



**SIMG**  
SOCIETÀ ITALIANA DI  
MEDICINA GENERALE  
E DELLE CURE PRIMARIE

Volume **diciassette** Numero **due** Duemila **diciassette**



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



[www.diabete-rivistamedia.it](http://www.diabete-rivistamedia.it)

[www.diabete-rivistamedia.it](http://www.diabete-rivistamedia.it)



Seguici su [www.facebook.com/pacini medicina](http://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](http://www.pacini medicina.it)

#### Marketing Dept Pacini Editore Medicina

**Andrea Tognelli**  
Medical Project - Marketing Director  
Tel. 050 3130255 • [atognelli@pacinieditore.it](mailto:atognelli@pacinieditore.it)

**Fabio Poponcini**  
Sales Manager • Tel. 050 3130218 • [fpoponcini@pacinieditore.it](mailto:fpoponcini@pacinieditore.it)

**Alessandra Crosato**  
Junior Sales Manager • Tel. 050 3130239 • [acrosato@pacinieditore.it](mailto:acrosato@pacinieditore.it)

**Manuela Mori**  
Advertising Manager • Tel. 050 3130217 • [mmori@pacinieditore.it](mailto:mmori@pacinieditore.it)

#### Redazione

**Lucia Castelli**  
Tel. 050 3130224 • [lcastelli@pacinieditore.it](mailto:lcastelli@pacinieditore.it)

#### Grafica e impaginazione

**Massimo Arcidiacono**  
Tel. 050 31 30 231 • [marcidiacono@pacinieditore.it](mailto: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 - Maggio 2017.  
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](mailto: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 a 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.

## EDITORIALE

Trattare la glicemia post prandiale a 1 o 2 ore?  
*A. Ceriello*..... 53

## SEZIONE DI FORMAZIONE PER L'AUTOVALUTAZIONE aggiornamento

Big Data: la Medicina delle 4P (preventiva, predittiva, personalizzata e partecipata)  
*R. Zilich, N. Musacchio, G. Medea, G. Stagno*..... 58

## pratica professionale

La sindrome di Cushing: il valore aggiunto dei centri di riferimento per una corretta diagnosi e un efficace trattamento  
*S. Cannavò, U. Alecci*..... 64

## governo clinico

Obesità e chirurgia bariatrica: aspetti psichiatrici  
*M. Di Mauro, E. Aguglia, E. Fazio, A. Venuti, C. D'Urso, G. Di Mauro, F. Basile, M. Di Mauro*.... 70

## Diabetes MILLENNIALS DOCTORS

L'assenza dei polsi periferici può essere un indicatore di rischio cardiovascolare nei pazienti diabetici  
*G. Pesolillo*..... 77

## CASO CLINICO

Il segno del destino. Il lungo e insidioso cammino del diabete tipo due dall'adolescenza all'età matura  
*C. Artale*..... 79

## PAGINA PAZIENTE

Attività fisica e diabete gestazionale video  
*M. Di Mauro*..... 84

## TUTTO DIABETE

### review

Il ruolo emergente dei farmaci SGLT2-inibitori nella terapia del diabete: focus su dapaglifozin  
*D. Greco*..... 86

### casì clinici

Trattamento dell'iperglicemia mild nel soggetto pre-diabetico e nel paziente con diabete tipo 2 intollerante a metformina: un nuovo spazio per la nutraceutica  
*N.C. Chillelli, G. Sartore*..... 93

Maggiore efficacia di dapaglifozin rispetto a vildagliptin in paziente affetta da DMT2 e sindrome metabolica  
*F. Caraffa*..... 98

# Trattare la Glicemia Post Prandiale a 1 o 2 ore?

## Antonio Ceriello

*Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS) and Centro de Investigación Biomedica en Red de Diabetes y Enfermedades Metabólicas Asociadas (CIBERDEM), Barcelona, Spain; Department of Cardiovascular and Metabolic Diseases, IRCCS Multimedica Sesto San Giovanni (MI), Italy*

## Riassunto

Nella gestione del diabete, l'iperglicemia post-prandiale (PPG) è solitamente misurata due ore (2h) dopo l'inizio del pasto. Recenti evidenze, tuttavia, suggeriscono che il valore della glicemia a un'ora (1h) durante un test di tolleranza al glucosio orale (OGTT) è un forte predittore di sviluppare il diabete rispetto al valore a 2h, e che è un fattore di rischio indipendente per la malattia cardiovascolare. Studi su cellule animali e nell'uomo, suggeriscono che l'iperglicemia 1h è uno stimolo sufficiente per aumentare diversi fattori di rischio cardiovascolare, come l'infiammazione, la trombosi e la disfunzione endoteliale, con la generazione di uno stress ossidativo come possibile fattore patogenetico. La glicemia a 1h potrebbe essere più pericolosa di quella a 2h semplicemente perché la glicemia è superiore a 1h, sia durante un OGTT, sia durante un pasto. La disponibilità di nuovi farmaci (insulin ultra-veloci) e di nuove tecnologie non invasive per il monitoraggio del glucosio, potrebbe aiutare a cambiare il paradigma terapeutico di controllare la PPG a 2 ore.

## Summary

In the management of diabetes, post-prandial hyperglycaemia (PPG) is usually targeted two hours (2h) after the start of meal. Recent evidences, however, suggest that the value of glycaemia at one hour (1h) during an oral glucose tolerance test (OGTT) is a stronger predictor for developing diabetes than the value at 2h, and that it is an independent risk factor for cardiovascular disease. Studies in isolated cells, animals and humans suggest that 1h high glucose is a sufficient stimulus for increasing several cardiovascular risk factors, such as inflammation, thrombosis and endothelial dysfunction, with oxidative stress generation as the possible pathogenetic factor. One-hour glucose might be more dangerous than that at 2h simply because glycaemia is higher at 1h, during an OGTT and post-meal. The availability of new drugs (i.e. ultrafast insulins) and new non-invasive technologies for glucose monitoring, nowadays might help to change the therapeutic paradigm of targeting PPG at 2h.

## Introduzione

Nel corso degli ultimi decenni, l'iperglicemia post-prandiale (PPG) è emersa come un importante obiettivo per il management del diabete perché:

- prove consolidate dimostrano che un miglior controllo glicemico si ottiene controllando anche la PPG oltre alla glicemia a digiuno;
- anche se ancora controversi, studi dimostrano che la PPG potrebbe essere un fattore di rischio indipendente per complicanze cardiovascolari.

Nella pratica comune, di solito, la PPG si misura a 2 ore (2h) dopo l'inizio

## Indirizzo per la corrispondenza

ANTONIO CERIELLO  
aceriell@clinic.ub.es

del pasto. Questo approccio è stato adottato alla luce dei dati ottenuti da studi che utilizzano il test di tolleranza al glucosio orale (OGTT) come strumento diagnostico per il diabete. Vale la pena notare che i criteri diagnostici del diabete sono basati sul collegamento tra il valore della glicemia a 2h e il rischio di retinopatia, una specifica complicanza del diabete.

Tuttavia, sia l'*American Diabetes Association* (ADA) che l'*International Diabetes Federation* (IDF), nelle proprie linee guida suggeriscono di misurare la PPG dopo 1h dall'inizio del pasto. Le linee guida IDF basano questa raccomandazione sull'evidenza che il picco glicemico compare 1h dopo l'inizio del pasto.

Nella pratica clinica, la misurazione della PPG a 1h invece che a 2h potrebbe avere un impatto significativo in termini pratici. Pertanto, la domanda è: abbiamo prove sufficienti per preferire la PPG a 1h invece che a 2h nella gestione del diabete?

