASA come profilassi antitrombotica per almeno 5 anni. L'ASA non agirebbe infatti solo sull'aggregazione piastrinica, ma avrebbe un ruolo anche in complessi meccanismi di trasduzione del segnale a livello molecolare corresponsabili della crescita, migrazione, invasione, inibizione dell'apoptosi e promozione dell'angiogenesi ⁷.

Nella prevenzione del carcinoma del colon retto, in particolare di alcuni tipi istologici, l'ASA ha dimo-

strato un effetto protettivo, riducendo l'incidenza, ma anche le recidive/ricadute di polipi adenomatosi; inoltre l'ASA sembra ridurre anche l'incidenza di altre neoplasie ⁷.

Alla luce di queste e altre evidenze ⁸⁻¹⁰ potrebbe essere considerato l'utilizzo di ASA alla dose di 100 mg/die nei pazienti a rischio moderato (10-20%) con basso rischio emorragico, soprattutto se con familiarità per carcinoma del colon retto e/o della mammella, dopo adeguato counseling.

Dosaggio di ASA in prevenzione CV primaria e secondaria

Dosaggi autorizzati dal Ministero:

Pazienti con patologia CV: da 75 a 300 mg/die.

Pazienti senza patologia CV: solo 100 mg/die se rischio CV > 20%.

Carta del rischio cardiovascolare

donne diabetiche
rischio cardiovascolare a 10 anni

Come utilizzare la carta

- Posizionarsi nella zona fumatore / non fumatore.
- Identificare il decennio di età.
- Collocarsi sul livello corrispondente a pressione arteriosa sistolica e colesterolemia.
- Identificato il colore, leggere nella legenda a fianco il livello di rischio.

livello di rischio a 10 anni		
rischio MCV VI		oltre 30%
rischio MCV V		20% - 30%
rischio MCV IV		15% - 20%
rischio MCV III		10% - 15%
rischio MCV II		5% - 10%
rischio MCV I		meno 5%

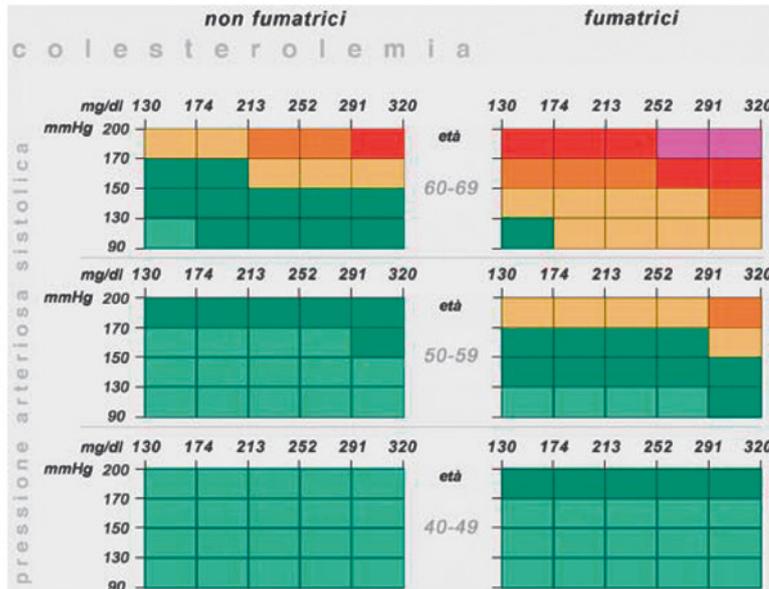


FIGURA 4.

Carte del rischio del Progetto Cuore. Donne diabetiche (da <http://www.cuore.iss.it/valutazione/carte-pdf.pdf>).

Dosaggi raccomandati dalle linee guida in prevenzione CV, sia primaria sia secondaria: 75-150 mg/die.

Per quanto riguarda gli ictus emorragici la stima è di 8-10 eventi ogni 100.000 pazienti/anno¹¹. Il periodo a maggior rischio di sanguinamento è quello inizia-

ASA e rischio emorragico

Aumento del rischio emorragico: quali dati

L'ostacolo maggiore per l'uso preventivo di ASA è rappresentato dal rischio di emorragie. Rispetto alla prevenzione di un ictus o di un infarto, è evidente quale diverso peso abbia un'emorragia cerebrale rispetto a un sanguinamento gastroenterico non fatale.

I dati della Medicina Generale inglese¹ ci dicono che nell'ambito della prevenzione "primaria" si registra un caso di ulcera peptica/erosione-inflammatione della mucosa gastrica o duodenale ogni 601 pazienti trattati con ASA per un anno, mentre in prevenzione "secondaria", a causa del maggior rischio emorragico di base di questi soggetti (età, comorbilità, ecc.), si verifica un caso ogni 391 pazienti trattati per un anno.

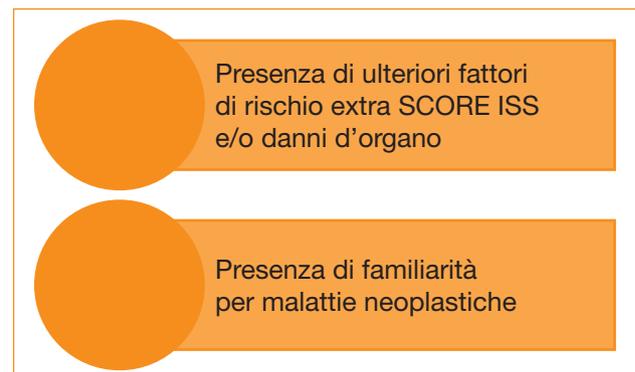


FIGURA 5.

Soggetti a rischio CV moderato: "considerare" prescrizione di ASA se, in presenza di basso rischio emorragico, sono presenti una o entrambe le condizioni riportate.

le (primi 3 mesi), probabilmente perché successivamente, i soggetti “predisposti” alle emorragie (e che hanno sanguinato precocemente) vengono “protetti” o sospendono la terapia. È utile quindi concentrare la sorveglianza in questi primi 3 mesi.

Cosa fare per prevenire il sanguinamento da ASA

L’indicazione al trattamento deriva dal favorevole rapporto rischio/beneficio. In ogni caso però devono essere messe in pratica le misure atte a ridurre il rischio emorragico. Inibitori della pompa protonica (PPI) non sono ovviamente utili per prevenire le emorragie intracraniche (e quelle, rare, a carico del colon), ma sono efficaci per quelle del tratto gastroenterico superiore. L’uso dei PPI non deve essere indiscriminato e, per quanto riguarda la rimborsabilità, il riferimento rimane la nota 1 AIFA (<http://www.agenziafarmaco.gov.it/content/nota-1>) riportata nella Tabella IV. Cosa fare dopo sanguinamento da ulcera peptica da ASA ¹²:

- se il soggetto presenta un rischio CV lieve o modesto: sospendere;
- se il soggetto presenta un rischio CV elevato: continuare considerando l’opinione del paziente, informato che l’utilizzo comporta un aumento del rischio di sanguinamento a fronte di una riduzione della mortalità (favorevole rapporto rischio/beneficio);

TABELLA IV.

Nota 1 AIFA.

Farmaci in nota: esomeprazolo, lansoprazolo, omeprazolo, pantoprazolo, misoprostol

La prescrizione a carico del SSN è limitata:

- **alla prevenzione delle complicanze gravi del tratto gastrointestinale superiore**

- in trattamento cronico con farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS)
- in terapia antiaggregante con ASA a basse dosi

- **purché sussista una delle seguenti condizioni di rischio**

- storia di pregresse emorragie digestive o di ulcera peptica non guarita con terapia eradicante
- concomitante terapia con anticoagulanti o cortisonici
- età avanzata (> 65 anni)

- cautele:
 - assoluta copertura con IPP (secondo Nota 1 AIFA) a dosaggio pieno;
 - eradicazione eventuale di *Helicobacter*;
 - attento monitoraggio.

The screenshot shows the CRUSADE Bleeding Score Calculator interface. On the left is a navigation menu with links for Introduction, Calculator, About, References, Links, Disclaimer, and Downloads. The main area contains a form titled 'Enter values in drop-down boxes below:'. The form includes the following fields: Baseline Hematocrit (HCT (%)), GFR: Cockcroft-Gault (mL/min), Heart rate on admission (bpm), Systolic blood pressure on admission (mmHg), Prior Vascular Disease, Diabetes Mellitus, Signs of CHF on admission, and Sex. Below the form is a 'Clear Selections' button. At the bottom, two boxes show the results: 'CRUSADE Bleeding Score' and 'Risk of In-Hospital Major Bleeding', both displaying '--' and a red prompt 'Enter all fields above'. The footer notes that Palm OS and Pocket PC versions are available on the downloads page.

FIGURA 6.

www.crusadebleedingscore.org.

ASA e interventi chirurgici o manovre diagnostiche invasive

Il gruppo di lavoro propone a questo proposito le indicazioni ¹³ delle linee guida ACCP (*American College of Chest Physicians*) 2012 per le situazioni di più frequente occorrenza nell'ambito delle cure primarie:

- 1) procedure odontoiatriche o dermatologiche minori e interventi di cataratta: non interrompere ASA in chi lo utilizza per prevenzione CV secondaria;
- 2) in pazienti che utilizzano ASA per rischio CV elevato o medio (prevenzione primaria): non interrompere ASA fino a prima dell'intervento;
- 3) in pazienti a basso rischio CV: interrompere ASA 7-10 giorni prima dell'intervento.

In caso di interventi di chirurgia maggiore, la valutazione, non di competenza del MMG, è specialistica, multidisciplinare e personalizzata (caso per caso) in base al rischio trombotico, al tipo di intervento e all'urgenza dello stesso.

ASA e FANS

L'associazione di ASA e FANS (farmaci antiinfiammatori non steroidei), anche COX 2 selettivi, aumenta il rischio di emorragie. Sia pur con dati non sempre omogenei e con differenze da molecola a molecola, si è segnalato un aumento di rischio di eventi CV con l'utilizzo di FANS, per cui in generale si sconsiglia l'uso continuativo di questi farmaci nei pazienti con patologie CV (e patologia renale); si rimanda comunque alla scheda tecnica per le differenze tra le varie molecole.

Situazione analoga si ha per la possibile interferenza con l'azione protettiva di ASA (riduzione dell'effetto). Per questo motivo si sconsiglia l'uso prolungato di FANS in chi usa ASA per prevenzione CV; in caso di utilizzo per breve tempo od occasionale si consiglia di distanziare le somministrazioni (30-60' dopo l'assunzione di ASA); anche in questo caso si rimanda alla scheda tecnica per le differenze tra le varie molecole.

ASA e insufficienza renale

Le linee guida KDOQI (*Kidney Disease Outcomes Quality Initiative*) ¹⁴ raccomandano (a meno di controindicazioni) l'utilizzo di ASA a scopo preventivo nei pazienti con malattia renale.

La scheda tecnica ministeriale non autorizza l'utilizzo di ASA direttamente nei soggetti con insufficienza renale, peraltro da considerare a elevato rischio CV per la sola presenza della patologia renale.

In questi pazienti può essere opportuno eseguire il calcolo del rischio con l'algoritmo CUORE e la pre-

scrizione in caso di rischio CV > 20%; ovviamente ASA è da prescrivere "direttamente" in caso di coesistente patologia CV.

ASA e policitemia vera

Per i pazienti con policitemia vera (privi di controindicazioni per ASA e non meritevoli di questa terapia per altri motivi CV), l'uso di ASA a basse dosi rispetto al non trattamento comporta una riduzione statisticamente non significativa del rischio di eventi trombotici fatali e della mortalità totale senza aumento nel rischio di emorragie maggiori ¹⁵.

ASA e diabete mellito

L'impostazione di questa position paper non distingue a priori il soggetto non diabetico dal soggetto diabetico per quanto riguarda la prescrizione di ASA. Tende invece a distinguere i comportamenti sulla base del livello di rischio CV. È noto che la prevalenza di rischio CV elevato nella popolazione diabetica è notevolmente maggiore rispetto alla popolazione non diabetica (a causa di una maggiore "concentrazione" di fattori di rischio) e quindi l'indicazione ad ASA nei diabetici è più frequente. C'è inoltre da tener presente che nel paziente diabetico è stata ipotizzata una certa resistenza all'ASA, verosimilmente legata all'aumentato turnover piastrinico che si osserva in questi soggetti, in base alla quale, secondo alcuni autori il dosaggio della terapia antiaggregante dovrebbe essere superiore a quello comunemente utilizzato nelle persone non diabetiche. Fatta eccezione, tuttavia, per i pazienti diabetici in prevenzione CV secondaria, per i quali la prescrizione di ASA è ovviamente mandataria, in tutti gli altri soggetti (in prevenzione CV primaria), è necessario sempre effettuare una valutazione del rischio CV mediante:

- le carte del Rischio Cuore ISS, considerando tuttavia che esse considerano il diabete come una variabile dicotomica (presente o assente), senza tener conto di fattori come la durata della malattia e il grado di compenso metabolico, determinanti nella reale stratificazione del rischio CV nella popolazione diabetica;
- i criteri elencati negli standard di cura italiani per il diabete 2014:
 - i pazienti diabetici senza evidenza clinica o strumentale di complicanze CV sono da considerare a rischio CV elevato in base all'età (> 40 anni), alla durata del diabete e alla presenza di uno o più fattori di rischio CV (Livello della prova III, Forza della raccomandazione B);
 - i diabetici senza fattori di rischio aggiuntivi né evidenza clinica di complicanze CV posso-

no essere considerati a rischio CV moderato (Livello della prova III, Forza della raccomandazione B);

- è indicato determinare l'escrezione urinaria di albumina e la velocità di filtrazione glomerulare per stratificare il rischio CV nel paziente diabetico (Livello della prova III, Forza della raccomandazione B).

Per completezza riportiamo le indicazioni di comportamento sulla prescrizione di ASA nei soggetti diabetici, secondo gli standard di cura italiani per il diabete 2014 e secondo l'ADA 2016 che non si discostano molto da quanto già consigliato in questo documento.

Secondo gli standard italiani 2014 (<http://www.standarditaliani.it/>):

- la terapia antiaggregante con ASA (75-160 mg/die) è indicata nei diabetici con pregresso evento CV, cerebrovascolare o con arteriopatia obliterante periferica (Livello della prova I, Forza della raccomandazione A);
- la terapia antiaggregante non è raccomandata nei diabetici a rischio CV basso/moderato (Livello della prova III, Forza della raccomandazione A);
- la terapia antiaggregante con ASA può essere considerata nei diabetici in prevenzione CV primaria con elevato rischio CV (con multipli fattori di rischio) (Livello della prova III, Forza della raccomandazione C).

Pertanto in base a queste evidenze si può così concludere e raccomandare: "Secondo gli standard di cura italiani 2014 si può considerare la terapia con ASA nei pazienti diabetici senza evidenza clinica o strumentale di complicanze CV ma a rischio CV elevato determinato in base all'età (> 40 anni), alla durata del diabete (> 10 anni) e alla presenza di uno o più fattori di rischio CV, tra i quali bisogna anche considerare l'escrezione urinaria di albumina e la velocità di filtrazione glomerulare".

Secondo l'ADA 2016 è indicato trattare con antiaggreganti i diabetici:

- in prevenzione secondaria;
- in prevenzione primaria ma ad alto rischio CV, questo include la maggior parte dei maschi e delle femmine con diabete di età ≥ 50 anni con almeno 1 fattore di rischio CV aggiuntivo (familiarità per patologia CV precoce, ipertensione arteriosa, fumo, dislipidemia o albuminuria).

Nei soggetti in prevenzione primaria a rischio CV basso: no trattamento.

Nei soggetti di età < 50 anni con multipli fattori di

rischio CV la prescrizione della terapia antiaggregante deve essere effettuata sulla base di una valutazione clinica globale.

Bibliografia e sitografia

- 1 De Caterina R, Renda G. *Clinical use of aspirin in ischemic heart disease: past, present and future*. *Curr Pharm Des* 2012;18:5215-23.
- 2 Rodríguez LA, Cea-Soriano L, Martín-Merino E, et al. *Discontinuation of low dose aspirin and risk of myocardial infarction: case-control study in UK primary care*. *BMJ* 2011;343:d4094.
- 3 Filippi A, Giampaoli S, Lapi F. *Global cardiovascular risk evaluation: pattern of algorithm use and risk modification in 'real life'*. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)* 2014 Jul 9 [Epub ahead of print].
- 4 Martín Merino E, Johansson S, Nagy P, et al. *Effect of baseline gastrointestinal risk and use of proton pump inhibitors on frequency of discontinuation of aspirin for secondary cardiovascular prevention in United Kingdom Primary Care*. *Am J Cardiol* 2013;112:1075-82.
- 5 Algoritmo CUORE. <http://www.cuore.iss.it/sopra/calcrischio.asp>.
- 6 Halvorsen S, Andreotti F, Ten Berg JM, et al. *Aspirin therapy in primary cardiovascular disease prevention: a position paper of the European Society of Cardiology working group on thrombosis*. *J Am Coll Cardiol* 2014;64:319-27.
- 7 Thun MJ, Jacobs UJ, Patrono C. *The role of aspirin in cancer prevention*. *Nat Rev Clin Oncol* 2012;9:259-67.
- 8 Markowitz SD. *Aspirin and colon Cancer – Targeting Prevention?* *N Engl J Med* 2007;356:2195-8.
- 9 Rothwell PM, Fowkes FG, Belch JF, et al. *Effect of daily aspirin on long-term risk of death due to cancer: analysis of individual patient data from randomised trials*. *Lancet* 2011;377:31-41.
- 10 Rothwell PM, Wilson M, Price JF, et al. *Effect of daily aspirin on risk of cancer metastasis: a study of incident cancers during randomised controlled trials*. *Lancet* 2012;379:1591-601.
- 11 Sutcliffe P, Connock M, Gurung T et al. *Aspirin for prophylactic use in the primary prevention of cardiovascular disease and cancer: a systematic review and overview of reviews*. *Health Technol Assess* 2013;17:1-253.
- 12 Sung JJ, Lau JY, Ching JY, et al. *Continuation of low-dose aspirin therapy in peptic ulcer bleeding: a randomized trial*. *Ann Intern Med* 2010;152:1-9.
- 13 <http://journal.publications.chestnet.org/issue.aspx?journalid=99&issueid=23443&direction=P.org/issue>.
- 14 http://www.kidney.org/Professionals/kdoqi/pdf/Inker_et_al_AJKD_CKD_Commentary_epub.pdf
- 15 Squizzato A, Romualdi E, Passamonti F, et al. *Antiplatelet drugs for polycythaemia vera and essential thrombocythaemia*. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;4:CD006503.

Gli SGLT2 inibitori nella pratica clinica

Riassunto

Con l'avvento degli inibitori SGLT2 (trasportatori sodio-glucosio tipo 2) è incrementata la possibilità terapeutica a disposizione del diabetologo, la letteratura e l'esperienza clinica è a favore di un razionale impiego degli SGLT2. Rimane, quindi, importante identificare il paziente che può ottenere i massimi benefici con questa classe di farmaci.

Dagli studi di preregistrazione questi farmaci possono essere impiegati sia in monoterapia associati a dieta ed esercizio fisico, ma anche a metformina e sulfaniluree, a inibitori del DPP-4 (dipeptidil peptidasi 4) e agonisti del recettore del GLP-1 (*glucagon-like peptide-1*) e all'insulina. I limiti riguardano la rimborsabilità.

Nella pratica clinica, gli inibitori SGLT2 riducono l'emoglobina glicosilata (independentemente da età, durata della malattia e livelli di glicata di partenza), permettono un significativo calo ponderale, riducono la pressione arteriosa e riducono i livelli di uricemia.

A livello renale, svolgono azione nefroprotettiva, ma la loro efficacia si riduce al ridursi della funzionalità renale. Pertanto, è necessario porre una maggiore attenzione nei confronti dei pazienti fragili con insufficienza renale severa. Sulla base dell'esperienza clinica sono ben tollerati se si mantiene un'adeguata idratazione. Si possono però riscontrare delle infezioni delle vie urinarie o micosi genitale, specie nelle prime settimane di trattamento, e raramente si riscontrano ipoglicemie con l'uso di questi farmaci (nello specifico le ipoglicemie si presentano esclusivamente se associati a sulfaniluree o insulina). Recentemente le agenzie regolatorie EMA (Agenzia Europea dei Medicinali), FDA (*Food and Drug Administration*), AIFA (Agenzia Italiana del Farmaco) hanno comunicato un aumentato rischio di chetoacidosi normoglicemica, di osteoporosi e di aumentato rischio di amputazione con l'uso di questi farmaci, ma fenotipizzando e selezionando bene i pazienti, tutti questi rari eventi avversi possono essere esigui, gestiti e governati.

In conclusione, gli SGLT2 hanno un profilo di sicurezza positivo, con ridotta incidenza di eventi avversi gravi e con una potenziale riduzione del rischio cardiovascolare.

Introduzione

La terapia del diabete mellito tipo 2 (T2DM) negli ultimi dieci anni ha avuto un'impennata di conoscenze importanti che ha consentito al diabetologo di migliorare il suo approccio alla malattia diabetica e questa rivoluzione appare come la migliore risposta a molte delle suddette problematiche presenti nella patologia diabetica.

La nostra comprensione della fisiopatologia del diabete è progredita nel

Gaudenzio Stagno¹
Marco Passamonti²

¹ *Dirigente Medico Diabetologia e Malattie Metaboliche,
Ospedale "Giovanni XXIII" Gioia Tauro (RC)
ASP di Reggio Calabria;*

² *Medico di Medicina Generale,
collaboratore Area Metabolica SIMG*

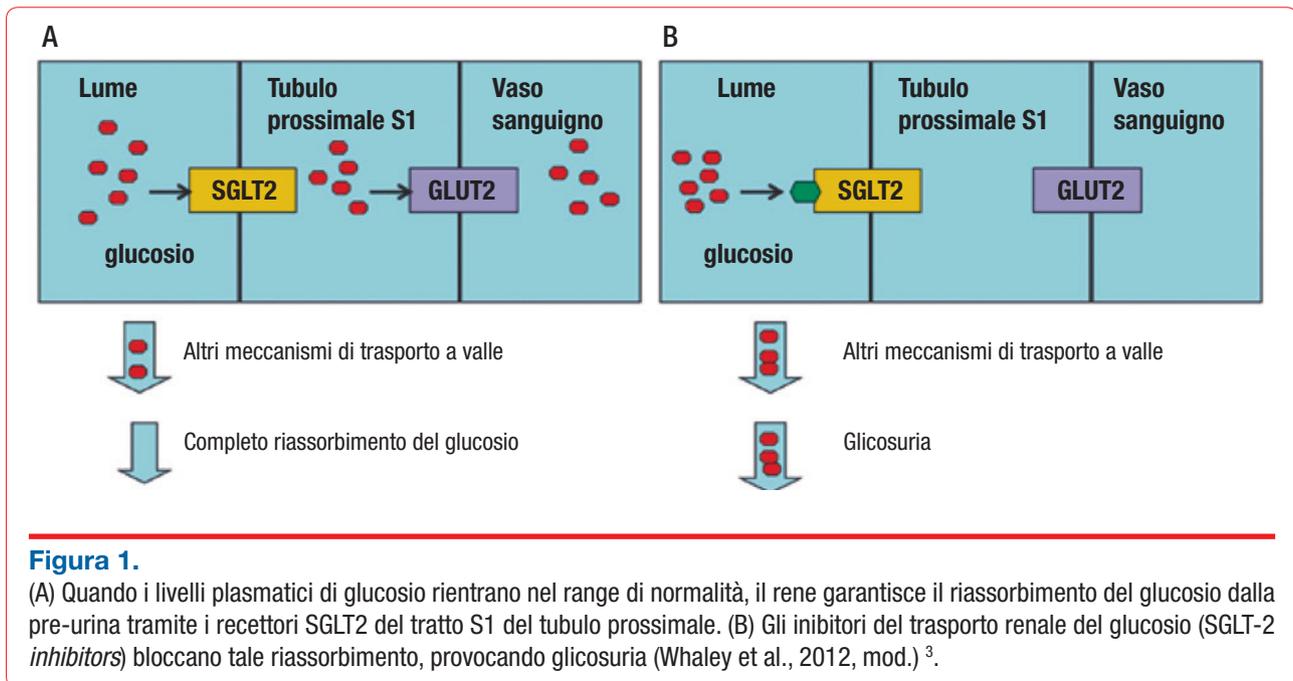
Parole chiave

Riassorbimento del glucosio
Diabete
Rene

Indirizzo per la corrispondenza

GAUDENZIO STAGNO
gaudenzio.stagno@tin.it

MARCO PASSAMONTI
mpassam@alice.it



tempo. Attualmente sono stati identificati otto difetti fisiopatologici, definiti “l’inquietante ottetto”, coinvolti nello sviluppo del diabete¹. Inclusi in questi otto difetti, sono i reni e l’associata omeostasi renale del glucosio, che fino a ora erano stati trascurati². Con l’avanzare delle conoscenze sull’influenza del rene nel metabolismo del glucosio è stata avviata la sperimentazione di farmaci capaci di migliorare il controllo glicemico attraverso la promozione della glicosuria².

In quest’ottica si pone la recente introduzione di farmaci inibitori dei trasportatori sodio-glucosio (SGLT2i) a livello renale. Gli SGLT2i agiscono a livello del tubulo contorto prossimale del rene, dove bloccano il riassorbimento del glucosio e del sodio e permettono una eliminazione del glucosio per via urinaria. Essi incrementano l’escrezione renale di glucosio, quindi, in maniera insulino-indipendente e, pertanto, questi farmaci hanno un meccanismo d’azione complementare ad altri farmaci antidiabetici (Fig. 1). Gli SGLT2i, oltre a migliorare il compenso glicemico, riducono il peso corporeo e la pressione arteriosa con basso rischio di ipoglicemia.

Gli inibitori del cotrasportatore sodio-glucosio

Efficacia

Gli SGLT2i sono farmaci che agiscono inibendo il co-trasportatore sodio-glucosio SGLT2, localizzato nella parte prossimale del tubulo contorto, e responsabile per circa il 90% del rias-

sorbimento del glucosio. Pertanto agiscono riducendo la soglia plasmatica renale per il glucosio e inducendo glicosuria, con conseguente effetto di riduzione della glicemia. L’EMA (Agenzia Europea dei Medicinali) al momento ha approvato la commercializzazione di canagliflozin, dapagliflozin ed empagliflozin.

Gli SGLT2i attualmente disponibili dunque sono:

- dapagliflozin: Forxiga[®]: 10 mg;
- canagliflozin: Invokana[®]: 100 mg e 300 mg;
- empagliflozin: Jardiance[®]: 10 mg e 25 mg.

Essi si differenziano, come descrivono rispettivamente le loro schede tecniche, per la selettività SGLT2 vs SGLT1: Forxiga[®] > 1400 volte, Invokana[®]: non descritto in RCP, Jardiance[®] 5000 volte. La selettività è considerata un fattore importante in quanto l’SGLT2 è pressoché esclusivamente espresso a livello renale, mentre l’SGLT1 è anche espresso in maniera importante a livello intestinale e la sua inattivazione potrebbe indurre malassorbimento di glucosio e galattosio.

Tutti questi farmaci vengono assunti una volta al giorno e, pur essendo approvati per uso sia in monoterapia che in varie combinazioni con altri ipoglicemizzanti, sono in realtà rimborsate in Italia solo in monoterapia, in combinazione con metformina e/o in combinazione con insulina.

L’efficacia degli SGLT2i dipende da una funzionalità renale adeguata, e, pertanto, la soglia di inizio della terapia è un eGFR (velocità di filtrazione glomerulare stimata) > 60 mL/min/1,73 m². Questi farmaci hanno invece un’efficacia direttamente legata ai livelli di HbA_{1c} di partenza che arriva anche oltre il punto percentuale di riduzione, superando quella ben nota regola per cui i

farmaci ipoglicemizzanti orali finora noti, nei trial registrativi non arrivavano mai a superare la riduzione di 0,8% di punti percentuali di emoglobina glicata.

Gli SGLT2i sono stati studiati sia in monoterapia sia come terapia aggiuntiva a metformina, pioglitazone, metformina e sulfanilurea, metformina e pioglitazone, metformina e DPP-4 (dipeptidil peptidasi 4) inibitori e insulina (con e senza ipoglicemizzanti orali). La riduzione media della HbA_{1c} è risultata compresa tra 0,6-1,2%. L'efficacia di tali farmaci sul compenso glicemico si è mantenuta anche negli studi protratti alla 104^a settimana. Tale effetto è duraturo nel tempo, come dimostrano i dati per il dapagliflozin su efficacia su glicemia, peso e pressione arteriosa in uno studio pubblicato che è stato condotto fino a 4 anni ⁴.

Un importante vantaggio degli SGLT2i nei pazienti diabetici è il calo ponderale associato a questa terapia. La maggior parte dei trial clinici con gli SGLT2i ha dimostrato un significativo calo ponderale nei pazienti trattati rispetto ai pazienti di controllo o trattati con placebo.

Una recente meta-analisi, comprendente la maggior parte degli studi disponibili sugli SGLT2i, ha documentato un calo ponderale di 1,74 kg vs placebo e di 1,11 kg rispetto a trattamenti attivi ⁵. Dal momento che la inibizione dei SGLT2 induce glicosuria, questo calo di peso potrebbe essere dovuto alla diuresi osmotica oppure a una perdita calorica, logica conseguenza della glicosuria e calcolabile intorno a 200-300 kcal al giorno. Misurazioni della massa grassa con tecniche radiologiche in pazienti trattati con dapagliflozin o placebo associati a precedenti trattamenti con metformina hanno mostrato consistenti riduzioni del 75% rispetto a un 50% nel gruppo placebo ⁶. Sia il calo

ponderale che la riduzione della massa grassa erano associate all'aumento della glicosuria, confermando l'ipotesi che il calo ponderale sia attribuibile alla perdita di glucosio con le urine. È stato confermato inoltre che il dapagliflozin, in associazione a sulfaniluree, TZD e insulina, può attenuare il noto effetto collaterale di aumento ponderale da parte di questi farmaci ⁷⁻⁹.

Il T2DM è frequentemente associato a ipertensione arteriosa, la quale può contribuire alle complicanze micro- e macrovascolari ¹⁰. Nei trial con SGLT2i si è osservata una riduzione della pressione arteriosa. Una recente meta-analisi ha evidenziato una riduzione statisticamente significativa della pressione arteriosa sistolica di 4 mmHg nei soggetti in trattamento con SGLT2i, rispetto al gruppo di controllo. La riduzione della pressione diastolica era anche significativa con una differenza media di -1,6 mmHg rispetto ai controlli ¹¹. L'esatto meccanismo di riduzione della pressione arteriosa rimane da chiarire, ma l'effetto della diuresi osmotica e il calo di peso sono probabilmente i fattori responsabili.

Una post-hoc analisi ¹² presentata all'EASD (*European Association for the Study of Diabetes*) del 2015 e in seguito pubblicata ¹³ ha dimostrato che in pazienti con T2DM e ipertensione in trattamento con dapagliflozin rispettivamente a un dosaggio di 5 e 10 mg/die, rispetto al placebo si ottiene una maggiore riduzione di HbA_{1c} e di pressione arteriosa sistolica (SBP). I pazienti analizzati avevano ipertensione stabile, vari livelli di albuminuria al basale ed erano trattati con ACE-inibitori o ARB e avevano ricevuto dapagliflozin 5 mg (n = 85), 10 mg (n = 165) o placebo (PBO; n = 185) per 12 settimane. L'effetto del trattamento con dapagliflozin su albuminuria ed eGFR a 12 settimane ha prodot-



Figura 2.
Benefici clinici degli SGLT2i.

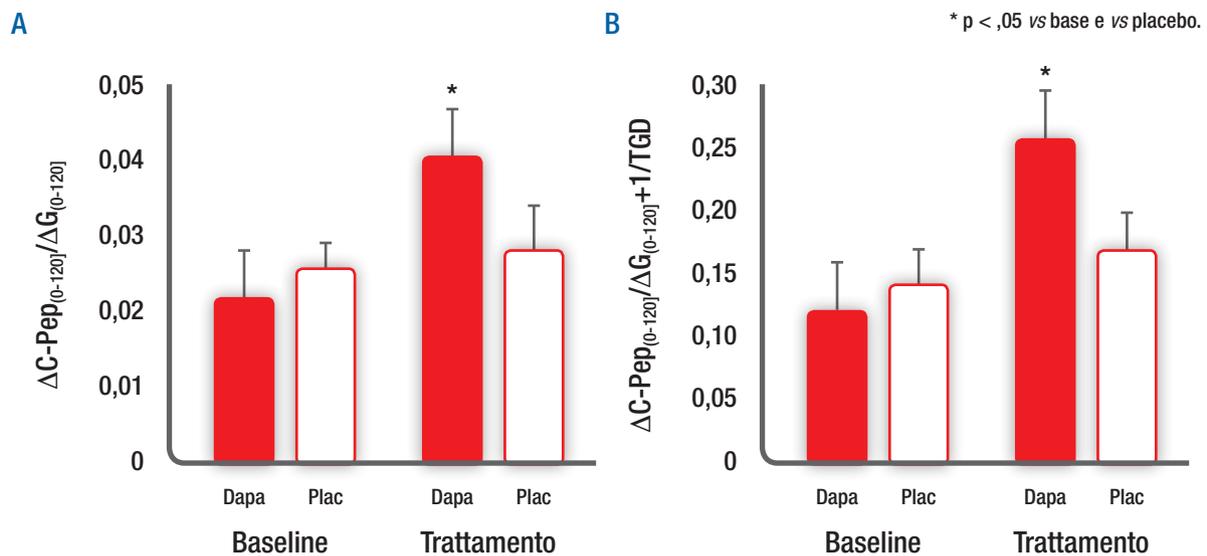


Figura 3.

Secrezione di insulina (A) e funzione beta-cellulare (B) misurata come $\Delta C-Pep_{(0-120)}/\Delta G_{(0-120)}$ e rapportato alla IR, in pazienti diabetici tipo 2 trattati con dapagliflozin (Dapa) o con placebo (Plac) al baseline e dopo 2 settimane di trattamento (da Merovci et al., mod.)¹⁴.

to una maggiore riduzione dell'albuminuria rispetto al placebo (-4 mmHg), nonostante una leggera ma reversibile diminuzione di eGFR.

L'analisi secondaria di questi dati ha dimostrato che l'effetto del trattamento con dapagliflozin sull'albuminuria sembra essere indipendente delle variazioni di HbA_{1c}, pressione arteriosa sistolica ed eGFR, marcatori di rischio cardiovascolare e renale. Questo risultato si è ottenuto in aggiunta alla terapia antipertensiva in corso con un ACE-inibitore o un sartano, che è considerato lo standard di cura per le persone diabetiche ipertese. Molti meccanismi pleiotropici sono stati indicati per avanzare ipotesi meccanicistiche sul potenziale effetto cardiovascolare degli SGLT2i¹² (Fig. 2).

Nell'uso clinico si apprezza inoltre un'azione molto rapida di riduzione della glicemia ma nullo rischio ipoglicemico intrinseco, e recenti evidenze condotte dal gruppo del professore Ralph De Fronzo¹⁴ (Fig. 3) hanno evidenziato che il capostipite di queste molecole, il dapagliflozin, riducendo la glicemia migliora la funzione beta cellulare dopo sole 2 settimane di trattamento. Questa innovazione focalizza il rene come importante attore nella fisiopatologia del diabete. Infatti, a livello renale, il meccanismo di riassorbimento del glucosio risulta aumentato nei soggetti diabetici e, inducendo glicosuria, è teoricamente possibile sulla base di queste evidenze anche impattare sul decorso della malattia diabetica.

Effetti collaterali

Il trattamento con questi farmaci si associa a un rischio aumentato di infezioni delle vie urinarie (UTIs) e infezioni genitali non sessualmente trasmesse proprio a causa di un effetto di diuresi osmotica determinata direttamente dalla glicosuria indotta dagli SGLT2i. In entrambi i casi queste infezioni erano più frequenti nelle donne e, generalmente accadevano presto nei trial e rispondevano molto bene ai trattamenti standard, non conducendo a sospensione del farmaco. In considerazione del meccanismo d'azione degli SGLT2i, il trattamento con tali farmaci comporta un rischio lievemente aumentato di deplezione di volume e la conseguente necessità di mantenere un adeguato apporto idrico. L'ipotensione correlata a perdita di volume è stata osservata più frequentemente in soggetti anziani, con moderata insufficienza renale o trattati con diuretici dell'ansa. Pertanto è sconsigliato l'uso di tali farmaci nei pazienti che assumono diuretici dell'ansa o che sono depleti di volume ed è consigliabile il monitoraggio della volemia nei casi di malattie intercorrenti che potrebbero condurre a deplezione di volume.

Non ci sono al momento chiare evidenze che gli SGLT2i inducano demineralizzazione ossea o aumentino il tasso di fratture in pazienti con diabete e funzione renale normale o leggermente ridotta, mentre le fratture ossee sono state più frequenti nei pazienti trattati con moderata compromissione della funzione renale (eGFR compreso tra > 30 e < 60 ml/min/1,73 m²). Per

valutare la rilevanza clinica di tale osservazione sono necessari ulteriori studi di approfondimento.

Popolazioni speciali

Secondo le indicazioni dell'EMA l'uso di dapagliflozin non è raccomandato in presenza di eGFR < 60 ml/min. Per il canagliflozin è prevista una dose massima di 100 mg al dì in soggetti con eGFR tra 45-60 ml/min e l'interruzione per eGFR < 45 ml/min. Empagliflozin non deve essere iniziato nei pazienti con eGFR < 60 ml/min, deve essere usato alla dose massima di 10 mg/die in pazienti già in trattamento con eGFR tra 45-60 ml/min e sospeso per eGFR < 45 ml/min.

Gli SGLT2i possono essere utilizzati senza aggiustamento della dose in pazienti con insufficienza epatica lieve o moderata. L'esperienza terapeutica è limitata nei pazienti con compromissione epatica grave e quindi l'impiego non è raccomandato. Limitatamente al dapagliflozin, l'EMA indica in pazienti con insufficienza epatica grave il possibile impiego di una dose di partenza di 5 mg, che se ben tollerata può essere aumentata a 10 mg.

Sicurezza cardiovascolare

Lo studio EMPA-REG OUTCOME, recentemente presentato al Congresso dell'*European Association for the Study of Diabetes* a Stoccolma e contestualmente pubblicato su *New England Journal of Medicine*¹⁵, ha valutato l'utilizzo di un inibitore degli SGLT2, l'empagliflozin a dosaggi di 10-25 mg verso placebo, in 7020 pazienti diabetici tipo 2 con elevato rischio di eventi cardiovascolari per un periodo di osservazione di 3,1 anni. Empagliflozin ha ridotto il rischio di un endpoint composito a 3 componenti (morte cardiovascolare, infarto e stroke non fatali) o 3-point MACE del 14%, ha mostrato riduzione delle ospedalizzazioni per scompenso cardiaco del 35%, ma soprattutto ha evidenziato una riduzione della mortalità cardiovascolare del 38% e della mortalità per tutte le cause del 32%. Il dato ha sorpreso la comunità scientifica ma non era del tutto inatteso, alla luce delle evidenze finora accumulate su altri SGLT2i e rischio cardiovascolare. Di particolare interesse a riguardo uno studio pubblicato di recente su "Diabetes Care", in cui si è valutata efficacia e sicurezza nel lungo termine di dapagliflozin in pazienti diabetici tipo 2 ad alto rischio cardiovascolare¹⁶. In questo studio internazionale multicentrico, randomizzato, in doppio cieco, controllato verso placebo, un totale di 922 pazienti diabetici tipo 2 con preesistente malattia cardiovascolare e una storia di ipertensione in trattamento, sono stati arruolati e randomizzati 1:1 al trattamento con dapagliflozin 10 mg (n = 455) una volta al giorno o al trattamento con placebo (n = 459) per 24 settimane e con un periodo di estensione di altre 28 settimane.

Più del 40% dei pazienti in entrambi i gruppi avevano più di 65 anni di età. Gli endpoint primari che sono stati valutati includevano diminuzione assoluta dal livello di HbA_{1c} al basale, percentuale

di pazienti con una riduzione combinata di HbA_{1c} di 0,5% o più (5,5 mmol/mol), con riduzione di peso corporeo pari o superiore al 3%, e di pressione arteriosa sistolica di 3 mmHg o più.

A 24 settimane, rispetto al placebo, che ha avuto un leggero aumento di HbA_{1c} rispetto al valore basale (0,08% [2,8 mmol/mol]), dapagliflozin ha ridotto il livello di HbA_{1c} di -0,38% [-4,8 mmol/mol] rispetto al basale (8,18%). Più pazienti nel gruppo dapagliflozin vedevano soddisfatte le tre condizioni dell'endpoint composito rispetto al placebo (11,7% vs 0,9%, rispettivamente, dato statisticamente significativo). Le modifiche si sono confermate oltre le 52 settimane. Risultati simili sono stati osservati in entrambi i gruppi per categorie di età.

In conclusione, in questo studio rispetto al placebo, dapagliflozin ha ridotto significativamente HbA_{1c}, il peso corporeo, pressione arteriosa sistolica, senza compromettere la sicurezza cardiovascolare. Questi dati indicano che il profilo di sicurezza del dapagliflozin lo rende adatto per l'uso in una popolazione di pazienti con T2DM in fase avanzata di malattia, con comprovata malattia cardiovascolare, e ipertensione e, come tale, fornisce significativamente nuove informazioni cliniche su questa classe di farmaci. In una precedente analisi aggregata su oltre 9000 pazienti diabetici tipo 2 da studi condotti con dapagliflozin (con dati fino a 4 anni), suggerisce che il dapagliflozin non aumenta il rischio cardiovascolare in termini di MACE (morte cardiovascolare, stroke e infarto non fatali) verso placebo o comparatore attivo¹⁷. Per valutare l'impatto di dapagliflozin sugli eventi cardiovascolari è attualmente in corso lo studio DECLARE - *Thrombolysis in Myocardial Infarction* (TIMI) 58 e valuterà in maniera prospettica la capacità del dapagliflozin di ridurre il rischio cardiovascolare anche in prevenzione primaria (pazienti con multipli fattori di rischio), oltre che in prevenzione secondaria (pazienti con malattia cardiovascolare documentata)¹⁸.

Conclusione

Gli SGLT-2i sono farmaci che sia in monoterapia sia in associazione con metformina o con metformina e insulina o con sola insulina nei vari schemi terapeutici, anche in soggetti anziani, anche con T2DM avanzato e anche con comorbidità cardiovascolare preesistente, ma con almeno un GFR ≥ 60 ml/min/1,73 m², migliorano il controllo glicemico senza un aumento del rischio ipoglicemico, promuovono la perdita di peso e il controllo della pressione arteriosa e risultano ben tollerati.

Il futuro di questi nuovi farmaci nella malattia cardiovascolare del paziente diabetico è ancora tutta da scrivere.

Bibliografia

- 1 Kruger DF, Bode B, Spollett GR. *Understanding GLP-1 analogs and enhancing patients success*. Diabetes Educ 2010;36(Suppl 3):44S-72.
- 2 Marsenic O. *Glucose control by the kidney: an emerging target in diabetes*. Am J Kidney Dis 2009;53:875-83.

- ³ Whaley JM, Tirmenstein M, Reilly TP, et al. *Targeting the kidney and glucose excretion with dapagliflozin: preclinical and clinical evidence for SGLT2 inhibition as a new option for treatment of type 2 diabetes mellitus*. *Diabetes Metab Syndr Obes* 2012;5:135-48.
- ⁴ Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, et al. *Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach. Position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD)*. *Diabetologia* 2012;55:1577-96.
- ⁵ Vasilakou D, Karagiannis T, Athanasiadou E, et al. *Sodium-glucose cotransporter inhibitors for type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis*. *Ann Intern Med* 2013;159:262-74.
- ⁶ Bolinder J, Ljunggren O, Johansson L, et al. *Dapagliflozin maintains glycaemic control while reducing weight and body fat mass over 2 years in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on metformin*. *Diabetes Obes Metab* 2014;16:159-69.
- ⁷ Rosenstock J, Vico M, Wei L, et al. *Effects of dapagliflozin, an SGLT2 inhibitor, on HbA(1c), body weight, and hypoglycemia risk in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on pioglitazone monotherapy*. *Diabetes Care* 2012;35:1473-8.
- ⁸ Wilding J, Woo V, Rohwedder K, et al. *Dapagliflozin in Patients with type 2 diabetes receiving high dose of insulin: efficacy and safety over 2 years*. *Diabetes Metabol Obes* 2014;16:124-36.
- ⁹ Strojek K, Yoon KH, Hrubá V, et al. *Effect of dapagliflozin in patients with type 2 diabetes who have inadequate glycaemic control with glimepiride: a randomized, 24-week, double-blind, placebo controlled trial*. *Diabetes Obes Metab* 2011;13:928-38.
- ¹⁰ Ferrannini E, Cushman W. *Diabetes and hypertension: the bad companions*. *Lancet* 2012;380:601-10.
- ¹¹ Baker W, Smyth L, Riche D, et al. *Effects of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors on blood pressure: a systematic review and meta-analysis*. *J Am Soc Hypertens* 2014;8:262-75.e9.
- ¹² Lambers Heerspink HJ, Johnsson E, Gause-Nilsson I, et al. *Dapagliflozin reduces albuminuria on top of renin-angiotensin system blockade in hypertensive diabetic patients [Poster 1176-P]*. *Diabetes* 2015;64:A303.
- ¹³ Weber MA, Mansfield TA, Cain VA, et al. *Blood pressure and glycaemic effects of dapagliflozin versus placebo in patients with type 2 diabetes on combination antihypertensive therapy: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study*. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2016;4:211-20.
- ¹⁴ Merovci A, Mari A, Solis C, et al. *Dapagliflozin lowers plasma glucose concentration and improves beta cell function*. *J Clin Endocrinol Metab* 2015;100:1927-32.
- ¹⁵ Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al.; EMPA-REG OUTCOME Investigators. *Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes*. *N Engl J Med* 2015; 373:2117-2128
- ¹⁶ Cefalu WT, Leiter LA, de Bruin TW, et al. *Dapagliflozin's effects on glycemia and cardiovascular risk factors in high-risk patients with type 2 diabetes: a 24-week, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study with a 28-week extension*. *Diabetes Care* 2015;38:1218-27.
- ¹⁷ Sonesson C, Frederich R, Johansson P, et al. *Cardiovascular safety of dapagliflozin in type 2 diabetes mellitus (T2DM) patients with various degrees of cardiovascular risk [Abstract no. P6094]*. *Eur Heart J* 2014;35:1072.
- ¹⁸ DECLARE-TIMI58 study. <https://clinicaltrials.gov/show/NCT01730534>

SEZIONE DI AUTO ALUTAZIONE



Gli inibitori del trasporto renale del glucosio (SGLT-2i) sono una nuova classe di farmaci che:

- esercitano la loro azione a livello renale
- agiscono a livello del glomerulo renale, riducendo la formazione di pre-urina
- inibiscono l'escrezione renale di glucosio, agendo in maniera selettiva sugli SGLT2
- nessuna delle risposte precedenti

Qual è l'organo maggiormente interessato all'azione degli SGLT2?