## Glicemia a una o due ore e rischio di sviluppare il diabete tipo 2

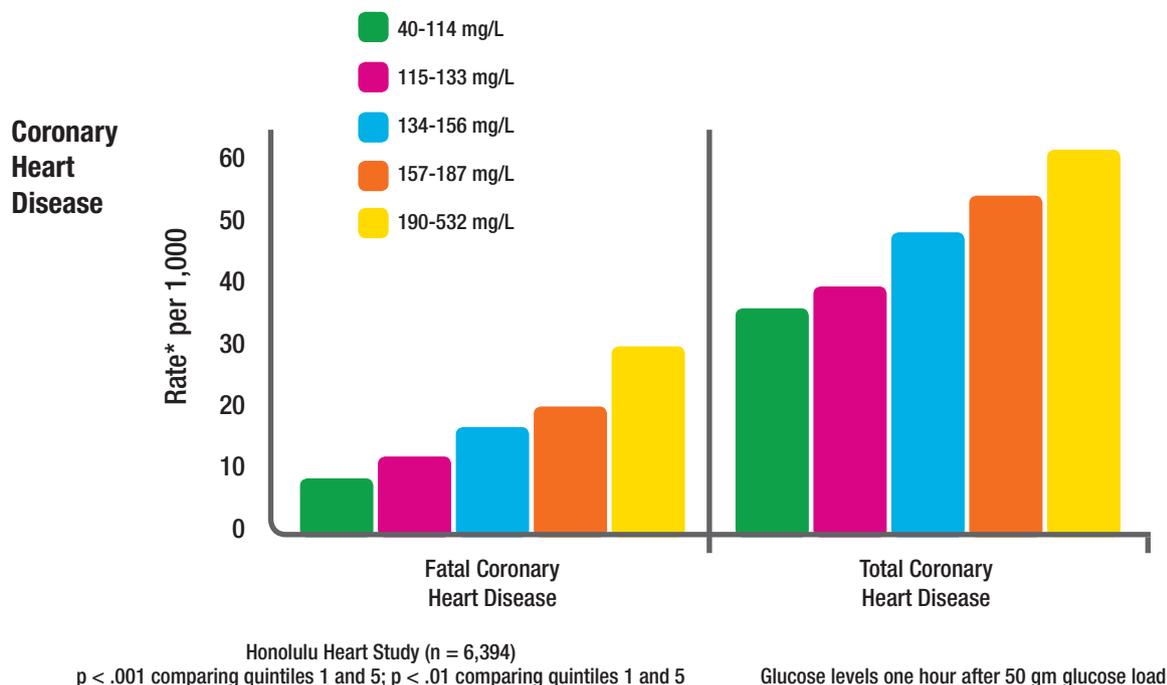
Le persone con alterata tolleranza al glucosio (IGT) sono ad alto rischio di sviluppare il diabete tipo 2 (DMT2). L'OGTT è il metodo standard utilizzato per identificare i soggetti a rischio. Durante l'OGTT, il valore di glicemia a 2h viene utilizzato per classifica-

re i soggetti con IGT, in quanto si assume che questo parametro possa avere un forte valore predittivo. Tuttavia, diversi studi hanno dimostrato che la glicemia a 1h post-carico ha una potenza ancora più forte per l'identificazione dei soggetti a rischio. Abdul-Ghani et al. hanno riferito che la concentrazione di glucosio nel plasma 1h durante OGTT è un predittore indipendente di sviluppo di DMT2, più forte di quella di 2h. Risultati simili sono stati riportati più di recente da diversi altri studi. Una possibile spiegazione è che l'aumento della glicemia a 1h è legata a un peggior rapporto tra sensibilità all'insulina e secrezione della stessa.

## Glicemia a un'ora e rischio di malattie cardiovascolari

Molti studi rivelano che la glicemia a 1h può essere correlata a un aumentato rischio di malattia cardiovascolare (CVD) (Fig. 1). Le persone con elevati valori di glicemia a 1h hanno un profilo di rischio cardiovascolare peggiore in termini di alterazioni lipidiche e di aumento della pressione arteriosa, dei marker infiammatori e dell'acido urico.

Lo spessore intima-media della carotide è un fattore di rischio cardiovascolare. Il valore di glicemia a 1h durante OGTT è stato correlato con l'aumento della stiffness arteriosa e dello spessore



**Figura 1.**

Correlazione tra livelli di glicemia durante OGTT e glicemie durante pasto standard e durante monitoraggio domiciliare (da Donahue et al., 1987, mod.).

intima-media della carotide in diversi studi. La stiffness arteriosa aumentata è stata associata con la PPG a 1h anche in soggetti non-diabetici. È interessante notare che lo spessore intima-media della carotide è stato associato non solo con 1h e 2h durante OGTT, ma anche con lo “spike del glucosio”, definito come la differenza tra la glicemia basale e il picco glicemico durante OGTT. Questi dati sono coerenti con quelli riportati nel DMT2 in relazione al picco della glicemia durante pasto.

Il valore della glicemia a 1h durante OGTT è anche collegato a un aumento della massa del ventricolo sinistro e alla disfunzione diastolica dello stesso ventricolo.

Queste evidenze possono aiutare a spiegare perché la glicemia a 1h durante OGTT è correlata a un aumento della mortalità e, più specificamente, alla mortalità cardiovascolare.

### Possibili meccanismi

È molto importante capire perché un aumento a breve termine (1h) del glucosio plasmatico potrebbe essere pericoloso.

La disfunzione endoteliale è un’anomalia precoce, che può predisporre a futuri eventi cardiovascolari. Studi in vitro, nell’animale e nell’uomo mostrano che 1h di glucosio alto è sufficien-

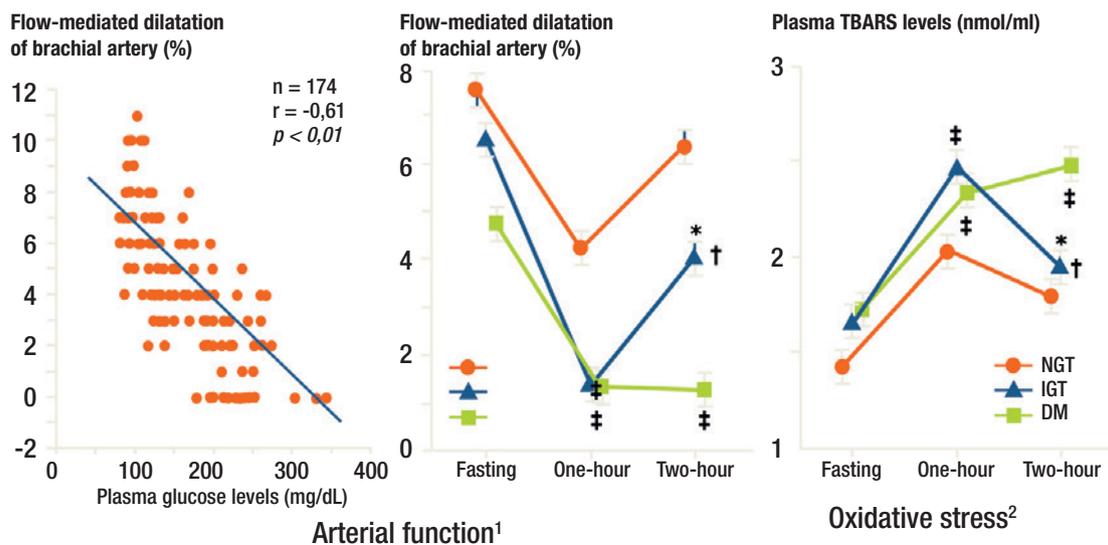
te per indurre disfunzione endoteliale. Il meccanismo con cui l’iperglicemia acuta genera disfunzione endoteliale è lo stress ossidativo. Lo stress ossidativo è attualmente considerato il meccanismo patogenetico chiave che porta alle complicanze diabetiche. Un recente studio, condotto nelle cellule endoteliali e in animali, mostra la possibilità che 1h di esposizione ad alti livelli di glucosio è uno stimolo sufficiente per indurre stress ossidativo provocando, a livello della catena respiratoria mitocondriale, uno spostamento a sinistra della curva di generazione di superossido. È interessante notare che questo fenomeno segue una curva dose-risposta.

La domanda chiave che rimane, tuttavia, è per quale motivo l’iperglicemia a 1h dovrebbe essere considerata più pericolosa di quella a 2h. La spiegazione più semplice è che a 1h il livello di glicemia raggiunto è generalmente superiore a quello di 2h, sia durante OGTT, sia durante un pasto. In altre parole, il problema sembra non essere il momento, ma piuttosto il più alto livello di glicemia che di solito è raggiunto a 1h.

In accordo con questa ipotesi sono i seguenti dati:

- durante un OGTT la disfunzione endoteliale ha dimostrato di essere direttamente correlata al livello di glicemia raggiunto durante la curva, a prescindere dalla categoria di tolleranza al

### Endothelial Dysfunction and Oxidative Stress Worsen as Postprandial Hyperglycaemia Increase During an OGTT



\* p < 0.05 vs fasting. † p < 0.01 vs one hour, ‡ p < 0.01; <sup>1</sup> Endothelial vasodilation in response to 75 g oral glucose load (n = 58); <sup>2</sup> Assessed by plasma level of thiobarbituric acid reactive substances (TBARS), a maker of lipid peroxide. NGT: normal glucose tolerance; IGT: impaired glucose tolerance; DM: diabetes mellitus.

Figura 2.

Il picco glicemico durante un OGTT predice la malattia cardiovascolare (da Kawano et al., 1999, mod.).

- glucosio alla quale appartenevano in soggetti testate (Fig. 2);
- lo “*spike* del glucosio”, più di qualsiasi altro valore della glicemia, è un forte predittore di aumento dello spessore intima-media della carotide;
  - la disfunzione endoteliale è anche direttamente correlata allo “*spike* del glucosio”;
  - la funzione endoteliale è sempre maggiormente alterata a 1h rispetto a 2h, sia durante OGTT, sia durante un pasto, in parallelo al più alto livello di glicemia osservato;
  - un simile fenomeno si ha per la funzione miocardica che risulta parimenti alterata in funzione della glicemia raggiunta;
  - altri fattori di rischio per malattie cardiovascolari, come l’infiammazione e l’attivazione della trombosi, seguono lo stesso andamento della disfunzione endoteliale;
  - lo stress ossidativo, che induce disfunzione endoteliale, è generato dalla iperglicemia acuta e risulta superiore a livelli più elevati di glicemia.