- il fegato
- il rene
- il pancreas
- il tessuto adiposo

Gli inibitori degli SGLT2 agiscono con un meccanismo:

- insulino-dipendente
- insulino-indipendente
- glucosio-dipendente
- glucosio-indipendente

Gli inibitori degli SGLT2 non sono indicati nei pazienti con:

- GFR < 60 ml/min
- insufficienza epatica moderata
- età > 75 anni
- nessuna delle risposte precedenti

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



PACINI
EDITORE
MEDICINA

Grasso Viscerale, Testosterone e Rischio Cardiovascolare

Rosita A. Condorelli
Sandro La Vignera
Laura M. Mongioì
Maurizio di Mauro
Aldo Eugenio Calogero

*UOC Andrologia ed Endocrinologia,
AOU Policlinico Vittorio Emanuele,
Dipartimento di Medicina Clinica
e Sperimentale, Università di Catania*

Parole chiave

Obesità
Ipogonadismo
Cardiopatìa

Indirizzo per la corrispondenza

ROSITA A. CONDORELLI
rositacondorelli@email.it

Riassunto

La carenza di testosterone (T) rappresenta un fattore di rischio per lo sviluppo di obesità viscerale. Il grasso viscerale correla con la sindrome da resistenza insulinica, e dunque con lo sviluppo della sindrome metabolica (SM). Tutte le condizioni cliniche caratterizzate da una riduzione delle concentrazioni sieriche di T espongono il paziente a un aumento del rischio di sviluppare una patologia metabolica, in quanto contribuiscono ad accrescere il numero di adipociti a livello viscerale. Con l'invecchiamento si realizza una sovrapposizione epidemiologica tra l'aumentata prevalenza di patologie dismetaboliche (obesità, diabete mellito tipo 2, ipertensione arteriosa, dislipidemia) e riduzione delle concentrazioni sieriche di T totale e biodisponibile (ipogonadismo dell'età adulta a insorgenza tardiva). Pertanto, nella gestione clinica dei pazienti con patologia dismetabolica risulta fondamentale gestire questo aspetto, che in apparenza secondario, rappresenta un elemento patogenetico amplificatore della stessa SM. A questo aspetto va aggiunto che il T esercita un'azione diretta sull'aumento della biodisponibilità di ossido di azoto, nel sistema endoteliale, essendo, ormai da tanti anni, dimostrata la presenza del recettore per gli androgeni a livello endoteliale. Dunque, l'ipogonadismo oltre a predisporre all'insorgenza di obesità viscerale, rappresenta un elemento di rischio cardiovascolare indipendente, come dimostrato da numerosi studi clinici osservazionali e di intervento.

Introduzione

L'incidenza di diabete mellito tipo 2 (DM2) e della sindrome metabolica (SM) sta aumentando drasticamente nel mondo occidentale. Le conseguenze che ne derivano sono un aumento dei tassi di mortalità e morbilità per patologia vascolare. La caratteristica patologica primaria di queste condizioni è l'insulino-resistenza (IR), ossia una condizione in cui le normali quantità di insulina producono una risposta biologica subottimale. Inizialmente, l'iperinsulinemia compensatoria permette di mantenere una normale tolleranza al glucosio, ma non appena il grado di IR peggiora, si verifica una ridotta tolleranza al glucosio, con conseguente insorgenza della patologia diabetica.

Esiste un ampio range di sensibilità all'insulina negli individui apparentemente sani. Circa il 25% della popolazione presenta una condizione di IR non diagnosticata di grado simile a quella dei pazienti con nota intolleranza al glucosio e DM2. La condizione di IR descritta più frequentemente è la SM, definita come uno stato di intolleranza al glucosio associata ad almeno due dei seguenti fattori: ipertensione, dislipidemia e obesità

viscerale. Questa sindrome è altamente associata a un rischio aumentato di coronaropatia. Il DM2 è più frequente negli uomini rispetto alle donne e una possibile interpretazione di questo dato è verosimilmente attribuibile alle differenze ormonali fra i due sessi. Bassi livelli di androgeni sono associati a un incremento della prevalenza di SM e più in generale di coronaropatia, dislipidemia, obesità viscerale, ipertensione e attivazione dello stato pro-trombotico^{1,2}.

Lo scopo di questo articolo è di fornire una visione generale della relazione tra l'IR, i livelli di testosterone (T) e la prevalenza di patologia vascolare negli uomini e di comprendere il ruolo che gli androgeni possono svolgere nella predisposizione maschile allo sviluppo di patologia dismetabolica.

Obesità viscerale

L'obesità viscerale è la causa più frequente di IR e dunque di SM. Inoltre, essa correla con lo sviluppo di alterata tolleranza al glucosio. Tale forma di obesità è caratterizzata fenotipicamente da un aumento della circonferenza vita che supera i 94 cm. Viene definito "grasso viscerale" la componente adiposa localizzata nello spazio tra gli organi interni come fegato, intestino e reni. L'indicatore tradizionalmente utilizzato per la valutazione dell'obesità è l'indice di massa corporea (BMI). Tuttavia, talvolta, tale indicatore può non essere soddisfacente, in quanto non tiene conto della sede di deposito dell'adipe. Per tale motivo, la misurazione della circonferenza vita risulta essere di fondamentale importanza, in quanto alcuni schemi di distribuzione dell'adipe sono strettamente correlati alla maggiore prevalenza di diabete e di patologie cardiovascolari.

L'obesità viscerale, che costituisce una proporzione significativa dell'adipe intra-addominale, possiede alcuni aspetti metabolici e anatomici caratteristici. Il tessuto adiposo viscerale è più attivo metabolicamente rispetto agli altri tessuti adiposi nel corpo. Inoltre, l'adipe viscerale viene drenato attraverso la vena porta nel fegato, al contrario dell'adipe periferico, che è drenato dalla circolazione sistemica. I due processi sopra descritti si concludono nel fegato, essendo questo esposto a concentrazioni più elevate di acidi grassi liberi prodotti dagli adipociti rispetto che in qualsiasi altro organo. Gli acidi grassi liberi diminuiscono l'estrazione e il legame epatico dell'insulina, aumentano la gluconeogenesi epatica e la IR epatica. Questi effetti contribuiscono in maniera sostanziale all'istaurarsi dell'iperinsulinemia periferica e quindi all'IR sistemica².

Determinazione dell'insulino-resistenza

Per la determinazione del grado di IR vengono utilizzati vari dei test come il clamp euglicemico e la valutazione di un modello omeostatico, definito HOMA (*homeostatic model assessment*). Il clamp euglicemico iperinsulinemico, che coinvolge le infusio-

ni simultanee di insulina e glucosio, è ritenuto il gold standard. Questa tecnica si basa sul principio per cui la produzione di glucosio da parte del fegato è soppressa da un'infusione endovenosa d'insulina. Quindi, la quantità di glucosio esogeno necessario per mantenere una condizione di euglicemia fornisce una stima della sensibilità insulinica dei tessuti bersaglio (principalmente i muscoli scheletrici). Questo test è utile per studi fisiologici approfonditi su un esiguo numero di pazienti.

L'HOMA è un test più semplice e risulta più appropriato per grandi studi epidemiologici. È un modello matematico attraverso il quale i valori della sensibilità insulinica possono essere calcolati se si conoscono le concentrazioni simultanee del glucosio plasmatico e quelle di insulina a digiuno. Questo test fornisce una stima dell'IR basale, al contrario delle altre tecniche, che misurano l'IR stimolata³.

Misurazione del T e correlazione con l'obesità

Il T ha un ritmo diurno, con livelli ematici massimi durante la mattina (06:00-08:00) e un nadir alla sera (18:00-20:00). Il T ha anche un ritmo circannuale, con livelli più elevati in estate inoltrata e primo autunno e livelli più bassi alla fine dell'inverno e inizio primavera. Nella circolazione, il T è presente in tre frazioni maggiori: la quota legata alla proteina circolante legante gli steroidi, ossia la SHBG (*Sex Hormone Binding Globulin*), quella legata all'albumina e il T libero. Il T non legato alla SHBG è chiamato T "biodisponibile", poiché sia la frazione di T libero che quella di T legata all'albumina sono facilmente disponibili per i tessuti, mentre il T legato alla SHBG è strettamente legato e quindi ritenuto inattivo⁴.

Livelli normali di T circolante, infatti, sono importanti nel processo di differenziazione delle cellule adipocitarie in sede viscerale. Pertanto, tutte le condizioni cliniche caratterizzate da una riduzione delle concentrazioni sieriche di T espongono il paziente a un rischio aumentato di patologia metabolica, in quanto favoriscono la differenziazione dei pre-adipociti in adipociti.

Negli uomini esiste una relazione inversa tra i livelli sierici di T e la massa grassa viscerale. Gli uomini ipogonadici mostrano un'inversione della massa corporea con aumento della massa grassa e riduzione della massa magra. Le variazioni nelle concentrazioni di T libero e totale sono reversibili con la perdita di peso. Gli aumenti nei livelli plasmatici di T libero e totale e SHBG sono anche proporzionali al grado di perdita di peso. La riduzione del T libero osservabile nell'obesità massiva non è accompagnata da un aumento di LH, suggerendo una forma di ipogonadismo ipogonadotropo. Un altro possibile meccanismo per spiegare l'eziologia di bassi livelli di T e dell'IR che ne consegue negli uomini obesi è l'iperestrogenismo. Studi precedenti hanno riscontrato negli uomini obesi un aumento dei livelli sierici di estradiolo ed estrone. Questo accade primariamente come

conseguenza di un'aumentata conversione degli androgeni in estrogeni attraverso l'azione dell'enzima aromatasi, che è presente in livelli superiori nel tessuto adiposo rispetto agli altri tessuti. Questo aumento nella concentrazione sierica di estrogeno non è, tuttavia, accompagnata da segni evidenti di femminilizzazione. A livello cellulare, gli adipociti esprimono il recettore per gli androgeni. Il T inibisce l'attività della lipoproteina lipasi, il principale regolatore enzimatico dell'assorbimento dei trigliceridi nel tessuto adiposo. Questo porta all'inibizione dell'assorbimento dei trigliceridi, aumento nella mobilizzazione lipidica e una seguente diminuzione nella massa tissutale adiposa viscerale. I livelli di leptina sierica sono correlati positivamente all'età, BMI, insulina sierica e massa grassa mentre sono inversamente collegati con il T⁵.

La SHBG viene prodotta dal fegato e lega il T con elevata affinità. È un importante regolatore dell'omeostasi androgenica. Il legame tra il T totale e l'IR è dovuto alla relazione negativa tra la SHBG e l'insulina, con bassi livelli di SHBG che portano a un basso T totale. L'insulina è un importante regolatore della produzione della SHBG da parte del fegato. Studi *in vitro* hanno dimostrato che l'insulina in concentrazioni fisiologiche è un potente inibitore della produzione di SHBG da parte di epatociti coltivati. Il rischio di DM2 tra i pazienti con livelli di SHBG nel quartile più alto è stato dimostrato essere solo 1/10 del rischio dei pazienti con livelli di SHBG nel quartile più basso. I polimorfismi della SHBG rs6257 e rs6259 sono risultati associati in maniera consistente ai livelli plasmatici della proteina e sono risultati predittivi del rischio di DM2 in relazione al loro effetto sui livelli plasmatici della SHBG. L'SHBG potrebbe giocare un ruolo importante nella patogenesi del DM2, modulando gli effetti biologici degli ormoni sessuali a livello dei tessuti periferici (fegato, muscolo e tessuto adiposo). Gli studi suggeriscono che gli ormoni sessuali legati alla SHBG potrebbero anche essere biologicamente attivi, amplificando il loro segnale, l'endocitosi o soprattutto le azioni biologiche⁶.

Effetto dell'invecchiamento

L'invecchiamento nei maschi è accompagnato da un progressivo declino della funzione gonadale che si manifesta con una forte diminuzione nei livelli plasmatici di T libero, biodisponibile e totale. I livelli di T biodisponibile e quello libero diminuiscono più marcatamente rispetto a quelli di T totale, a causa dell'aumento del livello della SHBG associato all'età. L'invecchiamento è anche associato a una maggior prevalenza del diabete tipo 2. L'*European Group for the Study of Insulin Resistance* ha mostrato che l'azione dell'insulina diminuisce con il passare degli anni. Il *Massachusetts Male Aging Study* (studio di vaste dimensioni basato su una popolazione di 1156 uomini tra i 40-70 anni seguiti con follow-up di 7-10 anni) ha evidenziato che i livelli medi di SHBG e di T libero e totale erano significativamente inferiori tra gli uomini che hanno in seguito sviluppato DM2. Un'analisi

retrospettiva di partecipanti arruolati nel *Multiple Risk Factor Intervention Trial* (MRFIT) ha mostrato che gli uomini non diabetici non svilupparono la malattia durante i 5 anni di follow-up e presentavano livelli notevolmente inferiori di T libero e di SHBG rispetto a quelli che non la svilupparono. Un'ulteriore prova che esiste un'associazione prospettica tra bassi livelli di T endogeno e il futuro sviluppo del DM2 è stata riscontrata negli uomini più anziani che hanno preso parte allo studio Rancho Bernardo. Questo studio ha evidenziato un'importante relazione inversa tra i livelli di T totale bassi e i livelli durante il follow-up (8 anni dopo) della glicemia a digiuno e dei livelli d'insulina, come anche dell'indice HOMA negli uomini valutati.

Insulino-resistenza, patologia vascolare e T negli uomini

La frequenza di patologia coronarica è più frequente negli uomini rispetto alle donne, sebbene la differenza tra i due sessi si riduca con l'età. Vi sono sempre più prove a sostegno che una deficienza relativa di T negli uomini sia responsabile di questa maggiore predisposizione di genere. Sono stati condotti diversi studi trasversali e alcuni longitudinali che hanno documentato la correlazione con i livelli sierici di T. In particolare in evidenze cliniche condotte su uomini con coronaropatia angiograficamente provata, una percentuale significativamente elevata di uomini presenta una condizione di ipogonadismo evidente e un'ulteriore percentuale di livelli borderline di T. È stato anche documentato come il T agisca da vasodilatatore sistemico, migliorando notevolmente l'indice cardiaco e la capacità funzionale negli uomini con insufficienza cardiaca cronica, nonché i parametri ischemici nei pazienti con angina cronica⁷. L'interpretazione di questi dati risiede nel fatto che il T è in grado di determinare una potente azione vasodilatante su arterie coronarie, aorta e arteria brachiale attraverso un meccanismo di tipo endotelio dipendente (modulazione del sistema funzionale NO-cGMP) ed endotelio indipendente (azione diretta sulla concentrazione di Ca⁺⁺ intracellulare nelle cellule della muscolatura liscia vasale). Sebbene questo sia un effetto diretto del T, non si può tuttavia escludere un ulteriore effetto degli estrogeni attraverso la conversione da T⁸.

Gli androgeni possono esercitare azioni sia migliorative che negative su diversi fattori implicati nei meccanismi patogenetici dell'aterosclerosi e della patologia coronarica. In particolare, gli androgeni e il loro recettore possono modulare la funzione vascolare sia per via genomica, così come attraverso meccanismi non genomici in modelli animali e in studi sperimentali *in vitro*. La diversità e la complessità delle azioni del T sul sistema vascolare riflettono le molteplici azioni cellulari che si realizzano nella parete del vaso, le diverse malattie concomitanti e, cosa più importante, il livello di esposizione. Allo stato attuale, non è possibile determinare l'effetto netto dell'azione androgenica

Tabella I. Note pratiche per la gestione del paziente con quadro di ipogonadismo di verosimile natura metabolica.

Sintomi da indagare	Segni documentabili	Esami di I livello da richiedere
Deficit erettile	Riduzione volume testicolare (< 12 ml)	Testosterone totale
Calo di libido	Riduzione consistenza testicolare	LH*
Perdita di erezioni al mattino	Aumento circonferenza vita	Prolattina
Perdita di erezioni spontanee notturne	Rarefazione pilifera	PSA totale
Riduzione volume eiaculato	Riduzione ritmo crescita della barba	PSA ratio
Astenia	Deminerizzazione ossea	Emocromo
Dolori articolari diffusi	Riduzione concentrazioni sieriche 25OH vitamina D	25OH vitamina D**
Difficoltà a concentrarsi	Possibile aumentato fabbisogno insulinico	IIEF-5 (<i>International Index of Erectile Function-5 Items</i>)
Riduzione del tono dell'umore		

* L'ipogonadismo di natura metabolica in genere si presenta in forma di ipogonadismo ipo- o normogonadotropo. Non è infrequente tuttavia la presentazione clinica in forma di ipogonadismo ipergonadotropo per la contestuale presenza di più meccanismi patogenetici che agiscono in maniera sincrona (ad es. iperleptinemia associata ad alterata pulsatilità del tono di GnRH oppure disfunzione primaria delle cellule di Leydig); ** Il riscontro di basse concentrazioni sieriche di 25OH vitamina D è di frequente riscontro nei pazienti con ipogonadismo acquisito, poiché il testicolo è coinvolto sul piano funzionale nei processi di idrossilazione della vitamina D.

riguardo la patologia coronarica in relazione ad aspetti patogenetici e risultati clinici. Mentre gli studi clinici osservazionali hanno mostrato un'associazione coerente tra bassi livelli di T e patologia coronarica (fattori di rischio, eventi e mortalità) e alcuni studi sperimentali possono suggerire effetti positivi degli androgeni sui fattori di rischio per la stessa patologia coronarica e la composizione corporea, risulta prematuro suggerire che la modulazione androgenica comporta benefici clinici in una condizione multifattoriale complessa come la patologia coronarica. Questa incertezza sottolinea anche le recenti preoccupazioni per quanto riguarda la possibilità di effetti collaterali cardiovascolari avversi, che possono realizzarsi in corso di terapia androgenica sostitutiva per la cura di condizioni endocrine ed extra-endocrine, condizionando i potenziali benefici terapeutici del T per gli uomini nel trattamento di condizioni quali: osteoporosi, sarcopenia, malattia debilitante cronica e ipogonadismo-obesità correlato. Allo stato attuale delle conoscenze urge il bisogno di studi prospettici randomizzati controllati con placebo su larga scala, di dimensioni e durata sufficienti per valutare non solo i benefici in termini di benefici clinici significativi, ma anche importante per documentare i rischi di eventi avversi gravi che possono realizzarsi in corso di terapia con T⁹. Al momento per i pazienti con diagnosi di ipogonadismo è necessario, in termini di management clinico, attuare le raccomandazioni che le linee guida riguardanti il trattamento ormonale sostitutivo prevedono, in particolare attenersi alla necessità di trattare pazienti con concentrazioni sieriche di T totale < 231 ng/dl, oppure concentrazioni sieriche comprese tra 231-346 ng/dl in presenza di sintomi correlati alla condizioni di ipogonadismo⁴. La Tabella I riporta una serie di indi-

cazioni pratiche operative per la pratica clinica. In presenza di concentrazioni sieriche di T totale comprese tra 231 e 346 ng/dl utile ricorrere al calcolo derivato delle concentrazioni di T libero, avvalendosi anche di albumina e SHBG, secondo la formula di Vermeulen. Per le forme di ipogonadismo primario, con rialzo delle concentrazioni sieriche di LH, il trattamento di elezione è rappresentato dal T (presenti preparati in commercio in

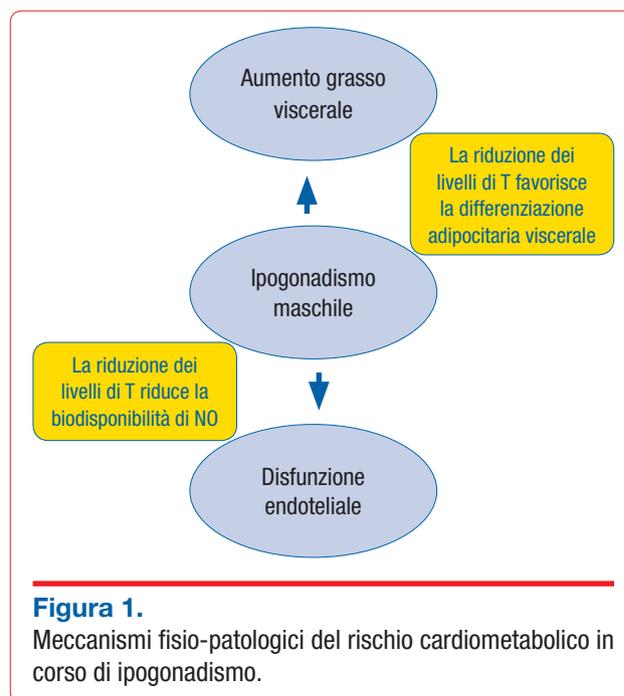


Figura 1. Meccanismi fisiopatologici del rischio cardiometabolico in corso di ipogonadismo.

formulazione transdermica, orale e intramuscolare). Controindicazioni al trattamento con T le seguenti: ematocrito maggiore del 52%, sospetto carcinoma della prostata, sintomatologia urinaria ostruttiva in atto associata a diagnosi di iperplasia prostatica, sindrome da apnea ostruttiva notturna. Non rappresenta una controindicazione la presenza di patologia infiammatoria o iperplasia prostatica ben controllata. Per le forme di ipogonadismo a patogenesi prevalentemente di tipo centrale (normali o basse concentrazioni sieriche di LH), possibile il trattamento farmacologico con preparati simil-LH (gonadotropina corionica), che presenta le stesse controindicazioni del trattamento con T ma che tuttavia esprime una opzione farmacologica più razionale in questi casi, correggendo in maniera più marcata l'aspetto legato alla condizione di ipovitaminosi D di questi pazienti.

In conclusione, l'ipogonadismo maschile predispone a un aumento del rischio cardiovascolare nel paziente con patologia metabolica, agendo sull'adiposità viscerale e sulla disfunzione endoteliale come mostrato in Figura 1.

Bibliografia di riferimento

- ¹ Traish AM, Saad F, Guay A. *The dark side of testosterone deficiency: II. Type 2 diabetes and insulin resistance*. J Androl 2009;30:23-32.
- ² Tchernof A, Després JP. *Pathophysiology of human visceral obesity: an update*. Physiol Rev 2013;93:359-404.
- ³ Muniyappa R, Lee S, Chen H, et al. *Current approaches for as-*

sessing insulin sensitivity and resistance in vivo: advantages, limitations, and appropriate usage. Am J Physiol Endocrinol Metab 2008;294:E15-26.

- ⁴ Lunenfeld B, Mskhalaya G, Zitzmann M, et al. *Recommendations on the diagnosis, treatment and monitoring of hypogonadism in men*. Aging Male: 2015;18:5-15.
- ⁵ Saad F, Aversa A, Isidori AM, et al. *Testosterone as potential effective therapy in treatment of obesity in men with testosterone deficiency: a review*. Curr Diabetes Rev 2012;8:131-43.
- ⁶ Ding EL, Song Y, Manson JE, et al. *Sex hormone-binding globulin and risk of type 2 diabetes in women and men*. N Engl J Med 2009;361:1152-63.
- ⁷ Kloner RA, Carson C 3rd, Dobs A, et al. *Testosterone and cardiovascular disease*. J Am Coll Cardiol 2016;67:545-57.
- ⁸ Yildiz O, Seyrek M. *Vasodilating mechanisms of testosterone*. Exp Clin Endocrinol Diabetes 2007;115:1-6.
- ⁹ Dixit KCS, Wu J, Smith LB, et al. *Androgens and coronary artery disease*. In: De Groot LJ, Beck-Peccoz P, Chrousos G, et al., editors. *Endotext [Internet]*. South Dartmouth, MA: MDText.com, Inc. 2000-2015 Jul 15.