È in fine importante notare anche che l’iperglicemia acuta altera la funzionalità delle cellule beta in vivo, e che il livello di glicemia raggiunto può peggiorare direttamente la secrezione insulinica. Recenti evidenze sottolineano il ruolo dell’iperglicemia di per sé, nel favorire il danno funzionale delle cellule beta, suggerendo che maggiore è la glicemia, più dannoso è il suo effetto sulla beta-cellula. Questi risultati possono contribuire a spiegare perché la glicemia a 1h, durante OGTT, è più predittiva dello sviluppo di DMT2 rispetto ai valori a 2h.

## Conclusioni e prospettive terapeutiche

In passato un gran numero di studi ha segnalato un aumentato rischio di malattie cardiovascolari legato al valore della glicemia a 2h durante OGTT. Queste evidenze epidemiologiche hanno portato a ipotizzare che la PPG deve essere considerata un fattore di rischio indipendente per malattie cardiovascolari. Una delle critiche a questa ipotesi è stata che l’OGTT non poteva essere considerata equivalente a un pasto. Questa perplessità è stata superata dalla dimostrazione dell’esistenza di una correlazione diretta, in qualsiasi momento, tra i valori di glicemia durante OGTT e quelli rilevati durante un pasto standard e il monitoraggio della glicemia a casa, negli stessi individui con o senza IGT o con diabete (Fig. 3). Inoltre, lo studio San Luigi Gonzaga ha confermato, dopo un lungo follow-up (10 anni) di soggetti con DMT2, che la PPG a 2h è un predittore di malattie cardiovascolari. Indipendentemente da queste evidenze, il ruolo di PPG come fattore di rischio per la malattia cardiovascolare è ancora oggetto di dibattito: molti studi epidemiologici, anche molto recenti, sono a sostegno di questa ipotesi, mentre i risultati di specifici studi di intervento sono inconcludenti. A questo proposito, tuttavia, va notato che forse nessuno di questi studi di intervento è stato ben disegnato.

Comunque, molte – se non quasi tutte – le attuali linee guida

suggeriscono di controllare la PPG per la gestione ottimale del diabete e delle sue complicanze. Anche se le linee guida dell’ADA e le linee guida IDF suggeriscono di controllare la PPG a 1h e tra 1h e 1,5h dopo l’inizio dei pasti, rispettivamente, la PPG è ancora principalmente testata a 2h nella pratica clinica quotidiana. Le evidenze descritte fin qui supportano l’approccio dell’ADA e dell’IDF, che, in una certa misura, può essere considerato un cambio nel paradigma della gestione del diabete.

Fino a ora, i principali ostacoli nella gestione della PPG, sia in generale che in particolare a 1h, sono stati la mancanza di farmaci più specifici per il controllo precoce della PPG e le numerose invasive misurazioni della glicemia necessarie.

Anche se gli analoghi rapidi dell’insulina disponibili hanno superato in parte le carenze dell’insulina umana rapida, ancora non imitano perfettamente la secrezione fisiologica dell’insulina stessa: esordio di azione più tardivo e più lunga durata d’azione. Di conseguenza, vi è la necessità di avere disponibili insuline ad azione ultra-veloce.

Vi sono, principalmente, tre modi per sviluppare questo tipo di insulina:

- a) Cambiare la formulazione dell’insulina.
  - L’analogo ultra-veloce dell’insulina aspart (Fiasp<sup>®</sup>, Novo Nordisk, Bagsvaerd, Danimarca) è stato recentemente approvato in EU. Si tratta di un analogo ricombinante ultra-veloce dell’insulina (aspart), unito con arginina come stabilizzante e con nicotinammide (vitamina B3), che assicura una più veloce insorgenza (5 minuti prima) dell’azione rispetto all’aspart (NovoRapid<sup>®</sup>, Novo Nordisk, Bagsvaerd, Danimarca). Inoltre, questo analogo ha una durata di azione più breve (3-5 ore) rispetto all’aspart. Nel DMT2 e DMT1 questa insulina ultra-veloce ha mostrato di produrre un incremento significativamente più basso della PPG sia a 1h che a 2h rispetto ad aspart. L’analogo ultrarapido viene somministrato per via sottocutanea fino a 2 minuti prima dell’inizio del pasto.
  - Altro analogo è il Biochaperone<sup>®</sup> lispro sviluppato da Eli Lilly in collaborazione con Adocia, che ha mostrato risultati positivi in sei trial clinici. La collaborazione tra queste due aziende è terminata inaspettatamente nel mese di gennaio 2017, quindi il futuro di questo analogo è incerto.
- b) Modi alternativi di somministrazione di insulina
  - Afrezza<sup>®</sup> (Sanofi-MannKind Corporation) è una polvere di insulina umana usata con un inalatore portatile. In questo momento, è l’unica insulina per inalazione approvata dalla FDA. Ha un assorbimento ultra-rapido attraverso la mucosa delle vie respiratorie, ha una breve durata d’azione e offre un buon controllo metabolico. Ci sono alcune limitazioni come: meno flessibilità e necessità di somministrare grandi dosi per ottenere l’effetto; è controindicato in alcune malattie respiratorie (come asma o broncopneumopatia cronica ostruttiva), in pa-

zienti che fumano o che hanno recentemente smesso di fumare. Inoltre, essa non può essere usata per trattare la chetoacidosis diabetica. Inoltre, la sicurezza di questa insulina per inalazione deve essere seguita nel tempo.

- Attraverso il riscaldamento locale (circa 40°C) del sito di iniezione con un cerotto che aumenta la vasodilatazione e la perfusione tissutale, permettendo l'assorbimento più veloce dell'insulina dal sito di iniezione sottocutanea. Questo dispositivo è commercializzato in Germania (sotto marchio CE) e Israele e in questo momento non ha ancora l'approvazione della FDA.
- Iniezione intradermica, che permette un più veloce assorbimento dell'insulina a causa delle differenze anatomiche del derma rispetto al tessuto sottocutaneo: pareti vascolari più sottili e maggiore vascolarizzazione, che permettono un più veloce assorbimento dell'insulina. I dati clinici sono scarsi.
- Insulina per via orale: è stata analizzata in alcuni studi clinici, ma i dati sono ancora scarsi e non vi sono aggiornamenti negli ultimi due anni.

#### c) La nanotecnologia

- Le soluzioni future potrebbero essere le insuline glucosio-sensibili (le cosiddette insuline "intelligenti"), il "circuitto chiuso", che rilascia l'insulina in funzione della glicemia attuale e le cellule ingegnerizzate, che mimano le cellule beta.

Un'altra barriera reale nella gestione del diabete è il monitoraggio del glucosio, principalmente relativo ai regimi insulini intensivi, che richiedono più misurazioni invasive, che sono dolorose e scomode. La nuova tecnologia di monitoraggio del glucosio (FreeStyle Libre, Abate) permette il monitoraggio non invasivo utilizzando un sensore applicato sulla parte posteriore del braccio, che consente di misurare e memorizzare i valori di glucosio per 14 giorni. Le letture del glucosio vengono effettuate attraverso la scansione di un secondo, anche attraverso i vestiti. Il sensore è resistente all'acqua e, di conseguenza, può essere indossato durante la doccia o nuotando. A ogni scansione, a parte la lettura del glucosio, viene mostrata, con una freccia, la tendenza dei valori di glicemia delle ultime otto ore (crescente o decrescente). Uno studio clinico in soggetti con DMT2, in trattamento insulino intensivo, ha dimostrato che nel confronto con il monitoraggio standard, questa tecnologia ha favorito un decremento significativo degli episodi di ipoglicemia senza alcuna differenza di HbA<sub>1c</sub>.

Le nuove insuline ultra-veloci, così come le nuove tecnologie non invasive per il monitoraggio della glicemia, possono certamente contribuire ad affrontare in modo efficace la nuova sfida che si profila all'orizzonte nella terapia del diabete: il controllo della PPG a 1h.