Siti web suggeriti

<http://www.issam.ch>

<http://www.siams.info>

<http://www.societaitalianadiendocrinologia.it>

SEZIONE DI AUTO VALUTAZIONE



Bassi livelli di androgeni sono associati a vari componenti della sindrome metabolica, in particolare:

- la coronaropatia, la dislipidemia, l'obesità viscerale, l'ipertensione e lo stato pro-trombotico
- la coronaropatia, la dislipidemia, l'obesità viscerale e lo stato pro-trombotico
- l'ipertensione e lo stato pro-trombotico
- lo stato pro-trombotico

Il T ha un ritmo diurno, con:

- livelli ematici massimi durante la mattina (06:00-08:00) e un nadir alla sera (18:00-20:00)
- livelli ematici massimi durante la notte (02:00-04:00) e un nadir alla sera (18:00-20:00)
- livelli ematici massimi durante il pomeriggio (14:00-16:00) e un nadir alla sera (18:00-20:00)
- livelli massimi alla sera (18:00-20:00) e un nadir al mattino (06:00-08:00)

L'invecchiamento nei maschi è accompagnato da:

- forte diminuzione nei livelli plasmatici di T libero, biodisponibile e totale, aumento del livello della SHBG
- forte diminuzione nei livelli plasmatici di T libero, aumento del livello della SHBG
- forte diminuzione nei livelli plasmatici di T biodisponibile e diminuzione del livello della SHBG
- forte diminuzione nei livelli plasmatici di T libero, biodisponibile e totale, diminuzione del livello della SHBG

La riduzione del T libero osservabile nell'obesità massiva non è accompagnata da un aumento reciproco nel LH, suggerendo:

- una forma di ipogonadismo ipogonadotropo
- una forma di ipogonadismo transitorio
- una forma di ipogonadismo apparente
- tutte le precedenti

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



PACINI
EDITORE
MEDICINA

Farmaci Antidiabetici e Rischio Cardiovascolare: ancora ombre?

Francesco Squadrito

Professore Ordinario di Farmacologia,
Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale,
Università di Messina

Parole chiave

Farmaci antidiabetici
Rischio Cardiovascolare
Ipoglicemizzanti

Riassunto

I pazienti con diabete mellito tipo 2 presentano un elevato rischio di morbilità e mortalità cardiovascolare. I principali farmaci ipoglicemizzanti (metformina, sulfaniluree (SU), meglitinidi, tiazolidinedioni, inibitori della dipeptidil peptidasi-4, agonisti recettoriali del peptide glucagone simile di tipo 1, inibitori del co-trasportatore sodio-glucosio di tipo 2) dovrebbero influenzare positivamente il profilo dei fattori di rischio cardiovascolare riducendo così la morbilità e la mortalità cardiovascolare. Gli studi clinici randomizzati e le meta-analisi compiute non consentono a tutt'oggi di trarre conclusioni definitive.

Introduzione

La normalizzazione dei valori glicemici contribuisce a minimizzare il rischio di complicanze microvascolari associate al diabete tipo 2 (T2DM). Viceversa, non vi sono a oggi prove certe riguardanti l'importanza di uno stretto controllo glicemico, al fine di ridurre il rischio di complicanze macrovascolari (in particolare gli eventi cardiovascolari (CV) maggiori, che rappresentano la principale causa di mortalità nei pazienti) ^{1,2}.

La *Food and Drug Administration* (FDA) raccomanda l'identificazione degli effetti CV a lungo termine, riguardo le nuove opzioni terapeutiche, sia nelle procedure di approvazione, sia durante il controllo e la valutazione post-marketing ³. Anche per i farmaci attualmente in uso e approvati, è stata avviata un'attenta analisi degli effetti sul rischio CV utilizzando studi epidemiologici, retrospettivi, trial randomizzati e meta-analisi.

Metformina

La metformina è il più comune agente ipoglicemizzante prescritto nel mondo ed è raccomandato come terapia di prima linea dalla *American Diabetes Association* (ADA), dall'*European Association for the Study of Diabetes* (EASD) e dall'*International Diabetes Federation* (IDF). La metformina viene utilizzata da più di 50 anni e il suo profilo di sicurezza è ben riconosciuto. Nello studio UKPDS (*United Kingdom Prospective Diabetes Study*) ⁴ la metformina ha significativamente ridotto l'infarto del miocardio, la mortalità coronarica e quella cumulativa da tutte le cause, in una percentuale del 39, 50 e 36%, rispettivamente, in pazienti T2DM, di nuova diagnosi con basso grado di rischio CV e con un peso corporeo superiore del 120% rispetto a quello ideale. Nei 10 anni di follow-up dello studio UKPDS, i pazienti diabetici trattati con metformina hanno continuato a mostrare una significativa riduzione di infarto del miocardio (33%) e di mortalità per tutte le cause (33%). Questo studio, però, comprendeva un numero limitato di pazienti (n = 342) e tutti

Indirizzo per la corrispondenza

FRANCESCO SQUADRITO
francesco.squadrito@unime.it

erano obesi; inoltre, la mancata assunzione di farmaci, che riducono i lipidi plasmatici e la pressione arteriosa o che causano protezione renale, diminuisce la rilevanza di questa osservazione, anche alla luce dei trattamenti oggi disponibili.

Analisi retrospettive hanno concluso che la metformina riduce l'incidenza di eventi CV. Purtroppo, nella maggior parte di questi studi le SU rappresentavano il trattamento di comparazione e pertanto non è possibile comprendere se siano le SU ad aumentare oppure la metformina a diminuire gli eventi CV. In uno dei pochi trial prospettici Hong et al.⁵ hanno randomizzato 305 pazienti T2DM con storia pregressa di malattia coronarica a ricevere glicipide, una SU, o metformina per un follow-up medio di 5 anni. L'“hazard ratio” (HR = 0,54) per tutti gli end-point complessivamente considerati (morte CV, mortalità per qualsiasi causa, infarto del miocardio, stroke non fatale e rivascolarizzazione arteriosa) è stato significativamente minore nel gruppo trattato con metformina. Due analisi retrospettive, in pazienti diabetici con malattia coronarica con e senza insufficienza cardiaca, hanno dimostrato che la metformina aumenta la sopravvivenza indipendentemente dal controllo glicemico⁶. Per quello che concerne gli effetti della metformina su alcuni marcatori di progressione della malattia CV, il farmaco ipoglicemizzante ha significativamente diminuito la progressione dell'ispessimento dell'intima-media a livello carotideo in 118 pazienti con T2DM seguiti per più di 3 anni⁶. Al contrario, nello studio CAMERA⁷ (*Carotid Atherosclerosis: Metformin for Insulin Resistance*), la metformina non ha mostrato alcun effetto sull'ispessimento dell'intima-media per un periodo di 18 mesi in 173 pazienti non diabetici. Tuttavia, è possibile che in questo studio gli effetti della metformina possano essere stati minimizzati dalla contemporanea terapia con statine.

I potenziali meccanismi che concorrono all'effetto protettivo della metformina potrebbero essere riassunti nel miglioramento del controllo glicemico, nella riduzione dei livelli di metilglicosale, nella riduzione della secrezione epatica di VLDL (*very low density lipoprotein*) e dei trigliceridi plasmatici, nella modesta, ma pur sempre significativa, riduzione del peso corporeo e, infine, nel miglioramento della funzione endoteliale (Fig. 1)⁸.

In sintesi, il peso dell'evidenza clinica disponibile indica che la metformina non esercita effetti avversi sul rischio CV nei pazienti con T2DM: poiché questa biguanide migliora alcuni fattori di rischio CV e può ridurre la morbilità e la mortalità CV.

Sulfaniluree

Le SU sono utilizzate per il trattamento del T2DM da circa 60 anni. Il loro principale meccanismo d'azione consiste nell'aumentare la secrezione di insulina da parte delle cellule β del pancreas: l'iperinsulinemia che ne deriva riesce, almeno in parte, a risolvere l'insulino-resistenza a livello epatico e muscolare, producendo una significativa riduzione della HbA_{1c} (Fig. 1). Studi in vitro hanno però dimostrato che il trattamento con SU produce un progressivo esaurimento della funzionalità di tali cellule; inoltre le SU non mi-

gliorano i fattori di rischio CV, promuovono aumento ponderale e causano ipoglicemia, eventi quest'ultimi associati a un aumentato rischio di malattia CV⁹. Nello studio ADVANCE (*Action in Diabetes and Vascular Disease: PreterAx and DiamicroN Modified-Release Controlled Evaluation*), l'ipoglicemia severa è risultata essere associata a un incremento significativo degli eventi maggiori CV e ad aumentata mortalità CV. Numerosi studi (nella maggior parte analisi retrospettive di banche dati, ma anche analisi prospettiche) hanno dimostrato la presenza di un incrementato rischio CV in pazienti con T2DM che assumevano SU. Tra le varie SU, l'incidenza di eventi avversi a livello CV è più evidente con la glibenclamide. In contrasto con queste osservazioni, gli studi UKPDS e ACCORD (*Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes*), non hanno evidenziato un significativo incremento della morbilità e della mortalità CV in pazienti con T2DM trattati con SU. La glibenclamide interferisce con i meccanismi molecolari del “preconditioning” ischemico, causa più frequentemente ipoglicemia e può essere associata a una maggiore incidenza di malattia CV rispetto agli altri agenti della stessa classe. Pertanto, se una SU deve essere usata, è da preferire una molecola diversa dalla glibenclamide.

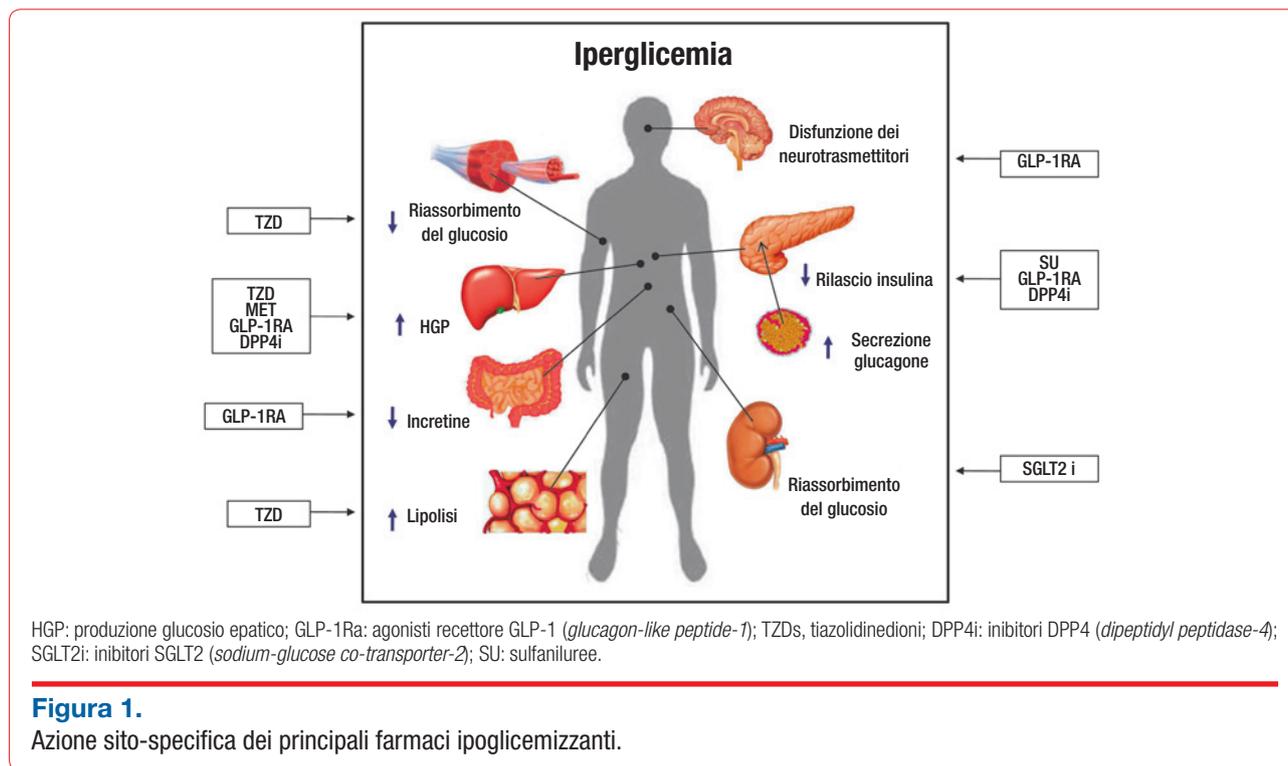
In sintesi, non è ancora del tutto chiaro se le SU sono associate a un aumentato rischio CV. Lo studio CAROLINA attualmente in corso dovrebbe finalmente risolvere questa controversia.

Meglitinidi

La repaglinide e la nateglinide sono agenti insulino-secretagoghi a breve durata d'azione che legano il recettore per le SU e un ulteriore sito sulle cellule β del pancreas (Fig. 1). Questo conferisce alle meglitinidi un profilo farmacodinamico differente che giustifica la loro assunzione prima dei pasti. Mentre le SU diminuiscono le concentrazioni plasmatiche di glucosio a digiuno, l'azione più rilevante delle meglitinidi è quella di ridurre le escursioni post-prandiali del glucosio. A causa della loro breve durata d'azione le meglitinidi provocano minore ipoglicemia e minore incremento di peso corporeo rispetto alle SU. Ambedue le meglitinidi però non hanno effetto sui classici fattori di rischio CV, sebbene una modesta riduzione dei livelli della lipoproteina “a” piccolo (LPa) sia stata riportata dopo trattamento con repaglinide. Allo stato attuale non è possibile individuare il profilo di sicurezza CV di questi agenti ipoglicemizzanti orali. In un follow-up di 740 pazienti con T2DM trattati con repaglinide, per 30 giorni, e ospedalizzati per cardiopatia ischemia miocardica, non è stata osservata differenza nella mortalità CV rispetto a 5553 pazienti diabetici trattati con glibenclamide o gliclazide.

Tiazolidinedioni

I tiazolidinedioni (TZDs, pioglitazone e rosiglitazone) (Fig. 1) esplicano i loro effetti metabolici e CV attraverso l'attivazione dei recettori PPAR- γ (*peroxisome proliferator-associated receptor- γ* : recettori attivanti la proliferazione del perossisoma di tipo gamma). Nel 2011 l'uso del rosiglitazone negli Stati Uniti è stato proi-



bito dall'FDA e il farmaco è stato anche ritirato dal commercio in Europa, a causa di un possibile incremento del rischio CV, in particolare modo di infarto miocardico. Dai dati di letteratura emergeva che il rosiglitazone era consistentemente associato a HR > 1 per gli eventi CV. Più recentemente l'FDA ha esaminato nuovamente lo studio RECORD e ha concluso che non vi era alcun aumento del rischio CV. Alla luce di queste osservazioni l'FDA ha annullato la restrizione all'uso del rosiglitazone; il farmaco però non ha riguadagnato l'attenzione dei medici negli Stati Uniti e non è stato più re-introdotta in Europa. In un ampio studio prospettico (PROactive) che ha coinvolto 5238 pazienti con T2DM, il pioglitazone ha migliorato diversi fattori di rischio CV e ha ridotto gli eventi cardiaci maggiori del 16%. In un'analisi retrospettiva della *UK General Practice Database* (che ha incluso 91.511 pazienti con T2DM con un follow-up di 7 anni), l'utilizzo del pioglitazone è stato associato a una riduzione del 31-39% della mortalità per tutte le cause. In sintesi, il pioglitazone sembra rallentare la progressione del processo aterosclerotico e ridurre l'insorgenza di eventi CV. Non è però possibile trarre conclusioni definitive sugli effetti di questa classe di farmaci ipoglicemizzanti sul rischio CV.

DPP4i

Gli inibitori della dipeptidil peptidasi-4 (DPP4i) bloccano la degradazione di GLP-1, GIP, e di altri peptidi incluso il *brain natriuretic peptide* (BNP) (Fig. 1). Questa classe di farmaci riduce in misura mi-

nore, rispetto alla metformina, l'emoglobina glicata e non influenza significativamente il peso corporeo. Diversi studi clinici hanno dimostrato una lieve riduzione dei livelli di colesterolo totale e una diminuzione delle concentrazioni di trigliceridi plasmatici. Le meta-analisi condotte hanno dimostrato che gli DPP4i (sitagliptin, vildagliptin, saxagliptin, alogliptin e linagliptin) riducono gli eventi CV. Le analisi erano però retrospettive e non erano state specificatamente disegnate per valutare gli effetti di questa classe di farmaci sulla mortalità CV. Negli studi prospettici pubblicati, come il SAVOR-TIMI (*Saxagliptin Assessment of Vascular Outcomes Recorded in Patients with Diabetes Mellitus-Thrombolysis in Myocardial Infarction*) e l'EXAMINE (*EXamination of cArdiovascular outcoMes with alogliptin versus standard of care*), è stato osservato un incremento nell'ospedalizzazione per insufficienza cardiaca cronica, instauratosi probabilmente come conseguenza dell'inibizione del *brain natriuretic peptide*. Gli studi attualmente in corso con sitagliptin (*Trial Evaluating Cardiovascular Outcomes with Sitagliptin*, TECOS) e linagliptin (*CARDiovascular Outcome study of LINAgliptin Versus Glimepiride in Early Type 2 Diabetes*, CAROLINA), probabilmente, aiuteranno a chiarire il rapporto tra questa classe di farmaci e gli eventi CV¹⁰.

GLP-1

Gli agonisti del recettore del GLP-1 (GLP-1RA) mimano l'azione del GLP-1 endogeno e sono classificati in agonisti a breve durata d'azione (lixisenatide), a durata d'azione intermedia (luraglutide),

e a lunga durata d'azione (exenatide, dulaglutide e semaglutide). I GLP-1RA migliorano l'omeostasi glucidica attraverso: (i) stimolazione della secrezione di insulina; (ii) inibizione della secrezione di glucagone; (iii) soppressione diretta e indiretta della produzione endogena di glucosio; (iv) riduzione dell'appetito; (v) aumentata sensibilità all'insulina come conseguenza della perdita di peso; (vi) ritardato svuotamento gastrico, con conseguente riduzione della iperglicemia post-prandiale (Fig. 1). Una meta-analisi di studi di fase II/III ha valutato gli effetti CV maggiori della liraglutide confrontata con altri farmaci ipoglicemizzanti. La liraglutide ha mostrato un HR pari a 0,7, suggerendo pertanto una sua influenza positiva sul rischio CV. Un'analisi retrospettiva del LifeLink Database dal 2005 al 2009 su pazienti senza storia di infarto del miocardio nei precedenti 9 mesi, ha identificato 39.275 pazienti con T2DM trattati con exenatide e 381.218 pazienti trattati con altri farmaci ipoglicemizzanti. I pazienti trattati con exenatide avevano minore probabilità ¹¹ di avere eventi CV (HR = 0,81) e di ospedalizzazione correlata agli eventi CV (HR = 0,88) o a qualsiasi altra causa (HR = 0,88). Nonostante questi dati siano incoraggianti, la risposta definitiva sull'impatto CV dei GLP-1RA dovrà attendere la conclusione degli studi LEADER (*Liraglutide Effect and Action in Diabetes: Evaluation of Cardiovascular Outcome Results*) (liraglutide), EXSCEL (*EXenatide Study of Cardiovascular Event Lowering*) (exenatide LR), ELIXA (*Evaluation of Cardiovascular Outcomes in Patients With Type 2 Diabetes After Acute Coronary Syndrome During Treatment With Lixisenatide*) (lixisenatide), SUSTAIN 6 (*Trial to Evaluate Cardiovascular and Other Long-term Outcomes With Semaglutide in Subjects With Type 2 Diabetes*) (semaglutide) e REWIND (*REsearching Cardiovascular Events with a Weekly INcretin in Diabetes*) (dulaglutide).

SGLT2i

Gli inibitori del co-trasportatore sodio-glucosio di tipo 2 (SGLT2i) rappresentano la classe più recente di farmaci ipoglicemizzanti a essere stati approvati per il trattamento del T2DM negli Stati Uniti e in Europa. Il loro meccanismo d'azione consiste nell'inibizione del trasportatore SGLT2 e nella conseguente riduzione della soglia renale del glucosio (passaggio nelle urine), che conduce a un aumento della sua escrezione nel range di 60-100 g/die (Fig. 1). Il conseguente declino dei livelli di glucosio plasmatico produce un miglioramento della funzionalità delle cellule beta pancreatiche e una riduzione dell'insulino-resistenza. Inoltre gli SGLT2i influenzano positivamente altri fattori di rischio CV: ad esempio, attraverso l'inibizione del riassorbimento di sodio nel tubulo prossimale, producono una significativa riduzione del volume intravascolare e una diminuzione della pressione arteriosa. Una meta-analisi di studi clinici di fase II/III ha coinvolto 5261 pazienti trattati con dapagliflozin, un SGLT2i, e 3021 soggetti trattati con un farmaco ipoglicemizzante di comparazione. Gli endpoint, rappresentati dagli eventi CV maggiori più l'ospedalizzazione per angina instabile, hanno mostrato un HR pari a 0,82 a favore del dapagliflozin.

Conclusioni

Gli studi finora effettuati suggeriscono che, per porre fine a una possibile prevenzione delle malattie CV, mediante farmaci ipoglicemizzanti, si deve attendere ancora la conclusione di studi clinici ampi e di lunga durata in pazienti a basso rischio. A tal fine è necessario utilizzare le moderne strategie di trattamento che siano capaci di massimizzare la riduzione dell'HbA_{1c} e di minimizzare contemporaneamente l'ipoglicemia e l'eccessivo incremento ponderale.

Bibliografia

- 1 Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group, Gerstein HC, Miller ME, Byington RP, et al. *Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes*. N Engl J Med 2008;358:2545-59.
- 2 Jørgensen CH, Gislason GH, Andersson C, et al. *Effects of oral glucose-lowering drugs on long term outcomes in patients with diabetes mellitus following myocardial infarction not treated with emergent percutaneous coronary intervention – a retrospective nationwide cohort study*. Cardiovasc Diabetol 2010;16:9:54-2.
- 3 Gaede P, Lund-Andersen H, Parving HH, et al. *Effect of a multifactorial intervention on mortality in type 2 diabetes*. N Engl J Med 2008;358:580-91.
- 4 UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 Diabetes (UKPDS 34)*. Lancet 1998;352:854-65.
- 5 Hong J, Zhang Y, Lai S, et al.; SPREAD-DIMCAD Investigators. *Effects of metformin versus glipizide on cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and coronary artery disease*. Diabetes Care 2013;36:1304-11.
- 6 Katakami N, Yamasaki Y, Hayaishi-Okano R, et al. *Metformin or glimepiride, rather than glibenclamide, attenuate progression of carotid intima-media thickness in subjects with type 2 diabetes*. Diabetologia 2004;47:1906-13.
- 7 Preiss D, Lloyd SM, Ford I, et al. *Metformin for non-diabetic patients with coronary heart disease (the CAMERA study): a randomised controlled trial*. Lancet Diabetes Endocrinol 2014;2:116-24.
- 8 Ladeiras-Lopes R, Fontes-Carvalho R, Bettencourt N, et al. *Novel therapeutic targets of metformin: metabolic syndrome and cardiovascular disease*. Expert Opin Ther Targets 2015;19:869-77.
- 9 Gerstein HC, Miller ME, Ismail-Beigi F, et al.; ACCORD Study Group. *Effects of intensive glycaemic control on ischaemic heart disease: analysis of data from the randomised, controlled ACCORD trial*. Lancet 2014;384:1936-41.
- 10 Rosenstock J, Marx N, Kahn SE, et al. *Cardiovascular outcome trials in type 2 diabetes and the sulphonylurea controversy: rationale for the active-comparator CAROLINA trial*. Diab Vasc Dis Res 2013;10:289-301.
- 11 Best JH, Hoogwerf BJ, Herman WH, et al. *Risk of cardiovascular disease events in patients with type 2 diabetes prescribed the glucagon-like peptide 1 (GLP-1) receptor agonist exenatide twice daily or other glucose-lowering therapies: a retrospective analysis of the LifeLink database*. Diabetes Care 2011;34:90-5.