## Bibliografia di riferimento

- Abdul-Ghani MA, Abdul-Ghani T, Ali N, Defronzo RA. *One-hour plasma glucose concentration and the metabolic syndrome identify subjects at high risk for future type 2 diabetes*. Diabetes Care 2008;31:1650-5.
- Bardini G, Dicembrini I, Cresci B, et al. *Inflammation markers and metabolic characteristics of subjects with 1-h plasma glucose levels*. Diabetes Care 2010;33:411-3.
- Bergman M, Chetrit A, Roth J, et al. *One-hour post-load plasma glucose level during the OGTT predicts mortality: observations from the Israel Study of Glucose Intolerance, Obesity and Hypertension*. Diabet Med 2016;33:1060-6.
- Bianchi C, Miccoli R, Trombetta M, et al. *Elevated 1-hour postload plasma glucose levels identify subjects with normal glucose tolerance but impaired  $\beta$ -cell function, insulin resistance, and worse cardiovascular risk profile: the GENFIEV study*. J Clin Endocrinol Metab 2013;98:2100-5.
- Ceriello A. *Postprandial hyperglycemia and diabetes complications: is it time to treat?* Diabetes 2005;54:1-7.
- Donahue RP, Abbott RD, Reed DM, et al. *Postchallenge glucose concentration and coronary heart disease in men of Japanese ancestry. Honolulu Heart Program*. Diabetes 1987;36:689-92.
- Florentino TV, Sesti F, Andreozzi F, et al. *One-hour post-load hyperglycemia combined with HbA<sub>1c</sub> identifies pre-diabetic individuals with a higher cardio-metabolic risk burden*. Atherosclerosis 2016;253:61-9.
- Kawano H, Motoyama T, Hirashima O, et al. *Hyperglycemia rapidly suppresses flow-mediated endothelium-dependent vasodilation of brachial artery*. J Am Coll Cardiol 1999;34:146-54.
- Mazze RS, Strock E, Wesley D, et al. *Characterizing glucose exposure for individuals with normal glucose tolerance using continuous glucose monitoring and ambulatory glucose profile analysis*. Diabetes Technol Ther 2008;10:149-59.
- Meier JJ, Baller B, Menge BA, et al. *Excess glycaemic excursions after an oral glucose tolerance test compared with a mixed meal challenge and self-measured home glucose profiles: is the OGTT a valid predictor of postprandial hyperglycaemia and vice versa?* Diabetes Obes Metab 2009;11:213-22.
- Orencia AJ, Daviglius ML, Dyer AR, et al. *One-hour postload plasma glucose and risks of fatal coronary heart disease and stroke among nondiabetic men and women: the Chicago Heart Association Detection Project in Industry (CHA) Study*. J Clin Epidemiol 1997;50:1369-76.
- Sciacqua A, Miceli S, Carullo G, et al. *One-hour postload plasma glucose levels and left ventricular mass in hypertensive patients*. Diabetes Care 2011;34:1406-11.
- Sciacqua A, Miceli S, Greco L et al. *One-hour postload plasma glucose levels and diastolic function in hypertensive patients*. Diabetes Care 2011;34:2291-6.

# Big Data: la Medicina delle 4P (preventiva, predittiva, personalizzata e partecipata)

## Summary

From reactive medicine to proactive: the '4P Medicine' is a scientific revolution favored by three contemporary trends: the development of systems medicine, the explosion of user generated data (IOT, social networks) and the innovation of information technology.

Rita Zilich<sup>1</sup>, Nicoletta Musacchio<sup>2</sup>,  
Gerardo Medea<sup>3</sup>, Gaudenzio Stagno<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Partner della Società Mix-x; <sup>2</sup> Presidente Nazionale AMD; <sup>3</sup> Area di interesse metabolica, endocrinologica e diabetologica della SIMG; <sup>4</sup> Dirigente Medico Diabetologia e Malattie Metaboliche, Ospedale "Giovanni XXIII", Gioia Tauro, ASP di Reggio Calabria

## Big Data: un universo digitale in continua espansione, dove la galassia salute è protagonista

Nel 2013 l'universo digitale in espansione ci ha messo di fronte a una consapevolezza travolgente: il 90% di tutta l'informazione digitale era stata generata nei 2 anni precedenti. Nel 2000 le informazioni digitali rappresentavano il 25% di tutta l'informazione prodotta al mondo: nel 2013 quel 25% è schizzato alla quasi totalità, raggiungendo il 98%<sup>1</sup>.

Gli esseri umani, nel bene e nel male, saranno sempre più misurabili: quando navighiamo in internet, scriviamo sui social o facciamo delle scelte generiamo continuamente nuove informazioni che vengono setacciate, analizzate, interpretate. L'indelebile traccia digitale dei nostri comportamenti. In ambito sanitario, secondo IDC Healthcare<sup>2</sup>, il tasso di crescita dei dati generati è molto superiore alla media: 48% d'incremento annuo, rispetto al 40% degli altri settori.

La fonte primaria di questa proliferazione si può ricercare nell'evoluzione delle applicazioni medicali: la diffusione dei fascicoli sanitari elettronici, i programmi di diagnostica con immagini ad altissima risoluzione, i programmi di bioinformatica, le NGS (*Next Generation Sequencing*, le nuove tecniche di sequenziamento parallelo del DNA), oltre all'enorme mole di dati "non strutturati", come video, audio o testi, che spesso sono anche integrati nelle cartelle cliniche informatizzate. Ma un altro fenomeno che sta per riversarsi prepotentemente nel fiume in piena dei *Big Data* è rappresentato dall'IOT, l'Internet Delle Cose, che si riferisce agli oggetti di uso comune, in grado di raccogliere dati dal contesto in cui si trovano e mandarli in rete. Solo per fare qualche esempio: smartphone, componenti di domotica, tecnologie installate sugli autoveicoli, capi d'abbigliamento intelligenti. In medicina l'IOT riguarda i dispositivi dotati di sensori che possono rilevare informazioni dall'organismo e trasmetterle sul web: battito cardiaco, livelli di glucosio, pressione arteriosa, saturazione di ossigeno, temperatura corporea... ed è un elenco destinato ad allungarsi a dismisura, con apparecchiature che per oggi sono solo *indossabili* ma, in un futuro prossimo, saranno anche *installabili*, con chip elettronici inseriti all'interno del corpo umano (Fig. 1).

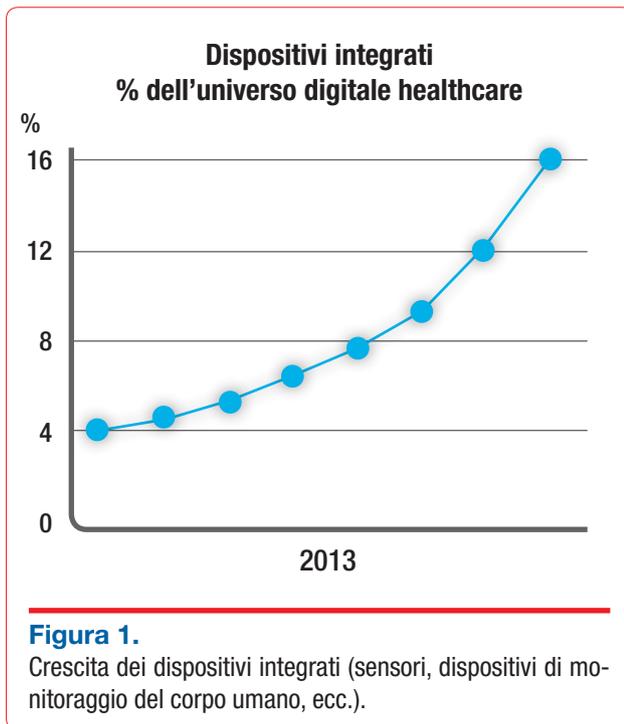
## Parole chiave

Big Data  
Medicina delle 4P

## Indirizzo per la corrispondenza

RITA ZILICH  
rita.zilich@mix-x.com

GAUDENZIO STAGNO  
gaudenzio.stagno@tin.it



## Tanti dati, tanta tecnologia: un circolo virtuoso inarrestabile

La materia prima crea l'occasione: il dilagare delle informazioni digitali ha alimentato il vorace settore dell'innovazione tecnologica.

*Big Data* è un argomento plurimo, che implica problematiche di archiviazione, elaborazione, analisi e visualizzazione. Ognuno di questi aspetti apre un capitolo tecnologico a sé, coinvolgendo migliaia di aziende *high tech* a livello globale. L'ambito dell'analisi è il cuore della *business intelligence*: esistono oggi potenti strumenti informatici, i più avanzati sono i sistemi di *cognitive analytics* e *machine learning*, soluzioni software che utilizzano algoritmi matematici molto sofisticati e possono interpretare moli enormi di informazioni digitali, in base a relazioni che il cervello umano, nonostante abbia capacità logiche superiori a quelle delle macchine, non potrebbe catturare, perché la quantità di dati che può esaminare un computer è superiore di svariati ordini di grandezza rispetto alle capacità umane.

Ma, se i *Big Data* cambiano le regole del gioco dal lato dell'offerta di soluzioni tecnologiche, anche la prospettiva degli utilizzatori non sarà più la stessa. Qualcuno sostiene che i *Big Data* provocheranno un cambiamento così radicale per la nostra società, da paragonarlo a ciò che è successo un quarto di secolo fa con l'avvento del *World Wide Web*. Per ora, quello che è certo è l'impatto previsto sulle competenze richieste ai professionisti di molti settori: perché non è la mera esistenza del dato a rap-

presentare un valore di per sé – ormai sappiamo tutti che i dati non sono informazioni... – col dato bisogna poterci fare qualcosa. Certo, li maneggiamo con le tecnologie, ma dobbiamo avere le idee chiare sul loro utilizzo e su quali tipologie di informazioni vogliamo estrarre.