Ipogonadismo: una malattia metabolica

Laura M. Mongiò
Rosita A. Condorelli
Sandro La Vignera
Aldo Eugenio Calogero
Maurizio di Mauro

Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale,
Università di Catania

Obiettivi

Imparare a non sottovalutare l'effetto del diabete e delle problematiche metaboliche sulla funzione gonadica e, viceversa, a inquadrare correttamente i pazienti ipogonadici dal punto di vista metabolico

Parole chiave

Diabete mellito
Disfunzione erettile
Ipogonadismo

Indirizzo per la corrispondenza

ROSITA A. CONDORELLI
rositacondorelli@email.it

Premessa

Ormai da molti anni è nota la relazione biunivoca tra diabete mellito tipo 2 (DM2) e ipogonadismo: il paziente con DM2 o con sindrome metabolica è più frequentemente ipogonadico, ma è anche vero che il soggetto ipogonadico è più spesso affetto da sindrome metabolica e/o DM2 rispetto alla popolazione generale; gli esatti meccanismi sottostanti a tale associazione, tuttavia, non sono stati ancora del tutto compresi.

Molti studi hanno evidenziato che i pazienti con DM2 presentano livelli ematici di testosterone (T) totale significativamente inferiori rispetto a uomini non diabetici; in particolare, nei soggetti affetti da obesità e iperinsulinemia, condizioni secondarie a insulino-resistenza e frequentemente riscontrabili nel DM2, si verifica una riduzione dei livelli sierici di T totale (e quindi un quadro di ipogonadismo), correlabile a più bassi livelli di globulina legante gli ormoni sessuali (*sex hormone-binding globulin*, SHBG), dovuti, a loro volta, a una ridotta sintesi epatica di tale proteina¹. In soggetti obesi, iperinsulinemici e diabetici, inoltre, si assiste anche a una riduzione del T libero e di quello biodisponibile. A tal proposito, si ricorda che attualmente non è raccomandato il dosaggio del T libero, in quanto a oggi non esiste ancora un metodo di laboratorio ben standardizzato per la sua misurazione, mentre può risultare di grande utilità il calcolo del T biodisponibile, per il quale esistono apposite formule, quali quella di Vermeulen, che prevedono semplicemente il dosaggio del T totale, dell'SHBG e dell'albumina (*Free & Bioavailable Testosterone calculator*: <http://www.issam.ch/freetesto.htm>).

Un'altra ipotesi volta a spiegare il legame tra DM2 e ipogonadismo è quella secondo cui in presenza di obesità e insulino-resistenza si possa verificare una compromissione della steroidogenesi a livello delle cellule di Leydig, sia a causa dell'insulino-resistenza stessa a questo livello, sia per l'azione di ormoni o citochine prodotti dal grasso viscerale. Ricordiamo, inoltre, che DM e obesità aumentano indipendentemente il rischio di disfunzione erettile (DE).

Infine, non si deve dimenticare che, considerata la fascia di età maggiormente colpita da DM2, potremmo trovarci di fronte a quadri di ipogonadismo a insorgenza tardiva (*late onset hypogonadism*, LOH), cioè un progressivo calo dei livelli di T totale e libero, accompagnato ad aumento dell'SHBG, che si verifica con il passare degli anni e non attribuibile a malattie, farmaci e fumo di sigaretta².

1° Step

Il signor G.Z. ha 55 anni, pesa 93,7 kg, ha un'altezza di 1,72 m e conseguentemente un indice di massa corporea (BMI) di 30,42 kg/mq (obesi-

tà di I grado). È felicemente sposato da 30 anni, ha avuto due figli, fa l'imprenditore. Ha fumato un pacchetto di sigarette al giorno per 25 anni, ma da 8 anni ha smesso e in atto nega consumo di alcolici e di sostanze stupefacenti. Dislipidemico in trattamento con atorvastatina 20 mg al giorno, riferisce diagnosi di DM2 circa 10 anni addietro, con controllo glicemico discreto (ultima emoglobina glicosilata (HbA_{1c}) del settembre 2014: 6,8%) grazie a uno stile di vita sano e al trattamento con ipoglicemizzanti orali (metformina 500 mg due volte al giorno). Nega precedenti chirurgici e familiarità per malattie degne di nota. Fino a quel momento il paziente non si è mai sottoposto a un controllo andrologico.

G.Z. accede per la prima volta ai nostri ambulatori nel giugno del 2015, accompagnato dalla sua signora, raccontando, non senza imbarazzo, che qualche mese prima, durante un rapporto sessuale, ha avvertito una sensazione "strana" all'asta peniena, come di piegamento, e da allora non riesce ad avere rapporti sessuali soddisfacenti. Abbiamo cercato di comprendere meglio la problematica del paziente, domandandogli se la maggiore difficoltà consistesse nel raggiungere un grado di rigidità peniena massimale o nel mantenerla ed è emerso che il problema riguardava principalmente la fase di mantenimento dell'erezione e, talvolta, anche quella di raggiungimento. Alla nostra richiesta riguardante la presenza delle fisiologiche erezioni mattutine, la risposta è stata negativa. Nega invece altri problemi della sfera sessuale, quale eiaculazione precoce (EP). Tuttavia, continuando a porre delle domande al paziente, abbiamo scoperto una lieve, e a suo dire ingiustificata, deflessione del tono dell'umore, una riduzione del desiderio sessuale e un rallentato ritmo di crescita della barba.

Sulla base di questi dati e tenendo in considerazione le comorbidità del paziente (abbiamo detto che il DM rientra tra le cause di DE), ci siamo inizialmente orientati su una forma organica di DE, escludendo in un primo momento le forme a eziopatogenesi psicogena. Le principali cause di DE sono riportate in figura 1.

Domanda n. 1

Esiste uno strumento per l'assegnazione di un "punteggio" di gravità della DE?

Risposta alla domanda n. 1

Un valido aiuto al clinico per la comprensione della gravità della DE è rappresentato dall'*International Index of Erectile Function* (IIEF), in particolar modo nella sua versione a 5 domande (IIEF-5)³, per ognuna delle quali sono previste 5 risposte, a cui viene attribuito un punteggio. A seconda di quest'ultimo, si definiscono le seguenti situazioni:

- punteggio 5-7: DE di grado grave;
- punteggio 8-11: DE di grado moderato;
- punteggio 12-16: DE di grado lieve-moderato;
- punteggio 17-21: DE di grado lieve.

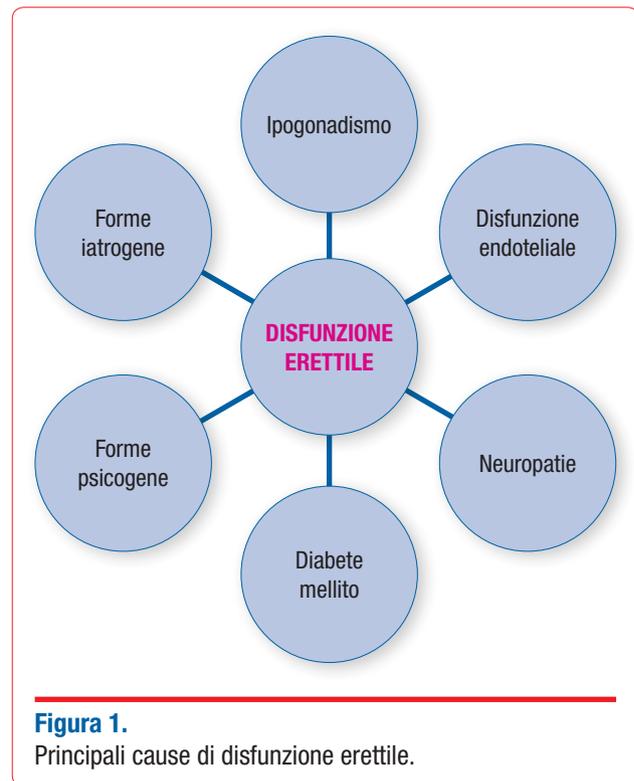


Figura 1.
Principali cause di disfunzione erettile.

2° Step

In primo luogo abbiamo richiesto a G.Z. di sottoporsi a un prelievo ematochimico per una valutazione dell'assetto glicometabolico, che il paziente non eseguiva da diversi mesi, e per dosaggio dei seguenti ormoni:

- LH;
- FSH;
- T totale;
- prolattina;

Il paziente dopo poche settimane è ritornato presso il nostro ambulatorio, portando in visione un eco color doppler dei tronchi sovraortici (TSA), eseguito circa 18 mesi prima su prescrizione dello specialista diabetologo, deponente per stenosi non emodinamicamente significativa della carotide esterna bilateralmente. Per quanto concerne gli esami ematochimici da noi richiesti, l'HbA_{1c} mostrava un peggioramento rispetto al valore precedente (7,3%), profilo lipidico nella norma e una riduzione dei livelli di T totale (4,3 nmol/L, v.n. 12,15-30,88) in presenza di gonadotropine lievemente superiori alla norma: si tratta quindi di un ipogonadismo primario.

3° Step

Nonostante il riscontro di un quadro di ipogonadismo che possa

Tabella I. Valori di riferimento per l'interpretazione dell'ECD penieno dinamico.

	Normale	Ipoafflusso arterioso	Deficit del meccanismo veno-occlusivo	Forme miste
Picco di velocità sistolica (PSV)	> 30 cm/sec	< 30 cm/sec	> 30 cm/sec	< 30 cm/sec
Velocità telediastolica (EDV)	< 5 cm/sec	< 5 cm/sec	> 5 cm/sec	> 5 cm/sec

Tabella II. Risultati dell'ECD penieno dinamico di G.Z.

Tempo	PSV AC destra	EDV AC destra	PSV AC sinistra	EDV AC sinistra
10'	35	13	35	13
	> 30	< 5	> 30	< 5

già di per sé giustificare la DE lamentata dal paziente, in considerazione della presenza di placche ateromasiche a livello carotideo dimostrate dal doppler TSA, abbiamo reputato opportuno un ulteriore approfondimento diagnostico ed è stato pertanto richiesto un eco color doppler (ECD) penieno dinamico, con studio dei vasi penieni dopo induzione dell'erezione, mediante la somministrazione intracavernosa di 20 mcg di alprostadil (Tab. I). Infatti il DM si accompagna spesso a disfunzione endoteliale e la DE andrebbe indagata in tutti i pazienti diabetici, proprio in quanto spia sentinella di danno a livello dell'endotelio vascolare. Infine, non va dimenticato che il DM può essere causa di DE anche in seguito all'instaurarsi di neuropatia, sebbene non sia il caso del nostro paziente, che ha eseguito i test per la valutazione dell'esistenza di neuropatia diabetica pochi mesi addietro, risultati tutti negativi. L'ECD penieno dinamico di G.Z. ha evidenziato un deficit del meccanismo veno-occlusivo bilateralmente, mentre a livello arterioso non vi sono alterazioni significative (Tab. II).

Domanda n. 2

Qual è il trattamento indicato in questi pazienti?

Risposta alla domanda n. 2

In pazienti con DM e ipogonadismo è indicato il trattamento sostitutivo con T. Infatti, la terapia con T oltre a migliorare il quadro clinico correlato all'ipogonadismo in sé, si è dimostrata efficace anche nel migliorare il compenso glico-metabolico di questi pazienti ⁴.

Conclusioni

G.Z. ha iniziato a praticare terapia con T enantato 250 mg, 1 fiala ogni 28 giorni. Al controllo ambulatoriale dopo 3 mesi dall'inizio del trattamento sostitutivo, il paziente ha esibito ottimali livelli ematici di T totale in assenza di movimenti dell'ematocrito e del PSA (che vanno sempre monitorati in soggetti che praticano simili terapie) e un miglioramento del controllo glicemico e dell'HbA_{1c} (6,5%) senza alcun aggiustamento della terapia anti-diabetica. Anche la performance sessuale è nettamente migliorata, G.Z. riesce ad avere erezioni valide e durature e la DE in atto si manifesta solo occasionalmente.

Bibliografia

- 1 Costanzo PR1, Suárez SM, Scaglia HE, et al. *Evaluation of the hypothalamic-pituitary-gonadal axis in eugonadal men with type 2 diabetes mellitus*. *Andrology* 2014;2:117-24.
- 2 Harman SM, Metter EJ, Tobin JD, et al.; Baltimore Longitudinal Study of Aging. *Longitudinal effects of aging on serum total and free testosterone levels in healthy men*. *Baltimore Longitudinal Study of Aging*. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:724-31.
- 3 Rosen R, Cappelleri J, Smith M, et al. *Development and evaluation of an abridged, 5-item version of the International Index of Erectile Function (IIEF-5) as a diagnostic tool for erectile dysfunction*. *Int J Impot Res* 1999;11:319-26.
- 4 Hackett G, Cole N, Bhartia M, et al.; BLAST Study Group. *Testosterone replacement therapy improves metabolic parameters in hypogonadal men with type 2 diabetes but not in men with coexisting depression: the BLAST study*. *J Sex Med* 2014;11:840-56.

Congresso Regionale SIMG



<http://www.diabete-rivistamedia.it/report-congresso-simg-sicilia-20-21-maggio-2016/>

Umberto Alecci

Segretario Organizzativo Sud SIMG

I temi più salienti del Congresso Regionale SIMG Caltanissetta, 20-21 maggio 2015

- ✓ DPP-4 e sicurezza cardiovascolare: gli studi TECOS - SAVOR - EXAMINE
- ✓ Modello di formazione e informazione delle sessioni metaboliche con messaggi e obiettivi semplici e funzionali
- ✓ Gli esami inutili nel diabete
- ✓ Le regole regionali sulle insuline biosimilari
- ✓ Integrazione tra Medicina Generale e Dipartimento Regionale Farmaco per la corretta gestione dei farmaci per la cura del diabete: i Progetti AIFA
- ✓ Le attività di ricerca dei medici in formazione specifica

Attività Fisica e Diabete



www.diabete-rivistamedia.it/attivita-fisica-e-diabete-un-video-per-il-paziente/

Maurizio di Mauro

*Responsabile UO Diabetologia
Policlinico di Catania*



- ✓ L'attività fisica consente un miglioramento rilevante della qualità di vita attraverso la riduzione del peso corporeo, il miglioramento della glicemia e di altri innegabili benefici sui lipidi e sulla pressione arteriosa
- ✓ Un'attività fisica programmata e corretta riduce il rischio cardiovascolare, elevatissimo nel paziente diabetico
- ✓ In ogni visita ambulatoriale si dovrebbe effettuare la verifica non solo del diario glicemico ma anche di quello dell'attività fisica
- ✓ Un'attività fisica ben programmata e strutturata riduce le temute ipoglicemie grazie alla prevedibilità della caduta glicemica
- ✓ È importante ricordare che ogni attività fisica prevede una fase di riscaldamento, un fase centrale e una fase di stretching

TUTTO DIABETE



NOTIZIE DAL MONDO
DEL FARMACO



NOTIZIE DAL MONDO
DELLA DIAGNOSTICA



NOTIZIE DAL MONDO
DEI DEVICE



FOCUS



Una Sfida Terapeutica Risolta Grazie a Dapaglifozin

L'efficacia del trattamento insulinico nel diabete mellito tipo 2 può essere preclusa dalla scarsa aderenza del paziente, che ne teme spesso gli effetti collaterali.

Il sig. G.Q. di 62 anni è affetto da diabete tipo 2 da 17 anni, complicato da retinopatia con edema maculare e nefropatia microalbuminurica; si associano sovrappeso, ipertensione arteriosa e dislipidemia mista, entrambe in terapia. Dopo il fallimento di diversi schemi terapeutici, da 3 anni è in terapia insulinica, a dosi progressivamente crescenti, associata a metformina, con scadente compenso glicemico (HbA_{1c} fra 64 e 86 mmol/mol).

Al controllo lamenta incremento ponderale di 5 kg da quando ha iniziato l'insulina, senza un significativo miglioramento glicemico, nonostante un discreto stile di vita. Riferisce un'irregolare aderenza alla terapia prescritta (insulina lispro 10 + 20 + 20 UI, glargine 44 UI), con frequente autoriduzione delle dosi di insulina o mancata somministrazione per valori glicemici < 120 mg/dl. Allega i seguenti esami: glicemia 189 mg/dl, HbA_{1c} 71 mmol/mol, eGFR CKD-EPI 80 ml/min, colesterolo LDL 42 mg/dl, HDL 58 mg/dl. Al diario glicemico: valori a digiuno variabili fra 90 e 200 mg/dl; post-prandiali fra 180 e 210 mg/dl. Peso: 76 kg, pressione arteriosa: 140/80 mmHg.

Vista la buona funzione renale si prescrive dapaglifozin/metformina 5/1000 mg a colazione e cena, mantenendo invariate le dosi di insulina. Si educa il paziente a mantenere un adeguato apporto idrico e a somministrarsi regolarmente l'insulina.

Un mese dopo, il sig. G.Q. è soddisfatto dei risultati ottenuti; si rileva riduzione del peso corporeo (3 kg) e delle glicemie: a digiuno < 135 mg/dl, dopo i pasti < 180 mg/dl; la comparsa di lievi ipoglicemie lo ha indotto a ridurre le dosi di insulina: lispro 5 + 15 + 15 UI; glargine 40 UI. La pressione arteriosa è 120/80 mmHg.

Dopo altri 2 mesi porta in visione i seguenti esami: glicemia 120 mg/dl, HbA_{1c} 57 mmol/mol, eGFR CKD-EPI 64 ml/min (riduzione del filtrato attesa), LDL 34 mg/dl, HDL 63 mg/dl. Le glicemie, le dosi di insulina, il peso corporeo e la pressione arteriosa si sono mantenuti stabili, senza ipoglicemie. Il paziente ha riacquisito fiducia nella terapia prescritta, mostrando una completa adesione alle nostre indicazioni.

Questo è un esempio di una possibile collocazione nel trattamento del diabete tipo 2 della classe degli SGLT2-inibitori, che qui rappresenta una nuova e valida opportunità terapeutica, ove tutti i precedenti tentativi erano falliti. Il meccanismo d'azione insulino-indipendente la rende una buona opzione anche in una fase tardiva di malattia, in associazione a insulina. La rapida e buona efficacia clinica, la riduzione ponderale e del fabbisogno insulinico soddisfano il paziente, migliorandone la compliance terapeutica. Inoltre gli effetti benefici sulla pressione arteriosa e il possibile ruolo nefroprotettivo di tale classe di farmaci¹ sono molto rilevanti nel paziente diabetico, soprattutto in presenza di microangiopatia.

Bibliografia

¹ Ponziani MC, Corigliano G, Giancaterini A, et al. SGLT2 inibitori. Giornale AMD 2015;18;2S:25-41.

Myriam Gandolfo

Dirigente medico Struttura Complessa di Endocrinologia e Diabetologia, Ospedale di Circolo di Varese, ASST Sette Laghi

Parole chiave

Insulina
Dapaglifozin
Compliance terapeutica

Indirizzo per la corrispondenza

MYRIAM GANDOLFO
myriam.gandolfo@asst-settelaghi.it

Azione Sinergica di Incretine e Gliflozine: una strategia vincente?

Matteo Monami

SODc Diabetologia, AOU Careggi, Firenze

Parole chiave

Diabete tipo 2
Analogo GLP-1
Gliflozine

S.L., 66 anni, sposato, affetto da diabete mellito tipo 2 e obesità grave da circa 15 anni, conduce una vita molto sedentaria, a causa di una grave forma di coartrosi. Dopo un periodo di qualche anno in terapia con ipoglicemizzanti orali, da 5 anni è in terapia insulinica basal-bolus (analogo rapido dell'insulina 10 UI ai pasti e analogo lento 12 UI la sera) e metformina 1700 mg/die. L'ultima HbA_{1c} è 8,7% (71 mmol/mol). In anamnesi, da segnalare ipertensione arteriosa, ipertrigliceridemia, steatosi epatica grave, broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO) in ex-fumatore e coartrosi bilaterale da 10 anni.

Alla visita odierna: indice di massa corporea (IMC) 40,5 kg/m², pressione arteriosa 150/90 mmHg, creatinina 1,2 mg/dl, glicemia a digiuno 165 mg/dl.

Il paziente porta in visione le glicemie domiciliari dell'ultimo mese, che mostrano valori di glicemia non ottimali (numerose iperglicemie postprandiali e saltuarie ipoglicemie prima di pranzo).

In considerazione del quadro clinico e glicemico e soprattutto dell'elevato grado di obesità, è stato deciso di provare a migliorare il compenso glicemico, riducendo possibilmente il fabbisogno insulinico giornaliero, con un'associazione preconstituita dapagliflozin e metformina (5/1000 mg, due volte al giorno), scalando le dosi di insulina (analoghi rapidi 5 + 7 + 7 e lento 8 UI).

Dopo 1 mese il paziente torna al controllo con profili glicemici nettamente migliorati, riferendo di aver ulteriormente ridotto, in maniera autonoma, le dosi di insulina. Permangono, tuttavia, ancora valori di glicemia a digiuno e prima di cena non a target (non fa spuntini). Si tenta di sospendere la terapia con analoghi rapidi e si porta a 10 UI l'analogo lento della sera.

Dopo 4 mesi il paziente torna al controllo con i seguenti parametri: IMC 39,0, HbA_{1c} 7,8%. Il paziente è molto soddisfatto dei risultati ottenuti, anche se il compenso glicemico non è ancora ottimale e stia facendo ancora insulina basale. Si propone pertanto al paziente una terapia di associazione dapagliflozin ed exenatide LAR, provando a sospendere del tutto l'insulina. Il paziente accetta la terapia e decide di pagare la terapia con dapagliflozin, che come è noto non è rimborsabile con farmaci incretinici. Inoltre, il paziente si è deciso a intraprendere un percorso educativo, con tecniche cognitivo-comportamentali di gruppo, in modo da migliorare le sue abitudini alimentari e incrementare gradualmente l'attività fisica. Dopo 6 mesi, il paziente torna al controllo, ulteriormente dimagrito (IMC 37,6). La pressione arteriosa si è ridotta, così come l'ipertrigliceridemia e la HbA_{1c} che è ora 7,2% (55 mmol/mol).

Questo caso clinico suggerisce come l'associazione tra analogo del GLP-1 e gliflozine possa avere un razionale, specie nel paziente in grave sovrappeso corporeo e che, anche nel paziente diabetico da molti anni e in terapia insulinica intensiva, queste terapie innovative possono essere d'aiuto nel migliorare il compenso glicemico, riducendo significativamente il fabbisogno insulinico.