E qui veniamo al regno di un nuovo sovrano che nei prossimi anni dominerà la nostra società: la *Data Science*. È un termine ampio, che abbraccia i principi e le tecniche che consentono di ottenere *actionable data*, dati che possono guidare le decisioni. Chi saprà comprendere come generare valore dalla conoscenza annegata nei dati (non a caso si parla dei futuri database in termini di *Data Lake*) si garantirà un vantaggio competitivo incontestabile. Non a caso le aziende cominciano a cercare avidamente una figura professionale, ancora poco diffusa per ora, chiamata *data scientist*: il *trait d'union* fra la tecnologia e la conoscenza di settore. Nella scienza dell'informazione, tecnologia e business andranno sempre più a braccetto. Anche la professione medica, come tante altre, verrà attraversata da questa trasformazione: i medici cominceranno sempre più a masticare concetti di *data science* e, in un futuro nemmeno troppo lontano, il loro bagaglio di competenze includerà il significato (se non addirittura l'effettuazione) di analisi descrittiva, predittiva o prescrittiva, oltre alle nozioni legate alla "medicina di precisione".

## I dati come motore di prevenzione a 360°<sup>3</sup>

La medicina è stata storicamente sia generatore, sia primario consumatore di dati. Nel passato, però, lo studio dei dati e l'analisi statistica erano tipicamente collegate all'ambito della ricerca. E ora, cosa sta cambiando? Non gli obiettivi: prevedere le epidemie, curare le malattie, migliorare la qualità e aumentare l'aspettativa di vita rimangono fra le finalità più importanti della scienza medica. Però, fenomeni come l'aumento della popolazione mondiale e l'allungamento della vita media nei paesi sviluppati, stanno costringendo a una revisione dei modelli assistenziali. E molte delle decisioni che caratterizzeranno questa trasformazione saranno guidate dai dati. Con l'ambizione di sapere sempre di più su ogni singolo paziente, con più anticipo possibile, cercando di intercettare precocemente la presenza o la predisposizione verso malattie che potrebbero – forse – svilupparsi successivamente, cercando di agire in una fase in cui il trattamento è più semplice e meno costoso, o magari con l'obiettivo di evitarlo proprio, impedendo alla patologia di manifestarsi attraverso l'adozione di uno stile di vita più appropriato.

## La medicina sistemica è il driver del cambiamento

La medicina sta attraversando una vera e propria rivoluzione scientifica; ciò che viene definito un salto di paradigma. Da un approccio reattivo, con una diagnostica basata sugli organi e un

sistema orientato alla gestione della malattia, a una medicina proattiva, con un approccio molecolare e sistemico.

Questi fondamenti teorici prendono origine da una nuova materia in rapido sviluppo: la biologia dei sistemi, che studia gli esseri viventi in quanto strutture in evoluzione, la cui natura è definita dall'interazione dinamica delle parti di cui sono composte. Questo approccio integra le conoscenze di genomica, proteomica, trascrittomica e di teoria dei sistemi dinamici.

Per questa disciplina il punto di partenza è l'identificazione dei geni e delle proteine presenti in un organismo e la loro evoluzione nel tempo, al fine di valutare i cambiamenti dinamici provocati da una perturbazione del sistema. È una disciplina che sfrutta tecniche di bioinformatica e di matematica-statistica per disegnare dei modelli di funzionamento dei sistemi biologici (Fig. 2). Possiamo anche leggere lo scenario di trasformazione della medicina considerando il ruolo chiave dell'innovazione tecnologica quale elemento abilitante, che spinge in avanti tre scenari in rapida evoluzione<sup>4</sup>:

1. la super-convergenza delle discipline biomolecolari, identificate col neologismo "omica", che raggruppa tutte le dottrine che hanno questo suffisso;
2. una popolazione sempre più connessa, dove gli individui imparano gli uni dagli altri e riversano continuamente dati sulla rete e sui social network;
3. l'esplosione dell'IOT, o internet delle cose.

Senza la recente accelerazione nell'industria dell'informatica, la confluenza di questi tre scenari non avrebbe rappresentato un fenomeno di questa magnitudo e probabilmente non si sareb-

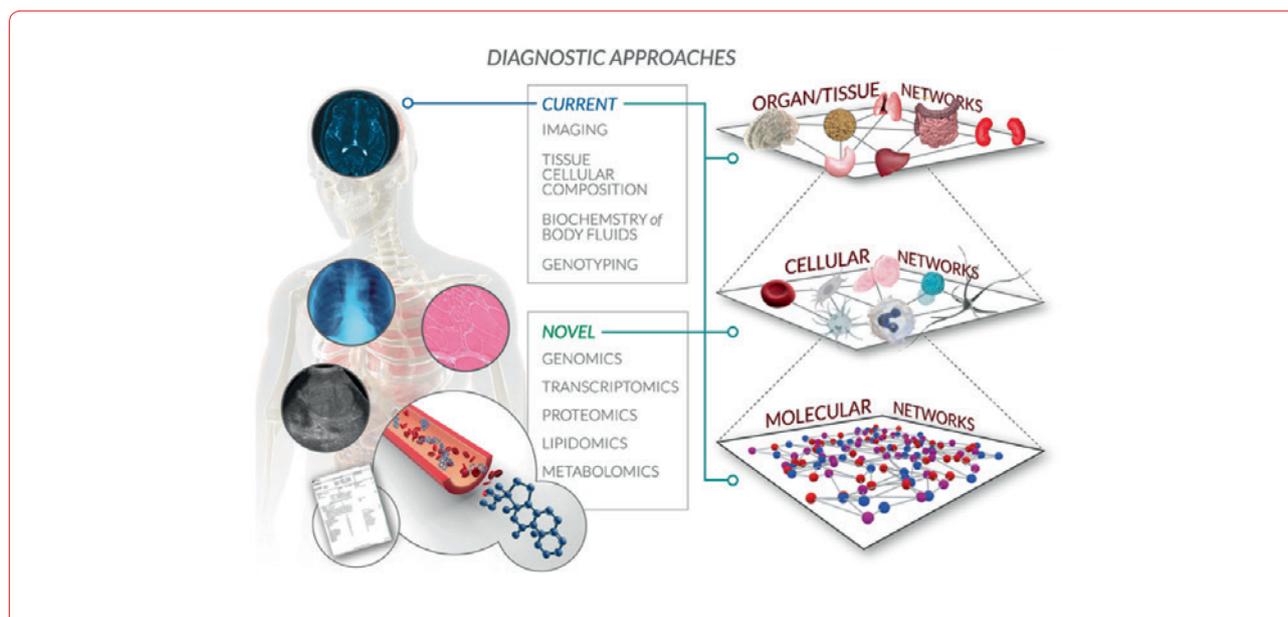
bero nemmeno messi in discussione i modelli di cura attuali. La trasformazione digitale mette in circolazione un'enormità di dati che devono essere analizzati, gestiti, conservati e utilizzati ogni volta che servono, e questo è reso possibile solo attraverso nuovi approcci e nuove tecnologie, semantiche e/o algoritmiche, per poter interpretare le informazioni e dare loro "un senso", ricercare coerenze e arrivare alla costruzione di veri e propri modelli.

## Leroy Hood e la Medicina delle 4P (predittiva, preventiva, personalizzata e partecipata)

Il termine *4P Medicine* è stato coniato dallo scienziato Leroy Hood<sup>5</sup>, esperto di biotecnologie, uno dei principali protagonisti di questa trasformazione, convinto assertore del passaggio culturale dalla "cura delle malattie" alla "gestione complessiva del benessere degli individui".

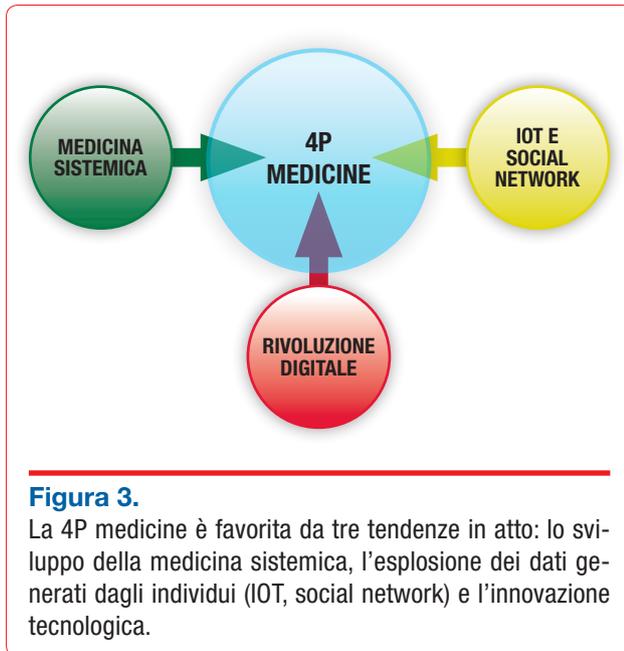
Hood, inoltre, sostiene che il concetto di paziente standard fra qualche anno verrà sostituito da quello di "individuo geneticamente unico", su cui cucire su misura l'approccio più corretto per preservare la sua salute o, meglio, il suo benessere. L'affermazione di questo modello sarà favorita, e dipenderà, dallo sviluppo delle 3 tendenze: medicina sistemica, dati generati dagli individui (IoT, social network) e rivoluzione digitale (Fig. 3).