Bibliografia di riferimento

Monami M, Dicembrini I, Marchionni N, et al. *Effects of glucagon-like peptide-1 receptor agonists on body weight: a meta-analysis*. Exp Diabetes Res 2012 [Epub Ahead of Print].

Saroka RM, Kane MP, Busch RS, et al. *SGLT-2 inhibitor therapy added to GLP-1 agonist therapy in the management of T2DM*. Endocr Pract 2015;21:1315-22.

Indirizzo per la corrispondenza

MATTEO MONAMI

matteo.monami@unifi.it

Per i pazienti in trattamento con le Glinidi/Sulfaniluree, quale Ipoglicemizzante per lo Switch Terapeutico?

La recente introduzione di nuove classi di farmaci ipoglicemizzanti ha ampliato la possibilità di portare a target i pazienti diabetici in sicurezza, grazie anche a una significativa minore incidenza di effetti indesiderati e di rischio ipoglicemico¹. Questa situazione pone i diabetologi di fronte a un quesito critico che è di natura etica, scientifica e di appropriatezza prescrittiva e cioè scegliere se continuare a far assumere ai propri assistiti le glinidi/sulfaniluree, soprattutto quelle di vecchia generazione e ciò anche in presenza di un accettabile compenso glicemico, oppure effettuare il loro switch terapeutico in favore delle nuove classi di farmaci con profilo di sicurezza più elevata. E, se si optasse per la seconda ipotesi, quale classe dei nuovi ipoglicemizzanti sarebbe quella più indicata per sfruttarne al massimo le potenzialità?

Le sulfaniluree (SU), introdotte in commercio negli anni '50, esercitano la loro azione ipoglicemizzante stimolando la secrezione insulinica in modo glucosio-indipendente, attraverso il legame ai recettori SUR1 associati ai canali K⁺ ATP-dipendente (KATP), nella membrana delle cellule β del pancreas. Il trattamento con SU si associa a maggior rischio di ipoglicemie, a incremento ponderale e limitata persistenza di efficacia. Numerosi studi osservazionali e meta-analisi suggeriscono che le SU aumentano il rischio di mortalità cardiovascolare (CV) e risulta ben dimostrato un aumento della mortalità per tutte le cause nei soggetti che assumono tale trattamento. Tali effetti avversi sono ben più evidenti per glibenclamide, che presenta una minore selettività per i recettori pancreatici, rispetto alle altre molecole della classe e in particolare alla gliclazide².

Analoghe considerazioni possono essere estese anche alla repaglinide perché, pur avendo una struttura molecolare diversa, si lega agli stessi recettori delle sulfaniluree, sia a livello delle beta-cellule pancreatiche che a livello extrapancreatico e la stessa scheda tecnica di repaglinide richiama la possibilità di un aumentato rischio CV durante l'uso di questo farmaco. Inoltre, contrariamente alla diffusa convinzione che la sua più breve emivita sia più maneggevole nel soggetto anziano, la scheda tecnica richiama il fatto che non ci sono studi nei soggetti di età superiore a 75 anni e che in tali soggetti non è raccomandata, così come non è raccomandata nei soggetti con insufficienza renale severa.

I vecchi secretagoghi presentano, peraltro, una significativa interazione con numerose altre molecole che ne limitano ancor più l'utilizzo, a differenza degli ipoglicemizzanti orali di più recente introduzione.

A dispetto di tali considerazioni, in Italia, l'utilizzo delle SU/glinidi è ancora ampiamente diffusa. Gli Annali AMD 2012 rilevano che l'utilizzo delle SU, dal 2004 al 2011, è rimasto stabile con una percentuale di circa il 35% dei

Giuseppe Memoli

Centro Antidiabete "San Luca" Ariano Irpino (AV)

Parole chiave

Glinidi
Sulfaniluree
Switch Terapeutico

Indirizzo per la corrispondenza

GIUSEPPE MEMOLI
memolig@libero.it

soggetti trattati con tale molecole e per la repaglinide, si è addirittura registrato un incremento di utilizzo fino a circa l'8,5% dei pazienti trattati negli ambulatori di diabetologia e, cosa più preoccupante, circa il 50% dei pazienti di età superiore a 75 anni risulta in trattamento con tali farmaci, da soli o in associazione³. Analoghi dati si evidenziano nel Rapporto ARNO Diabete 2015⁴ che, relativamente all'impiego diffuso di SU e repaglinide, invita a un "approfondita riflessione".

Stante queste premesse, quale tipologia di paziente in trattamento con SU/glinide (da sole o in associazione) sarebbe eleggibile per lo switch terapeutico in favore di altre molecole? E quale molecola sarebbe più indicata? La risposta al primo quesito è abbastanza semplice: si tratterebbe di pazienti non a target glicemico (anche se questo non è un criterio assoluto), in età avanzata, con profilo cardiometabolico a rischio (sovrappeso/obeso, iperteso, dislipidemico) e/o con pregressi eventi CV. Si converrà che questo profilo corrisponde alla maggioranza dei nostri pazienti diabetici. Anche il profilo di rischio ipoglicemico del paziente andrebbe opportunamente valutato. Inoltre, sono da considerare le funzioni renale ed epatica ed eventuali comorbidità e tutto va contestualizzato nella complessità della gestione personalizzata della terapia, in maniera appropriata e caso per caso.

Gli inibitori di SGLT2 (SGLT2i) o glifozine sono una classe di farmaci di recente sviluppo che inibendo il cotrasportatore sodio-

glucosio SGLT2, localizzato nella parte prossimale del tubulo contorto renale, determinano un blocco del riassorbimento del glucosio e del sodio e quindi un'eliminazione di glucosio attraverso le urine con un meccanismo glucosio dipendente. Il trattamento con SGLT2i non si associa a rischio di ipoglicemie, a meno che non vengano associati a SU e/o a insulina. Il meccanismo d'azione è indipendente dalla funzionalità beta-cellulare, pertanto tali farmaci garantiscono efficacia in tutto l'arco temporale della malattia diabetica, spendibile anche in pazienti con lunga storia di trattamento con SU.

L'efficacia degli SGLT2i dipende dalla funzione renale e, pertanto, il loro uso non è raccomandato in pazienti con filtrato renale ridotto (GFR < 60 ml/min). Negli anziani, soprattutto se in trattamento con diuretici, essendo a rischio più elevato di deplezione di volume, gli SGLT2i dovrebbero essere usati con cautela.

L'utilizzo di questi farmaci determina un aumento di incidenza di infezioni urinarie e soprattutto genitali, per cui il paziente va istruito a condizioni igieniche appropriate e di recente le agenzie regolatorie del farmaco e la comunità scientifica hanno attenzionato una possibile associazione di casi di chetoacidosi in alcune particolari condizioni predisponenti.

Nei trial di confronto diretto, in associazione a metformina, gli SGLT2i hanno efficacia sulla HbA_{1c} uguale o superiore alle SU, nel caso del dapagliflozin, il capostipite di questa classe di farmaci, con un'efficacia sostenuta nel tempo fino a 4 anni^{5,6}.

Tabella I. MACE e ulteriori eventi CV in pazienti con una storia di malattie CV (da Sonesson et al, 2016, mod.)⁹.

Evento	Pazienti con eventi				A favore di DAPA ← • → Controllo	HR (95% CI)
	DAPA N=1856	Tasso di eventi/ 100 p-y	CTRL N=1358	Tasso di eventi/ 100 p-y		
MACE in pazienti con una storia di CVD	50/1799	2,21	45/1325	2,76		0,80 (0,53, 1,22)
Morte CV	15/1632	0,74	13/1213	0,85		0,79 (0,37, 1,69)
MI	18/1677	0,82	22/1246	1,39		0,58 (0,30, 1,11)
Ictus	18/1388	0,95	14/1130	0,96		1,01 (0,49, 2,07)
UA	18/1559	0,87	16/1187	1,06		0,88 (0,44, 1,77)
Rivascolarizzazione coronarica non pianificata	43/1704	1,96	42/1254	2,67		0,80 (0,51, 1,23)
Ospedalizzazione per insufficienza cardiaca	10/1485	0,51	14/1172	0,94		0,37 (0,16, 0,89)

N: numero di pazienti del gruppo trattato; MACE: maggiore evento cardiovascolare avverso; CV: cardiovascolare; CVD: malattia cardiovascolare; DAPA: dapagliflozin; p-y: anni paziente; CTRL: controllo; HR: rapporto di hazard; CI: intervallo di confidenza; MI: infarto del miocardio; UA: angina instabile.

* Le stime non hanno mostrato un aumento del rischio di eventi CV nei pazienti con una storia di CVD.

La riduzione di HbA_{1c}, pressione arteriosa e peso corporei ottenuti con dapagliflozin nei RCT trovano conferma nei dati “real life”⁷ d’oltralpe che vantano un’esperienza più lunga nell’uso di questo farmaco, il primo SGLT2i approvato a livello europeo. Il primo studio di outcome CV con SGLT2i, lo studio EMPAREG OUTCOME, con empagliflozin condotto in pazienti con pregressi eventi CV, ha mostrato, rispetto al placebo, una riduzione del 14% degli eventi CV maggiori, una riduzione del 38% della mortalità CV e del 32% della mortalità totale⁸. Una recente meta-analisi ha valutato 21 RCT in fase 2b/3, per un totale di 5936 pazienti trattati con dapagliflozin, affermandone il profilo di sicurezza CV in termini di MACE (morte

CV, stroke e infarto non fatali) verso placebo o comparatore attivo⁹.

Considerando gli effetti positivi del dapagliflozin su numerosi fattori di rischio CV (pressione arteriosa, peso corporeo, grasso viscerale, albuminuria e ac. urico) e il pressoché nullo rischio di ipoglicemia associato, sono attesi i risultati dello studio DECLARE disegnato per stabilire il ruolo del dapagliflozin anche in prevenzione primaria, che equivale a dire, la quasi totalità dei nostri pazienti diabetici¹⁰.

Viene qui di seguito riportato l’esperienza personale di “switch” terapeutico in favore di dapagliflozin in pazienti che assumevano SU o repaglinide, da sole o in varie associazioni.

Caso n. 1. Paziente di 55 anni, maschio, diabetico da 4 anni, multipli fattori di rischio CV (familiarità, ipertensione art. ipercolesterolemia) in trattamento con metformina/glibenclamide 400 mg/2,5 mg 1 cpr a pranzo e mezza cpr a cena, che è stata sostituita con dapagliflozin 10 mg al mattino + metformina 1000 mg a pranzo e cena.

Parametri clinico-metabolici	T0 (allo switch)	T1 (5 mesi)	T2 (9 mesi)	T3 (12 mesi)
BMI (indice di massa corporea)	35,9	30,5	29,4	29,9
CV (circonferenza vita) cm	117	106	103	106
Glicemia a digiuno mg/dl	132	87	92	91
HbA _{1c} %	6,1%	5,6%	5,6%	5,5%
Pressione arteriosa mmHg	140/95	110/70	110/70	120/80
GFR MDRD (1,73/ml/min)	84	77	101	103

Commento: il paziente era apparentemente a target anche se il valore così basso di HbA_{1c} faceva sospettare episodi ipoglicemici. Il risultato a un anno è un persistente ottimo compenso glicemico, riduzione del peso di oltre 15 kg e riduzione della posologia dell’antipertensivo che stava assumendo.

GRF: tasso di filtrazione glomerulare; MDRD: *modification of diet in renal diseases*.

Caso n. 2. Paziente di 67 anni, femmina, diabetica da 15 anni, (ipertensione art., ipercolesterolemia, fumo) in trattamento con glibenclamide 5 mg a pranzo e 2,5 mg a cena con referenza di frequenti ipoglicemie nel tardo pomeriggio, (intollerante alla metformina e anche al vildagliptin, che era stato prescritto al posto della glibenclamide), sostituita con dapagliflozin 10 mg al mattino.

Parametri clinico-metabolici	T0 (allo switch)	T1 (3 mesi)	T2 (7 mesi)
BMI (indice di massa corporea)	30,5	29	28,5
CV (circonferenza vita) cm	107	104	102
Glicemia a digiuno mg/dl	145	151	123
HbA _{1c} %	6,7%	7,1%	6,8%
Pressione arteriosa mmHg	140/70	130/70	130/70
GFR MDRD (1,73/ml/min)	98	105	100

Commento: mantenimento del target dell’HbA_{1c} che non si discosta da quello ottenuto con la precedente terapia, ma senza alcun episodio ipoglicemico e con riduzione del peso. GRF: tasso di filtrazione glomerulare; MDRD: *modification of diet in renal diseases*.

Caso n. 3. Paziente di 69 anni, femmina, diabetica da 29 anni, multipli fattori di rischio CV (familiarità, ipertensione art. ipercolesterolemia, iperuricemia, obesità) in trattamento con repaglinide 2 mg + metformina 850 mg ai 3 pasti principali + insulina degludec 20 UI/sc/die che è stata sostituita con dapagliflozin 10 mg al mattino + metformina 850 mg ai 3 pasti principali, lasciando invariata la dose di insulina degludec.

Parametri clinico-metabolici	T0 (allo switch)	T1 (4 mesi)	T2 (7 mesi)	T3 (9 mesi)
BMI (indice di massa corporea)	32,9	30,8	31,5	30,8
CV (circonferenza vita) cm	119	115	112	113
Glicemia a digiuno mg/dl	188	97	103	109
HbA _{1c} %	8,4%	7,7%	7,9%	7,8%
Pressione arteriosa mmHg	130/70	110/60	110/60	140/70
GFR MDRD (1,73/ml/min)	97	112	124	101

Commento: riduzione dell'HbA_{1c} di 0,6% che però non è sufficiente per il raggiungimento del target; (dal profilo glicemico domiciliare si rileva iperglicemia post cena), riduzione del peso di circa 5 kg e della CV. Episodi di infezione genitale di grado lieve prontamente risolti con terapia topica.

GRF: tasso di filtrazione glomerulare; MDRD: *modification of diet in renal diseases*.

Caso n. 4. Paziente di 64 anni, maschio, diabetico da 14 anni, multipli fattori di rischio CV (ipertensione art. ipercolesterolemia, fumo), muratore, in trattamento con metformina 500 mg/glibenclamide 5 mg a pranzo e cena + insulina degludec 30 UI/sc/die, che è stata sostituita con dapagliflozin 10 mg al mattino + metformina 1000 mg a pranzo e cena, lasciando invariata la dose di insulina degludec.

Parametri clinico-metabolici	T0 (allo switch)	T1 (4 mesi)	T2 (8 mesi)
BMI (indice di massa corporea)	30,7	30,9	30,1
CV (circonferenza vita) cm	111	107	108
Glicemia a digiuno mg/dl	188	97	103
HbA _{1c} %	8,8%	7,6%	7,3%
Pressione arteriosa mmHg	140/90	120/60	120/70
GFR MDRD (1,73/ml/min)	73	146	107

Commento: riduzione dell'HbA_{1c} di 1,5% che si avvicina al target; riduzione del peso di circa 1,5 kg. Non ipoglicemie. Durante il follow è stato necessario aumentare la dose di insulina degludec. Nessun effetto collaterale e buona soddisfazione al trattamento. Da segnalare il miglioramento della funzione renale e la riduzione dei valori pressori. Migliorata la cenestesi. GRF: tasso di filtrazione glomerulare; MDRD: *modification of diet in renal diseases*.

Caso n. 5. Paziente di 69 anni, femmina, diabetica da 18 anni, ipertesa, ipercolesterolemica, in trattamento con metformina 1000 mg a pranzo e cena + glimepiride 3 mg a pranzo + insulina lispro protaminata 10 UI/sc/ al bed time che è stata sostituita con dapagliflozin 10 mg al mattino + metformina 1000 mg a pranzo e cena, lasciando invariata la dose di insulina lispro protaminata.

Parametri clinico-metabolici	T0 (allo switch)	T1 (4 mesi)	T2 (8 mesi)	T2 (8 mesi)
BMI (indice di massa corporea)	34,7	32,5	32,9	31,9
CV (circonferenza vita) cm	109	106	106	105
Glicemia a digiuno mg/dl	188	109	134	117
HbA _{1c} %	8,6%	6,7%	6,8%	6,8%
Pressione arteriosa mmHg	140/90	130/70	130/70	120/70
GFR MDRD (1,73/ml/min)	95	93	n.d.	143

Commento: riduzione dell'HbA_{1c} di 1,8% che ha permesso di raggiungere il target; riduzione del peso di circa 6 kg. Non ipoglicemie. Da rilevare un miglioramento della funzione renale. Nessun effetto collaterale. GRF: tasso di filtrazione glomerulare; MDRD: *modification of diet in renal diseases*.

Commento

Si tratta di pochi casi di cui si dispongono dati di follow-up sufficienti per un'accettabile valutazione clinica e da essi si evidenzia l'articolato profilo di efficacia del dapagliflozin, non solo sul compenso glicemico, ma anche su tutto il profilo di rischio cardiometabolico di questi pazienti. Si sono osservate meno ipoglicemie e la qualità di vita dei pazienti ne ha beneficiato. Molti altri casi simili sono in corso di valutazione e i risultati preliminari sono incoraggianti nel continuare a considerare la terapia con le glifozine un'interessante opportunità di modifica della terapia ipoglicemizzante nei pazienti in trattamento con glinidi/SU.

Solo in alcuni pazienti, ancora in corso di osservazione, che assumevano da molti anni l'associazione metformina/glibenclamide, lo switch verso metformina/dapagliflozin non è stato inizialmente soddisfacente nel migliorare i profili glicemici domiciliari nelle prime settimane di trattamento e, pertanto, è stato necessario aggiungere insulina basale. Questo a dimostrazione che le SU, anche se presentano tanti aspetti negativi, sono degli efficaci secretagoghi, in particolare la glibenclamide, soprattutto nei primi anni di utilizzo.

Conclusioni

“... Con la presente lettera ci permettiamo di suggerire ad AIFA di pronunciarsi in maniera ufficiale raccomandando ai medici che curano le persone con diabete di non usare glibenclamide e di preferire gliclazide in caso di ricorso alle sulfoniluree per la terapia della malattia”.

Così concludeva una lettera ufficiale, in data 3 aprile 2015, a firma dei Presidenti di AMD e SID, indirizzata alla Direzione dell'AIFA e ciò in ossequio del principio ippocratico del *Primum non nocere*.

Per tale motivo sarebbe auspicabile che i pazienti che assumono glinidi o SU di vecchia generazione possano esperire altre

opzioni terapeutiche e le glifozine con le loro caratteristiche di efficacia, tollerabilità ed effetti protettivi sugli eventi CV rappresentano una valida alternativa terapeutica.

Bibliografia

- 1 Associazione Medici Diabetologi e Società Italiana di Diabetologia. *Standard italiani per la cura del diabete*. AMD-SID, 2014.
- 2 Monami M, Genovese S, Mannucci E. *Cardiovascular safety of sulfonylureas: a meta-analysis of randomized clinical trials*. *Diabetes Obes Metab* 2013;15:938-53.
- 3 *Analisi prospettica degli indicatori di qualità dell'Assistenza del diabete in Italia (2004-2011)* AMD. Torino: Kino, 2013.
- 4 Osservatorio ARNO Diabete “profilo assistenziale della popolazione con diabete”. Rapporto 2015.
- 5 Bailey CJ, Gross JL, Hennicken D, et al. *Dapagliflozin add-on to metformin in type 2 diabetes inadequately controlled with metformin: a randomized, double-blind, placebo controlled 102-week trial*. *BMC Med* 2013;11:43.
- 6 Del Prato S, Nauck M, Durán-García S, et al. *Long-term glycaemic response and tolerability of dapagliflozin versus a sulphonylurea as add-on therapy to metformin in patients with type 2 diabetes: 4-year data*. *Diabetes Obesity Metabolism* 2015;17:581-90.
- 7 Wilding JPH. *Weight gain in the treatment of Type 2 diabetes: is it inevitable?* Poster presented at the 51st European Association for the Study of Diabetes, Stockholm, Sweden, 14-18 September 2015 (Abstract A-15-209).
- 8 Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al. *Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes*. *N Engl J Med* 2015;373:2117-28.
- 9 Sonesson, Johansson PA, Johnsson E, et al. *Cardiovascular effects of dapagliflozin in patients with type 2 diabetes and different risk categories: a meta-analysis*. *Cardiovasc Diabetol* 2016;15:37.
- 10 Inzucchi SE, Zinman B, Wanner C, et al. *SGLT-2 inhibitors and cardiovascular risk: proposed pathways and review of ongoing outcome trials*. *Diab Vasc Dis Res* 2015;12:90-100.

Trattamento con Exenatide LAR e marcatori di rischio cardiovascolare: un caso clinico

Sergio Vecchiarelli

Specialista ambulatoriale
ASReM Endocrinologia-Diabetologia, Campobasso

Parole chiave

Efficacia
Sicurezza
Tollerabilità

Descrizione

Piero è un giovane paziente lavoratore di 49 anni, autista di mezzo pesante, che da qualche anno ha cominciato ad accusare disturbi (poliuria e polidipsia) che hanno reso il proprio lavoro "stressante", obbligandolo a fermarsi spesso durante i suoi viaggi. Di propria iniziativa aveva eseguito un controllo ecografico prostatico risultato negativo. Essendo stato indirizzato successivamente a eseguire esami del sangue, ha scoperto di avere il diabete e, non accettando da subito l'idea della malattia, ha rifiutato di eseguire successivi controlli o di farsi seguire da personale specialistico. Inizialmente ha cercato in base alle proprie conoscenze di mangiare meno ed evitare dolci senza ottenere un beneficio duraturo. Ha sempre nascosto il suo problema anche al medico curante per paura della terapia insulinica e soprattutto per timore di vedersi revocata la patente superiore. Dopo circa sei mesi, impossibilitato ad andare avanti per compromissione della sua qualità di vita e per iniziali disturbi visivi, esegue prima visita diabetologica.

All'anamnesi familiare genitori deceduti per malattia cardiaca in età avanzata, senza presenza di malattia diabetica; un fratello con diabete mellito tipo 2 in trattamento insulinico multi-iniettivo. All'anamnesi patologica remota Piero riferisce i comuni esantemi dell'infanzia, non esegue alcuna terapia cronica. Si eseguono esami di routine che documentano glicemia 218 mg/dl con glicosuria positiva (+++), colesterolo totale 240 mg/dl, lipoproteine ad alta densità (HDL) 45 mg/dl, trigliceridi 245 mg/dl, HbA_{1c} 9,8%, ECG nei limiti, peso 89 kg, altezza 185 cm, indice di massa corporea (BMI) 26 kg/m². L'esame obiettivo documenta una lieve ipertensione diastolica (pressione arteriosa, PA, 130/90 mmHg) in più occasioni.