Le 4P di Hood si riferiscono a quattro aspetti che caratterizzeranno la medicina del futuro:



**Figura 2.**

Multi-scale autoregulatory networks in the BrSM (*bioregulatory systems medicine*) model<sup>10</sup>.



**Figura 3.**

La 4P medicine è favorita da tre tendenze in atto: lo sviluppo della medicina sistemica, l'esplosione dei dati generati dagli individui (IOT, social network) e l'innovazione tecnologica.

- **Preventiva:** fra qualche anno le informazioni che riguardano il genoma faranno parte della cartella clinica di ciascun individuo. Sarà possibile individuare subito le patologie a rischio per quella specifica persona e pianificare le contromisure più adatte per cercare di evitarle o allontanarne l'insorgere.
- **Predittiva:** saranno svelati i misteri del sistema immunitario e sarà possibile creare vaccini anche per patologie come, per esempio, malaria e HIV. Inoltre, ci sarà una forte rifocalizzazione di prospettiva: dall'essere concentrati all'agire sul "presente", all'obiettivo d'influire sulla situazione "futura", ovvero, mantenere lo stato di benessere invece che – o per evitare il più possibile – di dover curare le malattie una volta che esse si siano già conclamate.
- **Personalizzata:** gli individui sono geneticamente differenti o meglio "geneticamente unici": non saranno più considerati degli elementi rappresentativi di gruppi di popolazioni "standard". Questo significa anche che il paziente stesso svolgerà un ruolo ancora più determinante di ciò che succede oggi per evitare (o peggio, favorire) la transizione da uno stato di salute a quello di malattia.
- **Partecipata:** con un alto grado di cooperazione da parte degli individui (ossia la popolazione, sia sana, sia malata) considerando l'infinità di informazioni fornite più o meno volontariamente, attraverso dispositivi, sensori, social network, ecc.

Lo scenario delineato da Hood sarà ulteriormente ampliato e arricchito dalle nuove tecnologie che permettono di unire ambiti d'informazione che tradizionalmente erano separati e che adesso, invece, potranno essere analizzati contemporaneamente:

per esempio, dati sul paziente uniti a informazioni di tipo ambientale e sociale.

## Medicina stratificata e medicina personalizzata: talvolta usati come sinonimi, indicano due cose diverse<sup>6</sup>

Il termine *stratificazione* riguarda la suddivisione di pazienti in sottopopolazioni, a seconda del "sottotipo" di malattia che è stata diagnosticata a ciascuno di essi. Per esempio, il cancro della mammella può essere "positivo al recettore ormonale", oppure "HER-2 positivo", e talvolta non è né l'uno né l'altro. Anche nello studio del diabete ci si è posti l'obiettivo di indagare su come e quanto in questo modo si possano ottenere migliori risultati di salute<sup>7</sup>. Il termine *personalizzazione*, invece, si riferisce a una modalità di trattamento per cui le decisioni terapeutiche vengono definite in base a tutte le caratteristiche individuali del paziente: aspetti clinici, dati genetici, stile di vita e dati ambientali. La medicina personalizzata, pertanto, si basa su tutte le informazioni dettagliate di un individuo, compresa la sottopopolazione a cui appartiene un determinato paziente.

## Qualche esempio: l'approccio "4P" è già visibile in molte realtà

Leroy Hood ha riportato in un'intervista<sup>8</sup> quelli che secondo lui sono 2 importanti esempi di medicina personalizzata. Il primo riguarda il sequenziamento del genoma tumorale, con l'individuazione delle mutazioni genetiche e le conseguenti alterazioni nella trasduzione del segnale cellulare, che danno l'opportunità al medico di scegliere la terapia in base a quello specifico tumore. Questa è già una realtà nel cancro al seno, nel melanoma e nel cancro al colon.

Un altro esempio interessante riguarda il fenomeno delle persone che raccolgono i loro dati personali per preservare la salute e migliorare il proprio benessere. A questo proposito Hood cita una pubblicazione (che definisce *wonderful paper*) di Larry Smarr<sup>9</sup> (direttore-fondatore del California Institute for Telecommunications and Information Technology, Calit2) intitolata *Quantified Health*. In questo documento Smarr, convinto fautore e pioniere dell'utilità di catturare i *self data*, racconta i risultati di un esperimento personale in cui ha raccolto e analizzato per 10 anni tutta una serie di parametri e segnali del suo organismo, in modo da individuare le correlazioni fra il contesto esterno (ambiente, cibo, farmaci, stile di vita, ecc.) e le reazioni del suo corpo.

Infine, ci abitueremo anche a collaborazioni che oggi ci colpiscono per la loro peculiarità, come quella fra McLaren e un'azienda farmaceutica. Il team di Formula Uno, che ha un sofisticato sistema di raccolta dati al *pit stop*, sta contribuendo al

miglioramento degli inalatori per asmatici. L'azienda farmaceutica utilizza infatti tecnologie online e un algoritmo sviluppato dal team *Applied Technologies* di McLaren per eliminare i rischi di dispersione dell'erogatore di un farmaco broncodilatatore: l'utilizzo di centinaia di sensori e le migliaia di dati raccolti hanno consentito di ottenere una dispersione vicina allo zero.

## Conclusioni

La medicina ha sempre trattato le malattie nel momento in cui queste si manifestano, la diagnosi e la terapia si sono sempre basate su "pazienti standard" e le scelte dei malati sono sempre state limitate alle alternative proposte dal medico.

Proprio per questo la sanità è uno dei settori che beneficeranno maggiormente dai nuovi orizzonti aperti dalle tecnologie di analisi dei dati: anche solo la possibilità di stratificare milioni di pazienti in "coorti" sempre più precise, in base a biomarcatori che indicano l'appartenenza a un determinato sottotipo di patologia, diventerà una possibilità concreta per il medico che debba individuare specifiche condizioni di diagnosi e terapia per un singolo paziente.

Anche il rapporto medico paziente e la pratica clinica si modificheranno: al termine *Big Data*, ormai onnipresente, si aggiungerà quello di *Long Data* (i dati che riguardano l'arco temporale della vita di un individuo). Tutto questo, oltre che definire nuove modalità di esercizio della pratica medica, produrrà anche un paziente più autonomo e competente, o *Empowered*, titolato a possedere e gestire i propri dati clinici.

La *data science*, la scienza di gestione dei dati, è il campo su cui si giocheranno le nuove sfide per migliorare il benessere delle persone e la cura delle malattie.

Solo fino a una decina di anni fa, l'idea che l'approccio della medicina potesse, da reattivo, diventare predittivo, preventivo,

personalizzato e partecipato, era considerata un'utopia. Oggi, invece, i fondamenti di questa visione sono largamente condivisi e sono stati anche articolati in una serie di report del US Institute of Medicine.

Possiamo concludere dicendo che tutta questa rivoluzione sembra andare nella direzione di ciò che sosteneva Ippocrate: "è più importante sapere che tipo di persona abbia una malattia, che sapere che tipo di malattia abbia una persona".

## Bibliografia

- <sup>1</sup> <https://insnerds.com/what-is-big-data/>.
- <sup>2</sup> <https://www.emc.com/analyst-report/digital-universe-healthcare-vertical-report-ar.pdf>.
- <sup>3</sup> <https://www.forbes.com/sites/bernardmarr/2015/04/21/how-big-data-is-changing-healthcare/#2087f2c92873>.
- <sup>4</sup> Flores M, Glusman G, Brogaard K, et al. *P4 medicine: how systems medicine will transform the healthcare sector and society*. *Per Med* 2013;10:565-76.
- <sup>5</sup> Hood L. *Systems Biology and P4 Medicine: Past, Present, and Future*. *Rambam Maimonides Med J* 2013;4:e0012.
- <sup>6</sup> [eupati.eu/it/medicina-personalizzata/medicina-stratificata-e-medica-personalizzata/A2-1.08.3-V1.3](http://eupati.eu/it/medicina-personalizzata/medicina-stratificata-e-medica-personalizzata/A2-1.08.3-V1.3) 2015 June.
- <sup>7</sup> Emami-Riedmaier A, Schaeffeler E, Nies AT, et al. *Stratified medicine for the use of antidiabetic medication in treatment of type II diabetes and cancer: where do we go from here?*. *J Intern Med* 2015;277:235-47.
- <sup>8</sup> <https://blog.23andme.com/health-traits/listening-to-leroy-hood/>.
- <sup>9</sup> <http://lsmarr.calit2.net>.
- <sup>10</sup> Goldman A, Burmeister Y, Cesnulevicius, Herbert M, et al. *Bioregulatory systems medicine: an innovative approach to integrating the science of molecular networks, inflammation, and systems biology with the patient's autoregulatory capacity?* *Front Physiol* 2015;6:225.

## SEZIONE DI AUTO VALUTAZIONE



### La medicina delle 4P, secondo il suo ideatore, Leroy Hood, è caratterizzata da:

- Prevedibile, Prescrittiva, Personalizzata, Produttiva
- Proattiva, Precisa, Partecipata, Personalizzata
- Personalizzata, Proattiva, Puntuale, Precisa
- Preventiva, Predittiva, Personalizzata, Partecipata

### Il concetto di Medicina Personalizzata, secondo la medicina delle 4P, significa:

- Medicina Stratificata, che suddivide i pazienti in sottopopolazioni a seconda del sottotipo di malattia
- Medicina che considera l'unicità di un individuo tenendo conto degli aspetti clinici, dei dati genetici, dello stile di vita e dei dati ambientali
- Medicina Sistemica che considera l'individuo nella sua unicità genetica
- Medicina Fenotipizzata che si preoccupa dell'appropriatezza prescrittiva

### I termini *cognitive analytics* e *machine learning* si riferiscono a:

- Tecnologie di *Business Intelligence* basate su algoritmi matematici sofisticati che possono analizzare e interpretare enormi moli di dati
- Tecnologie che verranno sostituite dall'Intelligenza Artificiale per l'analisi dei dati
- Tecnologie simili al cervello umano che, tramite algoritmi di *Business Intelligence*, creano utili reportistiche
- Grossi database che usano algoritmi sofisticati e generano dati

### Le tre tendenze che stanno favorendo l'affermarsi della medicina delle 4P sono:

- La medicina stratificata, la medicina personalizzata, la partecipazione del paziente
- La rivoluzione digitale, gli algoritmi matematici per l'analisi dei dati, i sensori dei dispositivi medici
- La biologia molecolare, l'analisi genetica, la rivoluzione digitale
- La medicina sistemica, l'IOT e i dati dei social network, l'innovazione tecnologica



Verifica subito le risposte on line [www.diabete-rivistamedia.it](http://www.diabete-rivistamedia.it)

# La Sindrome di Cushing: il valore aggiunto dei centri di riferimento per una corretta diagnosi e un efficace trattamento

## Riassunto

L'inappropriato eccesso di cortisolo produce una caratteristica sindrome clinica nota con il nome del neurochirurgo, Harvey Cushing, che l'identificò per la prima volta ormai 100 anni fa. La sindrome di Cushing può essere causata da tumori ipofisari (in questo caso chiamata malattia di Cushing), surrenalici o neuroendocrini. I suoi effetti fisici e psichici sono drammatici e comportano compromissione della qualità di vita e alto rischio di morte. Come altre malattie rare, la sindrome di Cushing è a volte difficile da sospettare, diagnosticare e curare. Tuttavia, negli ultimi anni notevoli progressi sono stati compiuti sia in campo diagnostico che terapeutico, anche grazie alla introduzione di numerosi nuovi farmaci capaci di agire a livello ipofisario, surrenale o direttamente recettoriale. D'altra parte, la chirurgia, che rappresenta sempre la terapia di prima linea, e la radioterapia sono diventate sempre meno invasive e più efficaci. La surrenectomia bilaterale, a cui si fa ricorso quando le altre opzioni terapeutiche falliscono, è sempre meno utilizzata. L'esistenza di centri di riferimento, dotati di una organizzazione multidisciplinare, di specialisti dedicati e di tecnologie diagnostiche e terapeutiche all'avanguardia, rappresenta un'importante risorsa per i pazienti e per i loro medici di famiglia, cui però spetta il compito di ridurre il ritardo diagnostico che ancora oggi costituisce il primo e più importante problema di questa malattia.

## Introduzione

La sindrome di Cushing è causata dal cronico e inappropriato eccesso di cortisolo in circolo. Si tratta di una malattia relativamente rara, descritta per la prima volta da un neurochirurgo americano (Harvey Cushing) all'inizio del secolo scorso, che intuì il rapporto esistente fra un tumore dell'ipofisi e un complesso corredo di sintomi e segni conseguenti ad alterazioni metaboliche e malattie d'organo<sup>1</sup>. Molti decenni dopo, si comprese che tale tipo di tumore ipofisario sintetizza e secreta una eccessiva quantità di ACTH che a sua volta induce una esagerata produzione di cortisolo da parte dei surreni (malattia di Cushing). Molto più raramente, elevate quantità di ACTH (o di CRH, il fattore di rilascio dell'ACTH fisiologicamente prodotto dall'ipotalamo) possono essere secrete da tumori neuroendocrini extraipofisari (sindrome di Cushing da secrezione ectopica di ACTH o di CRH). La sindrome di Cushing può essere provocata anche da un tumore benigno o maligno del surrene o da iperplasia micro o macronodulare di uno o di entrambi i surreni, con autonoma ipersecrezione di cortisolo. In questi casi la secrezione di ACTH risulta soppressa per il feed-back negativo esercitato dal cortisolo sull'ipotalamo e sull'ipofisi. Mentre le forme endogene di malattia o sindrome di Cushing sono abbastanza rare, la sin-

Salvatore Cannavò<sup>1</sup>, Umberto Alecci<sup>2</sup>

<sup>1</sup> UOC di Endocrinologia, AOU Policlinico "G. Martino", Dipartimento di Patologia Umana dell'Adulto e dell'Età Evolutiva "G. Barresi", Università di Messina, Messina;

<sup>2</sup> Area di interesse metabolica, endocrinologica e diabetologica della SIMG

## Parole chiave

Cortisolo  
ACTH  
Cushing  
Ipofisi  
Surrene

## Indirizzo per la corrispondenza

SALVATORE CANNAVÒ  
cannavos@unime.it

drome di Cushing conseguente alla assunzione di steroidi glicocorticoidi per il trattamento di malattie non endocrine (sindrome di Cushing iatrogena o *factitia*) è abbastanza frequente, ma non è oggetto della presente rassegna.

L'eccesso di cortisolo si associa a obesità, sarcopenia, ipertensione, diabete mellito, osteoporosi, vasculopatia, alterazione della coagulazione, depressione, suscettibilità alle infezioni e aumentata mortalità<sup>2</sup>. Una diagnosi precoce, o quantomeno tempestiva, e una radicale eliminazione chirurgica della causa della malattia sono i presupposti per un adeguato controllo dell'ipercortisolismo, cui consegue la risoluzione del quadro clinico, il miglioramento delle complicanze sistemiche e la riduzione del rischio di morte. Tuttavia, in un terzo dei pazienti la causa dell'ipercortisolismo resta occulta o l'intervento chirurgico non elimina del tutto la neoplasia. In questi casi il controllo della malattia deve essere perseguito con terapie mediche, radioterapia o mediante surrenectomia bilaterale.

## La mortalità

Un elevatissimo rischio di morte nei pazienti con sindrome di Cushing fu riportato dallo stesso Harvey Cushing nella sua prima pubblicazione scientifica sull'argomento. Fino a pochi decenni fa alcuni studi riportavano una mortalità del 50% a 5 anni dalla diagnosi<sup>3</sup>. Più recentemente, la prognosi *quoad vitam* è notevolmente migliorata, parallelamente ai progressi compiuti in campo diagnostico e terapeutico, ma ancora oggi il rischio di morte è più elevato rispetto alla popolazione generale persino quando la malattia è in remissione o controllata da molti anni. Le principali cause di morte sono costituite dalle complicanze cardio- e cerebrovascolari, inclusi gli eventi tromboembolici e la coagulazione intravasale disseminata (CID), e da quelle infettive. Tale rischio è particolarmente elevato soprattutto nei mesi successivi al trattamento chirurgico, anche quando la malattia è ben controllata, e pertanto è necessaria una attenta e costante sorveglianza oltre a specifiche misure preventive<sup>4</sup>.

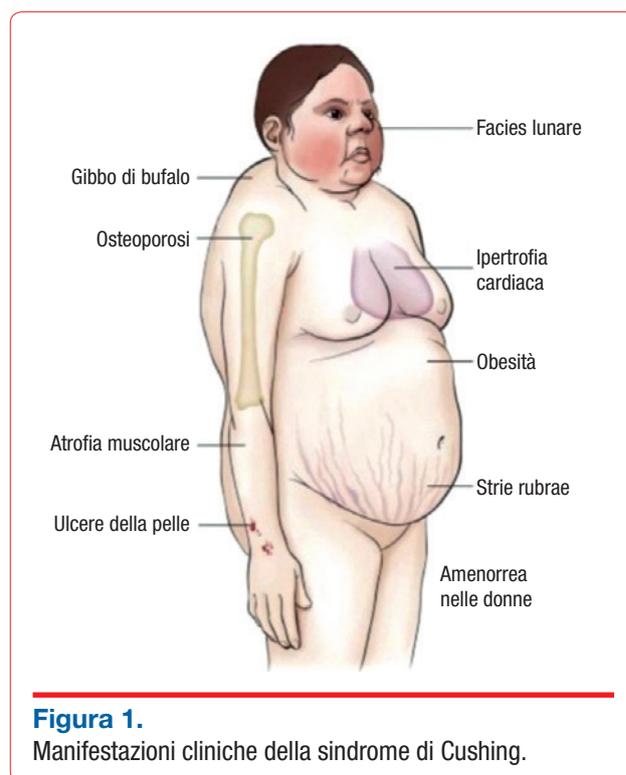
## L'epidemiologia

La reale incidenza della sindrome di Cushing è ancora oggi oggetto di discussione. Se i casi eclatanti risultano piuttosto rari – con una incidenza non superiore ai 3-4 casi per milione di abitanti per anno –, le forme paucisintomatiche o quelle subcliniche sono certamente più frequenti, soprattutto fra i numerosi casi in cui adenomi surrenali sono diagnosticati incidentalmente in corso di indagini radiologiche (TC o RMN) o ecografiche dell'addome. È importante sottolineare però che la mortalità risulta elevata anche nelle forme clinicamente meno appariscenti, e il rischio di complicanze sistemiche è comunque consistente<sup>5</sup>. La sindrome di Cushing si presenta soprattutto nel sesso femminile e durante la IV decade di vita, ma può verificarsi a

qualsiasi età, e anche nei bambini. In genere, le forme causate da tumori dell'ipofisi sono più precoci. Nella maggior parte dei casi si tratta di piccoli adenomi ipofisari (< 1 cm di diametro, microadenomi) ACTH-secernenti, difficili da individuare anche con tecniche sofisticate (RMN 1.5-Tesla con specifiche metodiche contrastografiche). I macroadenomi ipofisari sono molto più rari, ma caratterizzati in genere da una storia naturale più drammatica e da una prognosi peggiore, anche quando la ipersecrezione di ACTH è moderata<sup>6</sup>. In casi eccezionali tali tumori possono evolvere in carcinomi e metastatizzare sia localmente che a distanza.