Trattamento

Si esegue un ciclo di terapia educativa, a cui viene associato un trattamento dietetico ipocalorico, spiegando anche il significato dell'indice glicemico dei cibi e si rimanda al successivo controllo l'eventuale terapia farmacologica, essendo il paziente da subito restio a una terapia e soprattutto non intenzionato ad accettare un trattamento insulinico. Il paziente si sente da subito seguito, essenzialmente per la pronta disponibilità a non somministrargli insulina e sollevato dal non fare da subito una terapia farmacologica anche orale per timore di vedersi revocata la patente. L'autocontrollo domiciliare iniziale ha il duplice scopo di fornire dati utili per una eventuale terapia e responsabilizzare il paziente sensibilizzandolo al problema. Al controllo seguente dopo 1 mese, Piero

Indirizzo per la corrispondenza

SERGIO VECCHIARELLI
sergiovecchiarelli@alice.it

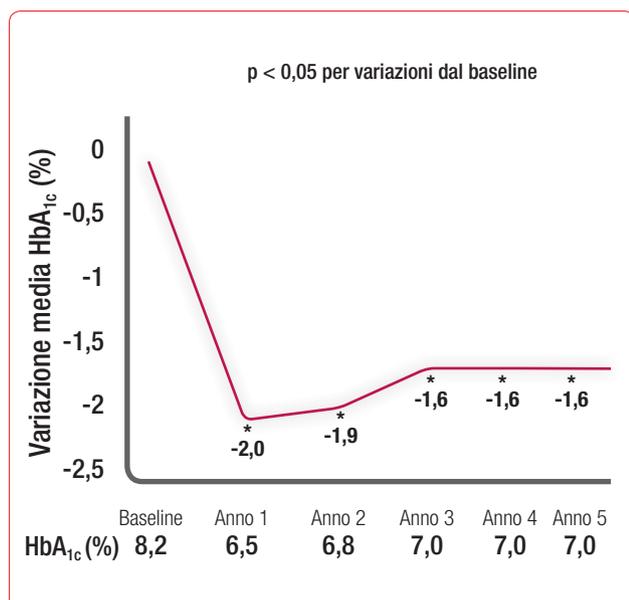
Tabella I. Automonitoraggio glicemico prima e dopo trattamento con exenatide LAR.

	Prima della terapia	Dopo la terapia
Glicemia capillare a digiuno (media, mg/dl)	187	155
Glicemia capillare pre-prandiale (media, mg/dl)	168	102
Glicemia capillare post-prandiale (media, mg/dl)	210	156
Glicemia capillare pre-cena (media, mg/dl)	198	112
Glicemia capillare post-cena (media, mg/dl)	225	145

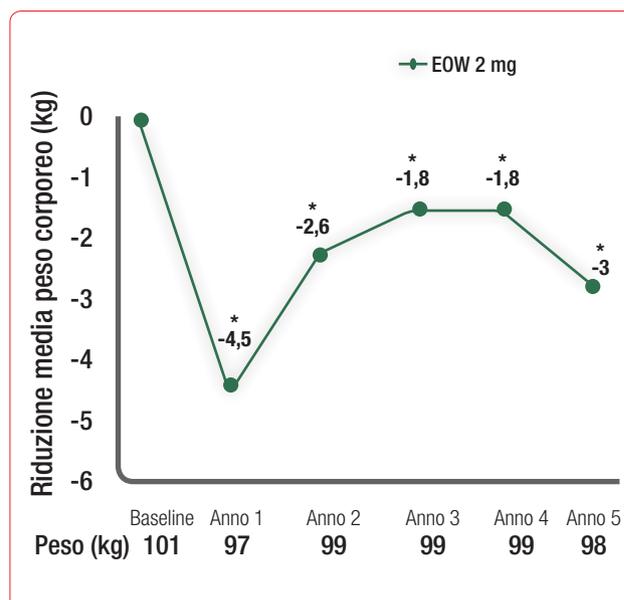
è molto più sollevato psicologicamente e nonostante la riduzione delle glicemie registrate, permangono valori non a target sia pre- sia post-prandiali: la HbA_{1c} è 8,6%. Con sorpresa è lo stesso Piero a chiedere di poter fare terapia, purché non sia insulina, in quanto ha notato un certo benessere crescente nell'ultimo periodo e in particolar modo riferisce un certo sollievo alla dolenzia degli arti inferiori che nell'ultimo periodo lo interessava. Un esame elettromiografico degli arti inferiori documenta un'iniziale neuropatia lieve. Si prescrive pertanto metformina a dosi crescenti fino a 1 g 2/die. In considerazione della tipologia di lavoro, si invoglia Piero a far uso di exenatide a rilascio prolungato anziché sulfaniluree, che avrebbero l'inconveniente del rischio di ipoglicemie (particolarmente pericoloso per il tipo di attività lavorativa) ed eventuale incremento ponderale. Al controllo dopo 3 mesi, si evidenzia miglioramento glicemico con HbA_{1c} 7,5%.

Risultati

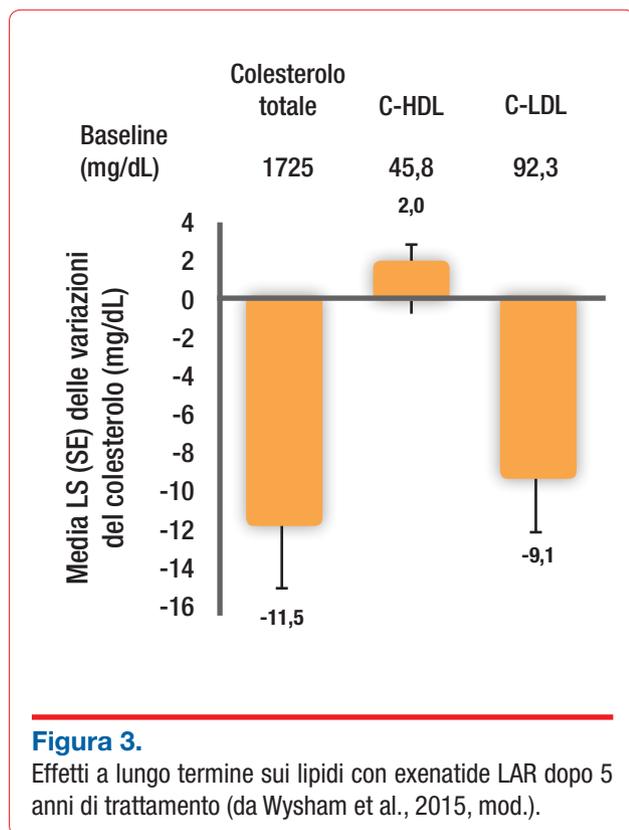
Piero sorprende ancora e conferma come un buon rapporto medico paziente è prerogativa indispensabile per riuscire ad avere risultati ottimali, in quanto accetta da subito la terapia iniettiva, nonostante la sua fobia per le punture. Il diario glicemico mostra un miglior controllo delle glicemie a digiuno e post-prandiali rispetto all'inizio (Tab. I). Nel caso in esame non sono state riferite crisi ipoglicemiche dopo aver associato al trattamento con metformina 2 g/die, exenatide 2 mg una volta a settimana. Si è avuto una riduzione di colesterolo totale (180 mg/dl), trigliceridi (150 mg/dl) e colesterolo LDL (100 mg/dl) con aumento della quota HDL (50 mg/dl). I valori di emoglobina glicata si sono ridotti dell'1,1% rispetto al basale, dopo 3 mesi. La glicemia a digiuno è risultata essere inferiore di circa 30 mg/dl, con associata una riduzione del peso corporeo di circa 3 kg, registrando contempo-

**Figura 1.**

Riduzione HbA_{1c} mantenuta a 5 anni (da Wysham et al., 2015, mod.).

**Figura 2.**

Riduzione peso corporeo a 5 anni (da Wysham et al., 2015, mod.).



raneamente un miglioramento del profilo lipidico e una riduzione dei valori pressori diastolici in assenza di terapia aggiuntiva, che risultavano essere da sempre superiori a 90 mmHg.

Conclusioni

Il trattamento con GLP-1RA settimanale, in fase precoce, in aggiunta a metformina 2 g/die, mostra come si possa avere efficacia duratura sul controllo glicemico associato a riduzione di peso; in pazienti in sovrappeso, anche un modesto calo ponderale di circa il 10%, migliora oltre al profilo glicemico anche fattori di rischio cardiovascolari. Al contrario la terapia insulinica a lungo termine, con o senza ipoglicemizzanti orali, produce spesso un aumento ponderale. Poiché i pazienti con diabete mellito tipo 2 ricevono una terapia cronica che spesso risulta negli anni in crescendo è importante oggi avere un approccio terapeutico sicuro e tollerabile nel tempo in grado di garantire efficacia nel lungo periodo con scarsi effetti collaterali. L'aggiunta di una terapia a lento rilascio in grado di migliorare l'aderenza terapeutica del paziente ha semplificato il trattamento per un soggetto lavoratore, permettendogli allo stesso tempo di raggiungere in breve tempo un adeguato compenso glicemico e una sensazione di benessere. Prerogativa essenziale per questi nuovi approcci terapeutici resta una diagnostica precoce con una gestione integrata tra medico di medicina generale e specialista.

Bibliografia

Taylor K, Gurney K, Han J, et al. *Exenatide once weekly treatment maintained improvements in glycemic control and weight loss over 2 years.* BMC Endocr Disord 2011;11:9.

Wysham CH, MacConell 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.

Dapagliflozin: Innovazione ed Efficacia Terapeutica

Caso clinico

Descrizione

Bruna 65 anni, anamnesi familiare positiva per diabete mellito tipo 2 (DM2), pensionata, affetta da DM2 dall'età di 57 anni, presenta obesità di I grado (peso 78 kg, indice di massa corporea (BMI) 33,8) e ipertensione dall'età di 45 anni (in terapia con ACE-inibitore), dopo 2 anni dalla diagnosi di DM2, in cui è stata trattata con terapia dietetica in aggiunta a metformina (2 g/die), per riscontro di valori HbA_{1c} pari a 7,6% e in assenza di complicanze di malattia e di alterazioni della funzionalità epatica e renale, veniva inserita in un protocollo sperimentale.

Trattamento

In tale protocollo veniva assegnata al trattamento con gliclazide 30 mg R.M. in aggiunta alla terapia con metformina. Il suo compenso metabolico è risultato ottimale durante il primo anno di terapia con valori di HbA_{1c} pari a 6,1%, mentre nei 2 anni successivi si è reso necessario aumentare il dosaggio della gliclazide sino all'assunzione di 90 mg R.M./die con raggiungimento e mantenimento di valori di HbA_{1c} intorno al 7% alle visite di controllo semestrali.

Al controllo eseguito a 3 anni dall'inizio del protocollo sperimentale e a 5 anni dalla diagnosi di DM2, Bruna si presenta alla visita con un valore di HbA_{1c} pari a 8,6%, glicemia a digiuno (FPG) 178 mg/dl, peso 81 kg, aumentato di 3 kg rispetto ai 6 mesi precedenti e, pertanto, sulla base dei profili glicemici che ha portato in visione si decide, come suggerito dal protocollo dello studio, di aggiungere insulina glargine alla dose di 10 UI e si consiglia rivalutazione a 3 mesi. Nel frattempo venivano indagate la funzionalità epatica, renale e pancreatica, che risultavano nei limiti della norma, e venivano eseguiti elettrocardiogramma, fundus oculi, biotesiometria ed ecocolordoppler tronchi sovraaortici, che non mostravano segni di patologia.

Dopo inizio di terapia insulinica, Bruna si presenta alla visita di controllo, con HbA_{1c} pari a 6,9%, FPG 130 mg/dl, peso 82 kg. La situazione resta stabile nei 6 mesi successivi fino al riscontro di HbA_{1c} pari a 9% e FPG 191 mg/dl che richiede di aggiungere alla terapia di base insulina aspart ai pasti principali al dosaggio di 4 UI, con stretto monitoraggio dei profili glicemici domiciliari.

Dopo rivalutazione a 3 mesi, gli esami di Bruna sono i seguenti: HbA_{1c} pari a 7,3%, FPG 152 mg/dl, peso 82,5 kg nonostante la paziente riferisca di attenersi alla terapia dietetica.

Dopo un anno dall'inizio della terapia basal-bolus in add on a gliclazide e metformina, in cui i parametri hanno mostrato lievi oscillazioni rispet-

Federica d'Angelo

*U.O. Malattie Metaboliche e Diabetologia
INRCA Ancona*

Parole chiave

Dapagliflozin
Sulfaniluree

Rischio ipoglicemico

Indirizzo per la corrispondenza

FEDERICA D'ANGELO
fededang@hotmail.it

to al valore desiderato richiedendo aggiustamenti del dosaggio insulinico, Bruna si presenta alla visita con i seguenti valori: HbA_{1c} pari a 9%, FPG 216 mg/dl, peso 82 kg, microalbuminuria 78,10 mg/L, riferendo gonfiore addominale, astenia e sonnolenza diurna. Si decide di programmare un Day Hospital in cui venivano eseguiti esami ematochimici in aggiunta a esami strumentali mirati a ricercare possibili cause di scompenso metabolico che risultano negativi. I valori dell'assetto lipidico erano i seguenti: colesterolo totale 220 mg/dl, lipoproteine ad alta densità (HDL) 40 mg/dl, lipoproteine a bassa densità (LDL) 150 mg/dl, trigliceridi (TG) 99 mg/dl, sulla base dei quali si decide di iniziare terapia con statine considerato l'elevato rischio cardiovascolare della paziente.

A questo punto si decide di cambiare strategia terapeutica, facendo uscire la paziente dal protocollo sperimentale.

Si decide di sospendere terapia con gliclazide sostituendola con dapagliflozin 10 mg/die in add on alla terapia insulinica basal bolus (BB) come di seguito indicata: aspart 6 UI-10 UI-8 UI ai pasti principali + glargine alle ore 22 16 UI.

Risultati

Si rivaluta la paziente dopo 4 mesi la quale riferisce benessere psico-fisico e miglioramento dei profili glicemici domiciliari. Gli esami di laboratorio erano i seguenti: HbA_{1c} pari a 7,2%, FPG 154 mg/dl, peso 79 kg, microalbuminuria 5,6 mg/L, colesterolo totale 160, HDL 40, LDL 105 mg/dl. Il diario glicemico evidenziava una riduzione dei valori glicemici a digiuno e pre-prandiali che ci hanno indotto a ridurre il dosaggio insulinico come segue: aspart 4UI-6UI-6UI ai pasti principali + glargine 12 UI alle ore 22. I buoni risultati ottenuti si sono confermati tali anche nelle successive 2 visite di controllo semestrali.

Conclusioni

Il trattamento con dapagliflozin, in aggiunta a metformina e insulina schema BB, ha mostrato efficacia sul controllo glicemico associata a riduzione di peso corporeo e a riduzione del dosaggio insulinico. Pertanto nei pazienti che risultano essere insulino-resistenti, l'aggiunta di dapagliflozin consente di raggiungere il target glicemico desiderato, con la possibilità di ridurre sia il dosaggio insulinico sia il rischio ipoglicemico. A proposito di rischio ipoglicemico, l'utilizzo delle SU (sulfaniluree) si associa a un maggiore rischio cardiovascolare che risulta proprio essere legato anche alle ipoglicemie. I meccanismi di questo effetto secondario non sono ancora chiari, ma

probabilmente sono i seguenti: 1) questi farmaci si legano ai loro recettori delle beta-cellule pancreatiche (SUR1) e svolgono il loro effetto sulla secrezione di insulina attraverso l'inibizione dei canali del K + ATP-sensibili. Ma si legano anche a recettori miocardici e vascolari, svolgendo la stessa funzione sui canali K+ ATP-sensibili e interferendo con l'*ischaemic conditioning* (un meccanismo endogeno di protezione cardiaca) e probabilmente con i sistemi di conduzione. Alcune SU (come la gliclazide) si legano specificamente ai recettori pancreatici, ma altre (come la glibenclamide) si legano anche ai recettori cardiaci e questo rappresenta un pericolo; 2) l'altro intuibile meccanismo è legato all'ipoglicemia che le SU possono provocare: l'ipoglicemia può causare un allungamento del QT e ischemia cardiaca; 3) altri meccanismi possono essere l'aumentata secrezione della proinsulina intatta, l'aumentata produzione di grasso viscerale e l'aumento di peso. L'associazione SU + INS (insulina), per i motivi precedentemente descritti, può esacerbare il rischio ipoglicemico e aumentare ulteriormente il rischio cardiovascolare. Mentre l'associazione dapagliflozin + insulina tende a ridurre il rischio ipoglicemico per il meccanismo d'azione insulino-indipendente proprio degli inibitori SGLT-2. Per quanto riguarda gli effetti collaterali, maggiormente rappresentati dalle infezioni genitali, non risultano frequenti e pertanto dapagliflozin risulta ben tollerato dai pazienti. In realtà nella pratica clinica l'incidenza risulta quasi sovrapponibile al placebo se si utilizzano corrette norme igieniche. Questa nuova classe di farmaci rappresenta un'arma terapeutica efficace nel trattamento del DM2 che può essere utilizzata in qualsiasi epoca di malattia con ottimi risultati in pazienti con adeguata funzionalità renale. Inoltre i pazienti sembrano mostrare un miglioramento del loro stato psicofisico probabilmente in virtù del calo ponderale, della riduzione del rischio ipoglicemico e nel caso della terapia in associazione all'insulina, della riduzione del dosaggio insulinico.

Bibliografia

- Ben Salem C, Fathallah N, Hmouda H, et al. *Drug-induced hypoglycaemia: an update*. Drug Saf 2011;34:21-45.
- Wilding JP, Woo V, Soler NG, et al.; Dapagliflozin 006 Study Group. *Long-term efficacy of dapagliflozin in patients with type 2 diabetes mellitus receiving high doses of insulin: a randomized trial*. Ann Intern Med 2012;156:405-15.
- Wilding JP, Woo V, Rohwedder K, et al.; Dapagliflozin 006 Study Group. *Dapagliflozin in patients with type 2 diabetes receiving high doses of insulin: efficacy and safety over 2 years*. Diabetes Obes Metab 2014;16:124-36.

Ruolo di Dapagliflozin nella gestione del paziente con diabete mellito tipo 2

Introduzione

Nel corso degli ultimi anni sono stati inseriti nell'armamentario farmacologico per il paziente con diabete mellito tipo 2 (DMT2) nuove classi di farmaci e, tra queste, quelle che agiscono sul riassorbimento tubulare del glucosio (SGLT2-inibitori) risultano essere di particolare interesse non solo per la loro efficacia clinica espressa dalla riduzione dell'emoglobina glicata (HbA_{1c}), del peso corporeo, della pressione arteriosa, dell'uricemia e della trigliceridemia, ma anche per il loro meccanismo d'azione innovativo e completamente svincolato dalla funzione beta-cellulare residua^{1,2}. Gli SGLT2-inibitori sono farmaci che agiscono inibendo il cotrasportatore sodio-glucosio SGLT2, localizzato nella parte prossimale del tubulo contorto, che è responsabile per circa il 90% del riassorbimento del glucosio. L'inibizione del cotrasportatore sodio-glucosio determina pertanto una riduzione del riassorbimento e un' aumentata escrezione del glucosio a livello urinario, con il risultato finale di una riduzione dei livelli glicemici circolanti¹. In aggiunta, la normalizzazione della glicemia contribuisce alla riduzione della glucotossicità e dell'insulino-resistenza, con decremento della produzione epatica di glucosio e miglioramento della funzione beta-cellulare.

Attualmente sono stati approvati in Italia per la commercializzazione tre differenti SGLT2-inibitori: il dapagliflozin, l'empagliflozin e il canagliflozin. Assunto oralmente, dapagliflozin ha una biodisponibilità del 75% ed è rapidamente assorbito nel circolo sistemico³. Gli studi di farmacocinetica e farmacodinamica hanno dimostrato una relazione dose-risposta: la glicosuria è indotta dopo la dose iniziale, la massima concentrazione plasmatica è stata dimostrata entro 2 ore, l'emivita di eliminazione è di 12,9 ore e dapagliflozin è legato per il 91% alle proteine plasmatiche⁴. Il metabolismo a composti inattivi del farmaco avviene principalmente via glucuronidazione e la via del citocromo P450 è una via minore di clearance³. Il dapagliflozin non induce o inibisce gli isoenzimi CYP⁴, viene eliminato soprattutto attraverso l'escrezione renale dei metaboliti inattivi e il suo profilo farmacocinetico non è significativamente influenzato da età, genere, gruppo etnico e momento di somministrazione⁴.

Numerosi studi di fase III hanno valutato sia l'efficacia sia la sicurezza del farmaco, in una vasta gamma di soggetti con DMT2, in monoterapia o come terapia aggiuntiva a metformina, sulfaniluree, pioglitazone, metformina e sulfaniluree, metformina e sitagliptin e insulina (con e senza ipoglicemizzanti orali)⁵⁻¹².

La riduzione media della HbA_{1c} in questi studi è risultata compresa tra 0,6-1,2% e l'efficacia sul compenso glicemico si è mantenuta anche negli studi protratti alla 208^a settimana (4 anni)¹³. Un importante vantaggio del trattamento con dapagliflozin nei pazienti con diabete è il calo pondera-

Riccardo Candido¹
 Maria Antonietta Pellegrini²
 Giuseppe Felace³
 Patrizia Li Volsi⁴
 Roberta Assaloni⁵
 Carmela Vinci⁶

¹ S.S. Centro Diabetologico Distretto 3, Azienda Sanitaria Universitaria Integrata di Trieste;

² S.O.C. di Endocrinologia e Malattie del Metabolismo, Azienda Sanitaria Universitaria Integrata di Udine;

³ Diabetologia e Malattie Metaboliche, Presidio Ospedaliero di Spilimbergo, A.A.S. 5 Friuli Occidentale, Pordenone;

⁴ S.S.D. Diabetologia, A.A.S. 5 Friuli Occidentale, Pordenone; ⁵ S.O.S. di Diabetologia, A.A.S. 2 Bassa Friuliana-Isontina, Monfalcone, Gorizia;

⁶ UOSD Diabetologia, ULSS 10, S. Donà di Piave, Venezia

Parole chiave

Diabete mellito tipo 2
 SGLT2-inibitori
 Real-life

Indirizzo per la corrispondenza

RICCARDO CANDIDO
 iccardocandido@yahoo.it

le. Nei trial clinici la riduzione del peso è risultata compresa tra 1,6 e 3,7 kg e si è mantenuta anche nel lungo termine (fino a 208 settimane)⁵⁻¹³. È molto importante osservare che in associazione con sulfoniluree, tiazolidinedioni o insulina, gli SGLT2-inibitori possono attenuare il noto effetto collaterale di aumento ponderale da parte di questi farmaci^{8,9,11-13}. In aggiunta alla riduzione del peso corporeo il dapagliflozin ha dimostrato anche di essere in grado di ridurre la pressione arteriosa, l'uricemia, la trigliceridemia e aumentare il colesterolo HDL⁵⁻¹³. Questi effetti rendono gli SGLT2-inibitori potenzialmente utili per ottenere un beneficio sul rischio cardiovascolare (CV) globale associato al DMT2. A conferma di ciò, un recente studio clinico di outcome CV, lo studio EMPA-REG OUTCOME, condotto con empagliflozin, in pazienti con pregressi eventi CV, ha mostrato, rispetto al placebo, una riduzione del 14% degli eventi CV maggiori, una riduzione del 38% della mortalità CV e del 32% della mortalità totale¹⁴. Se questi effetti CV positivi si confermeranno anche per il dapagliflozin e in soggetti con DMT2 anche in prevenzione primaria sarà dimostrato dallo studio DECLARE-TIMI58 attualmente in corso¹⁵.

Dal punto di vista della tollerabilità, il trattamento con dapagliflozin si associa a un rischio aumentato di infezioni genitali non sessualmente trasmesse. Queste infezioni, che erano più frequenti nelle donne, generalmente si osservavano presto nei trial e rispondevano molto bene ai trattamenti standard non conducendo alla sospensione del farmaco⁴⁻¹².

Per la natura stessa degli studi di registrazione, gli accurati criteri di selezione, le caratteristiche dei pazienti arruolati e la modalità di conduzione degli studi stessi, si possono determinare delle differenze rispetto a quanto poi osservato nella pratica clinica. Questo è uno degli aspetti che, a volte, potrebbe determinare la mancata risposta clinica di alcuni pazienti quando vengono posti in trattamento con questa classe di farmaci. Ancora pochi sono gli studi che abbiano valutato l'efficacia e la tollerabilità di dapagliflozin nella pratica clinica e le caratteristiche cliniche che possono predire la risposta al farmaco sulla base di dati della real-life.

Sulla base di queste premesse, scopo di questo studio è stato, pertanto, quello di:

- analizzare gli effetti del trattamento, a breve termine (3-6 mesi), con dapagliflozin, sui parametri glicemici, sul peso corporeo, sulla pressione arteriosa, sull'uricemia, sull'assetto lipidico e sulla funzionalità renale;
- valutare la tolleranza al farmaco e il rischio ipoglicemico;
- valutare retrospettivamente le caratteristiche cliniche dei pazienti posti in terapia con tale farmaco e le terapie ipoglicemicizzanti di associazione al fine di identificare eventuali parametri predittori di fallimento al trattamento.

L'analisi è stata effettuata partendo da una popolazione ambulatoriale di pazienti affetti da DMT2 afferenti ad alcune Strutture di Diabetologia del Friuli Venezia Giulia e del Veneto.

Materiali e metodi

Si tratta di uno studio osservazionale retrospettivo, della durata massima di 6 mesi, effettuato su tutti i soggetti adulti affetti da DMT2, afferenti ad alcune Strutture di Diabetologia del Friuli Venezia Giulia e del Veneto, che soddisfacevano i criteri di utilizzo del trattamento con l'SGLT2-inibitore, dapagliflozin, secondo le indicazioni della letteratura e i criteri di rimborsabilità dettati dall'AIFA (cioè in monoterapia, in associazione con metformina associata o meno all'insulina o in combinazione con sola insulina).

I soggetti arruolati sono stati tutti quelli posti in terapia con dapagliflozin, in associazione alla persistente terapia con ipoglicemicizzanti orali, nel periodo compreso tra maggio 2015 (periodo in cui si è reso disponibile il farmaco in Italia) e dicembre 2015. Sono stati esclusi dall'analisi i soggetti con diabete mellito tipo 1.

I parametri analizzati sono stati: età, sesso, anni di malattia, peso, indice di massa corporea (BMI), HbA_{1c}, glicemia a digiuno, glicemia post-prandiale, pressione arteriosa sistolica e diastolica, colesterolo totale, colesterolo HDL, colesterolo LDL, trigliceridi, acido urico, velocità di filtrazione glomerulare (VFG) calcolato secondo la formula MDRD e chetonuria.

Le visite di follow-up sono state eseguite a 3 e 6 mesi dall'inizio del trattamento con dapagliflozin.

La terapia con dapagliflozin è stata impostata, seguendo le indicazioni AIFA sull'uso del farmaco, alla dose di 10 mg/die per os, in monoterapia o in combinazione con la precedente terapia ipoglicemicizzante (metformina e/o insulina), considerando la possibilità di ridurre la posologia in caso di aumentato rischio di ipoglicemia.

Considerato che l'osservazione era in itinere, non tutti i pazienti inclusi nello studio hanno completato l'osservazione finale a 6 mesi a causa del diverso tempo di inizio di assunzione della terapia. Dei 158 pazienti, 15 sono arrivati al controllo di 6 mesi. I dati raccolti sono stati registrati sul foglio di calcolo Excel di Windows 7. Per ogni variabile continua esaminata si sono calcolati gli indici riassuntivi: media \pm deviazione standard per le variabili con distribuzione normale, mediana e range interquartile per le variabili con distribuzione non gaussiana. La normalità delle distribuzioni delle variabili è stata verificata con il test di Shapiro-Wilk. Le differenze al basale per ogni variabile continua sono state valutate con il test di Mann-Whitney nel caso di variabili non parametriche o con il test t-Student nel caso di variabili gaussiane. Il livello di significatività è stato fissato per un valore del p-value < 0,05.

Risultati

La popolazione individuata era costituita da 158 soggetti, 56 femmine (35%) e 102 maschi (65%), con età anagrafica media di 61,8 \pm 10,5 anni (range 23-80 anni) e una durata media di

malattia di $11,9 \pm 8,4$ anni. Le caratteristiche generali della popolazione al basale sono indicate in Tabella I.

Per tali caratteristiche generali si sono osservate differenze significative per quanto riguarda il peso corporeo e la trigliceridemia che erano più elevati nei maschi rispetto alle femmine e per quanto riguarda il BMI, la glicemia post-prandiale, la durata di malattia, il colesterolo totale e il colesterolo LDL, che erano superiori nelle femmine. Viceversa i valori di colesterolo HDL erano significativamente più bassi nei maschi, mentre quelli di creatinemia e VFG erano più bassi nel sesso femminile.

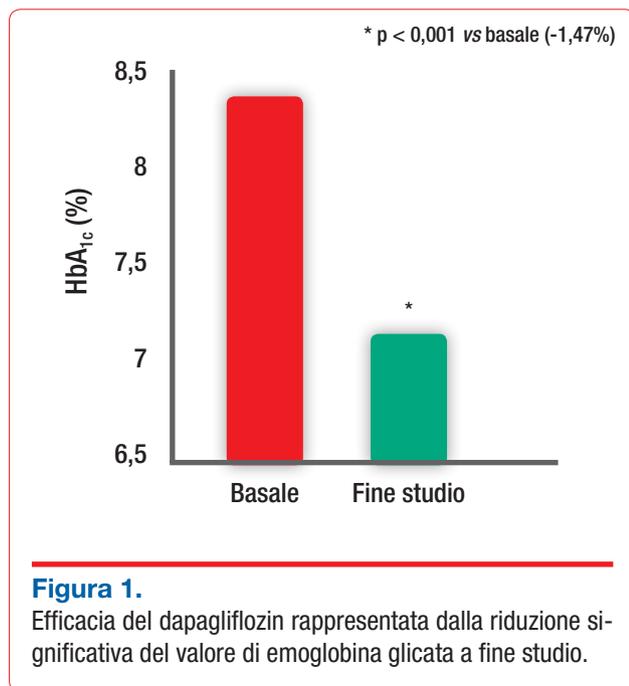
Il trattamento con dapagliflozin ha comportato, rispetto al valore basale, una riduzione significativa ($p < 0,001$) del valore medio dell'emoglobina glicata (-1,47%), della glicemia a digiuno (-28

mg/dl) e di quella post-prandiale (-30 mg/dl) (Fig. 1, Tab. II). A fine osservazione il 36% dei pazienti raggiungeva un valore di $HbA_{1c} < 7\%$. Parallelamente al miglioramento del controllo glicemico si è osservata anche una riduzione significativa ($p < 0,01$ per tutti i parametri) del peso corporeo (-3,46 kg vs valore al basale), della pressione arteriosa sistolica (-4 mmHg vs valore al basale) e dell'uricemia (-0,76 mg/dl vs valore al basale) (Tab. II). Per quanto riguarda l'assetto lipidico, il dapagliflozin ha determinato una riduzione significativa della trigliceridemia (-72 mg/dl vs valore al basale; $p < 0,01$) e un aumento significativo del colesterolo HDL (+5 mg/dl vs valore al basale; $p < 0,05$) e del colesterolo LDL (+29 mg/dl vs valore al basale; $p < 0,05$) (Tab. II). Non si sono, invece, osservate diffe-

Tabella I. Principali caratteristiche cliniche e parametri di laboratorio della popolazione studiata al basale.

Parametri	Totale 158 paz.	Maschi 102 paz. (65%)	Femmine 56 paz. (35%)
Età (anni)	62 ± 10	61 ± 10	63 ± 11
Peso (kg)	$98,9 \pm 20,6$	$101,2 \pm 21,4^*$	$94,6 \pm 18,5$
BMI (kg/m ²)	$34,4 \pm 5,8$	$33,3 \pm 4,9$	$36,3 \pm 6,6^\dagger$
Glicemia a digiuno (mg/dl)	178 ± 50	178 ± 51	178 ± 48
Glicemia post-prandiale (mg/dl)	197 ± 54	195 ± 50	$203 \pm 64^\dagger$
HbA _{1c} (%)	$8,7 \pm 1,6$	$8,7 \pm 1,6$	$8,7 \pm 1,6$
Durata del diabete (anni)	$11,9 \pm 8,4$	$11,2 \pm 8,3$	$13,2 \pm 8,4^\dagger$
Durata del follow-up (mesi)	$3,6 \pm 1,8$	$3,5 \pm 1,8$	$3,8 \pm 2,1$
Pressione arteriosa sistolica (mmHg)	137 ± 16	136 ± 16	137 ± 15
Pressione arteriosa diastolica (mmHg)	79 ± 9	79 ± 8	78 ± 10
Colesterolo totale (mg/dl)	172 ± 39	166 ± 37	$182 \pm 41^\dagger$
Colesterolo HDL (mg/dl)	46 ± 11	$44 \pm 11^*$	49 ± 11
Colesterolo LDL (mg/dl)	94 ± 36	89 ± 34	$102 \pm 38^\dagger$
Trigliceridi (mg/dl)	170 ± 90	$180 \pm 98^*$	154 ± 70
Acido urico (mg/dl)	$5,97 \pm 1,46$	$5,87 \pm 1,51$	$5,77 \pm 1,41$
Creatinina (mg/dl)	$0,87 \pm 0,21$	$0,93 \pm 0,20$	$0,75 \pm 0,22^\dagger$
VFG sec. MDRD (ml/min/1,73 m ²)	101 ± 35	102 ± 32	$99 \pm 40^\dagger$

I dati sono espressi come media \pm DS. PA: pressione arteriosa; VFG: velocità di filtrazione glomerulare. * $p < 0,01$ vs femmine. † $p < 0,01$ vs maschi.



renze significative per quanto riguarda la pressione arteriosa diastolica (Tab. II). In linea con quanto osservato nei trial clinici, il trattamento con dapagliflozin nella nostra popolazione deter-

minava una transitoria, ma non significativa, riduzione del VFG a 3 mesi, che ritornava ai livelli di partenza dopo 6 mesi (Fig. 2). L'analisi dei diversi trattamenti associati al dapagliflozin ha dimostrato che il farmaco era utilizzato più frequentemente, nel 37% dei casi, in triplice associazione con metformina e insulina, le successive tipologie di schemi terapeutici osservati erano nel 34% in combinazione con la sola metformina, nel 15% con sola insulina e nel 14% in monoterapia.

Andando a valutare i diversi schemi insulinici nei pazienti trattati con l'SGLT2-inibitore, nella maggior parte dei casi (59%), il dapagliflozin era associato a una terapia insulinica basal-bolus, nel 35% con sola basale, nel 2% con solo analogo rapido o con insuline premiscelate e nell'1% dei casi con uno schema basal plus. I soggetti in trattamento insulinico dopo inizio della terapia con dapagliflozin evidenziavano una riduzione delle unità di insulina, che era pari a -13 U/die a fine osservazione rispetto al basale.

Durante l'osservazione solo 10 dei 158 soggetti hanno interrotto il trattamento: 3 (1,9%) per fallimento farmacologico del dapagliflozin (mancata riduzione dell'emoglobina glicata) e 7 (4,4%) per intolleranza (poliuria e infezioni genitali).

Il trattamento con dapagliflozin era associato globalmente a un basso rischio di ipoglicemie (2,5% dei pazienti), che erano tutte minori e a carico esclusivamente dei pazienti che associavano, all'SGLT2-inibitore, l'insulina.

Per quanto riguarda la tollerabilità, l'effetto collaterale più fre-

Tabella II. Andamento dei principali parametri in studio al basale ed a fine studio.

Parametri	Basale	Fine studio	Differenza
Glicemia a digiuno (mg/dl)	178 ± 50	150 ± 26*	-28
Glicemia post-prandiale (mg/dl)	197 ± 54	167 ± 44*	-30
Peso (kg)	98,9 ± 20,6	95,5 ± 14,8*	-3,4
BMI (kg/m ²)	36,0 ± 5,9	34,9 ± 5,8*	-1,1
Pressione arteriosa sistolica (mmHg)	137 ± 16	133 ± 13*	-4
Pressione arteriosa diastolica (mmHg)	79 ± 9	78 ± 9†	-1
Colesterolo totale (mg/dl)	172 ± 39	189 ± 26†	+17
Colesterolo HDL (mg/dl)	46 ± 11	51 ± 9†	+5
Colesterolo LDL (mg/dl)	94 ± 36	123 ± 22†	+29
Trigliceridi (mg/dl)	170 ± 90	98 ± 36*	-72

I dati sono espressi come media ± DS. PA: pressione arteriosa. * p < 0,01 vs basale. † p = n.s. ‡ p < 0,05 vs basale.

quentemente osservato, come atteso, era rappresentato dalle infezioni genitali che erano a carico prevalentemente del sesso femminile (5,36% vs 1,96% nei maschi).

La presenza di chetoni urinari è stata osservata nell'1,8% dei casi, mentre non è stato descritto nessun caso di chetoacidosi. Infine, la valutazione per sottogruppi dell'efficacia del trattamento, espressa in termini di riduzione di HbA_{1c}, evidenziava come il farmaco fosse efficace indipendentemente dalla durata di malattia (Tab. III). In aggiunta, l'effetto ipoglicemizzante del dapagliflozin era dipendente dalla funzione renale, avendo osservato una riduzione maggiore della HbA_{1c} nei pazienti con filtrato > 90 ml/min/1,73 m² (-1,68% vs basale), rispetto a quanto osservato nei soggetti con filtrato compreso tra 60 e 90 ml/min/1,73 m² (-1,31% vs basale) e in quelli con filtrato < 60 ml/min/1,73 m² (-0,66% vs basale).

Discussione

La terapia con dapagliflozin conferma, nella real-life, i dati di efficacia sia in termini di controllo glicemico che di effetti sul peso corporeo, sul BMI, sulla pressione arteriosa sistolica e sull'assetto lipidico riportati in letteratura⁵⁻¹³. La nostra osservazione evidenzia come tale effetto si verifica già nel breve termine (entro 3 mesi dall'inizio del trattamento) e che il trattamento è in grado di ridurre in maniera significativa sia la glicemia a digiuno che quella post-prandiale. Nella pratica clinica dei nostri Centri la tendenza è quella di iniziare il trattamento con questo farmaco nei pazienti francamente obesi (BMI > 34), con durata di ma-

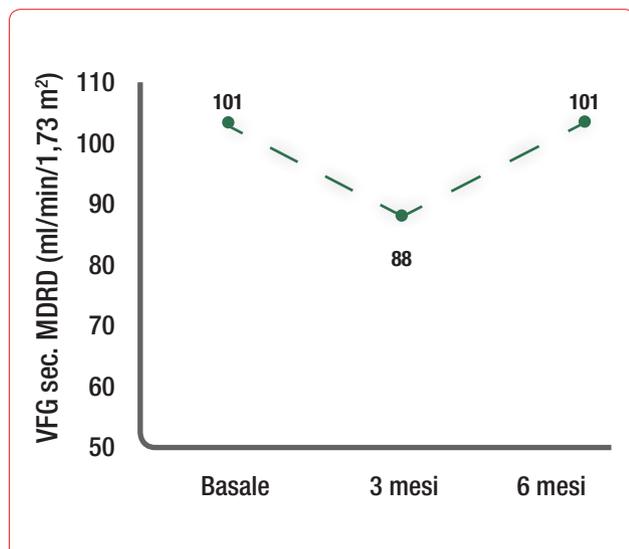


Figura 2.

Funzione renale al basale e dopo 3 e 6 mesi di trattamento con dapagliflozin. VFG: velocità di filtrazione glomerulare.

Tabella III. Variazioni di emoglobina glicata in relazione alla durata di malattia.

Durata di malattia	HbA _{1c} media al basale (%)	HbA _{1c} media ultimo follow-up (%)	HbA _{1c} delta (%)
< 5 anni	8,89	6,97	-1,92
5-10 anni	8,69	7,47	-1,22
> 10 anni	8,72	7,28	-1,44

lattia mediamente elevata (11,9 anni) e controllo glicemico non adeguato, con iperglicemia sia a digiuno che post-prandiale. Tale atteggiamento prescrittivo è analogo a quello già rilevato con altri farmaci innovativi, i GLP-1 agonisti, liraglutide ed exenatide-lar, in due precedenti studi effettuati sempre presso i Centri Diabetologici del Friuli Venezia Giulia e del Veneto^{16 17}.

In aggiunta, il comportamento osservato è quello di associare, prevalentemente, in duplice combinazione, il dapagliflozin, alla terapia con metformina e in triplice associazione con metformina e insulina.

L'effetto ipoglicemizzante del farmaco era, come atteso, considerato il meccanismo d'azione di questa classe di farmaci svincolato dalla funzione beta-cellulare, indipendente dalla durata di malattia. In linea con quanto già riportato in letteratura¹⁸, anche nella nostra popolazione l'efficacia del farmaco era dipendente dalla funzione renale, avendo osservato nella nostra popolazione una maggior riduzione della HbA_{1c} nei pazienti che ad inizio del trattamento presentavano un filtrato > 90 ml/min/1,73 m². La riduzione del peso corporeo, della pressione arteriosa sistolica, della trigliceridemia e dell'uricemia e l'aumento del colesterolo HDL, da noi rilevati, confermano ulteriormente l'efficacia di questa molecola nel migliorare il rischio CV nei pazienti con DMT2. Quando associato alla terapia insulinica, il dapagliflozin, determinava, nel nostro studio, una significativa riduzione delle unità giornaliere di insulina, senza che si siano osservati episodi di chetoacidosi.

Confrontando i dati di tollerabilità che emergono dalla letteratura, con quelli osservati nella pratica clinica, emerge come per questo farmaco gli effetti collaterali si verificano in una percentuale molto più bassa nella real-life sia per quanto riguarda le infezioni genitali che le ipoglicemie⁴⁻¹².

Infine, una bassa percentuale di pazienti è andato incontro alla sospensione del farmaco per fallimento terapeutico, quantomeno nel breve termine.

In conclusione, nella nostra esperienza clinica, i dati raccolti confermano i potenziali effetti benefici del dapagliflozin sia sul controllo glicemico, che su gli altri fattori di rischio CV (peso, BMI, pressione arteriosa, trigliceridi, acido urico e colesterolo HDL). A questo si aggiunge la buona tollerabilità e sicurezza del farmaco (solo 7 pazienti su 158 hanno sospeso il trattamento per intolleranza). La tendenza a utilizzare il farmaco prevalentemente in pazienti con lunga durata di malattia e associato alla terapia insulinica, inducono a rivedere alcuni comportamenti della nostra pratica clinica al fine di sfruttare al meglio le caratteristiche e l'efficacia di tale classe di farmaci. Il proseguimento del monitoraggio, nel tempo, di questi pazienti ci permetterà di definire ancora meglio nel lungo termine l'efficacia e la tollerabilità del farmaco.

Bibliografia

- 1 Musso G, Gambino R, Cassader M, et al. *A novel approach to control hyperglycemia in type 2 diabetes: sodium glucose co-transport (SGLT) inhibitors: systematic review and meta-analysis of randomized trials.* Ann Med 2012;44:375-93.
- 2 Bays H. *Sodium Glucose Co-transporter Type 2 (SGLT2) Inhibitors: Targeting the kidney to improve glycemic control in diabetes mellitus.* Diabetes Ther 2013;4:195-220.
- 3 Kasichayanula S, Liu X, Lacreata F, et al. *Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of dapagliflozin, a selective inhibitor of sodium-glucose co-transporter type 2.* Clin Pharmacokinet 2014;53:17-27.
- 4 Plosker GL. *Dapagliflozin: a review of its use in type 2 diabetes mellitus.* Drugs 2012;72:2289-312.
- 5 List JF, Woo V, Morales E, et al. *Sodium-glucose cotransport inhibition with dapagliflozin in type 2 diabetes.* Diabetes Care 2009;32:650-7.
- 6 Ferrannini E, Ramos SJ, Salsali A, et al. *Dapagliflozin monotherapy in type 2 diabetic patients with inadequate glycemic control by diet and exercise: a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial.* Diabetes Care. 2010;33:2217-24.
- 7 Bailey C, Gross J, Hennicken D, et al. *Dapagliflozin add-on to metformin in type 2 diabetes inadequately controlled with metformin: a randomized, double-blind, placebo-controlled 102 weeks trial.* BMC Med 2013;20:43-53.
- 8 Nauck M, Del Prato S, Meier JJ, et al. *Dapagliflozin versus glipizide as add-on therapy in patients with type 2 diabetes who have inadequate glycemic control with metformin: a randomized, 52 week, double-blind, active-controlled, non inferiority trial.* Diabetes Care 2001;34:2015-22.
- 9 Rosenstock J, Vico M, Wei L, et al. *Effects of dapagliflozin, an SGLT2 inhibitor, on HbA(1c), body weight, and hypoglycemia risk in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on pioglitazone monotherapy.* Diabetes Care 2012;35:1473-8.
- 10 Jabbour SA, Hardy E, Sugg J, et al.; Study 10 Group. *Dapagliflozin is effective as add-on therapy to sitagliptin with or without metformin: a 24-week, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study.* Diabetes Care 2014;37:740-50.
- 11 Wilding J, Woo V, Soler N, et al. *Long-term efficacy of dapagliflozin in patients with type 2 diabetes mellitus receiving high doses of insulin: a randomized trial.* Ann Intern Med 2012;156:405-15.
- 12 Wilding JP, Norwood P, T'joen C, et al. *A study of dapagliflozin in patients with type 2 diabetes receiving high doses of insulin plus insulin sensitizers: applicability of a novel insulin-independent treatment.* Diabetes Care 2009;32:1656-62.
- 13 Del Prato S, Nauck M, Durán-García S, Maffei L, Rohwedder K, Theuerkauf A, Parikh S. *Long-term glycaemic response and tolerability of dapagliflozin versus a sulphonylurea as add-on therapy to metformin in patients with type 2 diabetes: 4-years data.* Diabetes Obes Metab 2015;17:581-90.
- 14 Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al. *Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes.* N Engl J Med 2015;373:2117-28.
- 15 DECLARE-TIMI58 study. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01730534>.
- 16 Candido R, Pellegrini MA, Felace G, et al. *Ruolo di liraglutide nella gestione dei pazienti con diabete tipo 2: l'esperienza della Regione Friuli Venezia Giulia.* In: Atti del Congresso Nazionale della Società Italiana di Diabetologia, Torino, 23-26 maggio 2012. Il Diabete 2012;(Suppl 1):97 (abs. P296).
- 17 Candido R, Pellegrini MA, Felace G, et al. *Ruolo di exenatide lar nella gestione del paziente con diabete mellito tipo 2.* Media 2015;15:181-4.
- 18 EMDAC background document. <http://www.fda.gov/downloads/advisorycommittees/committeesmeetingmaterials/drugs/endocrinologicandmetabolicdrugsadvisorycommittee/ucm378079.pdf>.

Risposte ai precedenti questionari 2016, vol. 16, n. 1

Paratormone: clinica tradizionale e nuovi sviluppi in campo cardiovascolare • M. Bevilacqua

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

Un approccio clinico sostenibile alla gestione delle epatopatie nel diabete mellito • R. Manti

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
- pioglitazione

Appropriatezza Prescrittiva e Aderenza Terapeutica. Criticità dell'Attuale Nota 13: focus on l'audit in Medicina Generale • L. Giordano, C. Romano, M. Troisi, G. Merlino

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%