## La clinica

L'obesità, tipica della sindrome di Cushing, è centripeta per accumulo di adipe a livello prevalentemente addominale, oltre che alla nuca (gibbo di bufalo) e nelle guance (contribuendo a causare la c.d. *facies lunaris*). Alla definizione di tale quadro concorre la evidente sarcopenia a livello degli arti, che contribuisce a determinare marcata astenia e facile faticabilità (Fig. 1). Sia l'astenia che la faticabilità sono peggiorate dalla ipokaliemia, costante soprattutto nelle forme più gravi di ipercortisolismo. Non raramente, tuttavia, la sindrome di Cushing non determina inizialmente obesità. Anzi la sarcopenia può causare un illusorio calo ponderale che contrasta con l'accentuazione della



**Figura 1.** Manifestazioni cliniche della sindrome di Cushing.

circonferenza vita. Infatti, l'alterazione del rapporto vita/fianchi rappresenta un segno precoce di ipercortisolismo. L'eccesso di cortisolo causa anche la riduzione del collagene del tessuto cutaneo che si assottiglia marcatamente e si smaglia, facendo trasparire il reticolo vascolare sottocutaneo. Ciò, anche a causa di fenomeni microemorragici che sono di per se responsabili di ecchimosi diffuse e non motivate, conferisce alle strie il tipico colore rosso-violaceo (strie rubre).

Frequente è la compromissione della funzione gonadica. Oligoamenorrea è frequentemente riferita dalle donne, soprattutto nelle forme di origine ipofisaria, insieme a manifestazioni di iperandrogenismo. Riduzione della libido e disfunzione erettile sono invece lamentate dai pazienti di sesso maschile. Diabete mellito, per l'aumentata attività neoglucogenica e ridotta captazione del glucosio a livello muscolare, ipertensione arteriosa, per l'azione sodioritensiva causata dalla esaltata attività mineralcorticoide indotta dall'eccesso di glucocorticoidi, e grave depressione del tono dell'umore, scarsamente responsiva alle classiche terapie antidepressive e imputabile all'azione dei glucocorticoidi a livello dell'ippocampo, dell'amigdala e della corteccia cerebrale, rappresentano complicanze assai frequenti. Inoltre, l'eccesso di cortisolo interferisce con il metabolismo calcio-fosforico favorendo la mobilitazione di calcio dal tessuto osseo e l'aumento della sua concentrazione nelle urine, cui ne consegue, da un lato, un'elevata frequenza di osteoporosi e un rischio aumentato di fratture e, dall'altro, un alto rischio di nefrolitiasi<sup>7</sup>.

Contrariamente a quanto comunemente ritenuto, tuttavia, né l'obesità centripeta o le strie rubre, né l'ipertensione o il diabete possono essere considerati, da soli o in associazione, elementi patognomici di ipercortisolismo, data anche la loro elevata frequenza nella popolazione generale. Invece, le caratteristiche cliniche che devono indurre il sospetto di ipercortisolismo sono soprattutto la sarcopenia, con ingiustificate mialgie e faticabilità muscolare, la facile comparsa di ecchimosi ed eventi tromboembolici, o l'osteoporosi (e eventuali fratture a bassa energia) soprattutto se prevalente al rachide, riscontrata in giovane età o non giustificata da altri fattori di rischio.

## La diagnosi

Se sospettare la sindrome di Cushing può risultare difficile per tanti motivi (rarietà, genericità dei segni e sintomi, ciclicità o modestissima ipersecrezione ormonale, ecc.), anche diagnosticarla può essere molto impegnativo persino per chi è abbastanza esperto, soprattutto quando essa è causata da un eccesso di ACTH. Molto spesso, infatti, i tumori ipofisari o quelli neuroendocrini possono essere estremamente piccoli e difficili da identificare anche con sofisticatissime tecniche di *imaging*.

Le recenti linee guida raccomandano un approccio di primo livello basato su una triade di indagini ormonali potenzialmente disponibili con facilità. Tale approccio consiste nella deter-

minazione della concentrazione di cortisolo nelle urine raccolte durante 24 ore (CLU, purché siano eseguite almeno 2 raccolte a distanza di qualche giorno), dei livelli di cortisolo sierico su prelievo eseguito a mezzanotte (purché la vena sia stata incanalata da almeno un'ora e il paziente riposi durante il prelievo) e dei valori di cortisolo sierico al mattino dopo aver assunto 2 cps di desametasone da 0,5 mg la sera prima alle ore 23,30 (test di Nugent). Per rendere meno disagiata la determinazione del cortisolo a mezzanotte ed evitare la necessità del ricovero ospedaliero, è stata proposta anche la determinazione del cortisolo salivare. Tale metodica, tuttavia, è ancora poco diffusa e affidabile, se non eseguita con metodiche di alta precisione che attualmente sono disponibili solo in pochissimi centri di riferimento. Valori di cortisolo a mezzanotte superiori a 40 ng/ml (4 µg/dl, 110 nmol/l) e/o dopo test di Nugent superiori a 18 ng/ml (1,8 µg/dl, 50 nmol/l) sono considerati patologici con una sensibilità e specificità prossima al 100%. La determinazione del CLU dimostra una sensibilità e specificità nettamente inferiore, ma è un test facile da eseguire e per questo motivo spesso utilizzato<sup>8</sup>. Nel sospetto di ipercortisolismo endogeno, almeno 2 test di primo livello dovrebbero essere eseguiti per confermare la diagnosi e tutti e 3 per escluderla, ma in considerazione della facilità di esecuzione e della sensibilità e specificità delle metodiche il test di Nugent rappresenta attualmente il metodo preferibile per lo screening iniziale.

Quando la diagnosi di sindrome di Cushing appare verosimile in base ai risultati delle indagini di primo livello, la determinazione dei livelli di ACTH ed eventualmente una serie di esami biochimici dinamici (CRH test, test con desmopressina, test di Liddle) sono utili per localizzare la sede del tumore e indirizzare correttamente la diagnostica radiologica. Tuttavia, i tumori neuroendocrini o ipofisari possono presentare dimensioni così piccole da essere difficili da identificare anche mediante indagini di medicina nucleare (PET/TC con gallio) o con tecniche di indagine endovascolare che si basano sul prelievo di ACTH direttamente a livello dei seni petrosi, posti lateralmente all'ipofisi, e lungo la vena cava inferiore e superiore (cateterismo dei seni petrosi)<sup>9</sup>.

## La terapia

Gli obiettivi della terapia consistono in: i) normalizzare l'ipersecrezione ormonale; ii) risolvere o migliorare il quadro clinico; iii) prevenire o migliorare le comorbilità e le complicanze, riducendo il rischio di morte; e iv) evitare che l'ipercortisolismo recidivi, rischio elevato nei primi anni dopo l'intervento ma comunque sempre presente anche a distanza di decenni (Tab. I). La terapia di prima linea della sindrome di Cushing è chirurgica, a prescindere dalla sede del tumore. Solo nei casi in cui la chirurgia fallisca trovano indicazione, oltre a un eventuale reintervento, altri approcci terapeutici di tipo farmacologico o radiostereotassico e, in ultima analisi, la surrenectomia bilaterale. Se fino a pochi anni fa l'operazione chirurgica era l'unica vera risorsa per il trattamento della

**Tabella I.** Obiettivi della terapia nei pazienti con sindrome di Cushing.**Gli obiettivi della terapia del Cushing:**

- Normalizzare la secrezione di cortisolo
- Risolvere il quadro clinico
- Prevenire o migliorare le comorbilità e le complicanze
- Mantenere il controllo di malattia a lungo ed evitare la recidiva

sindrome di Cushing – con un limitato spazio per la radioterapia in caso di adenoma ipofisario, che però risultava poco efficace –, di recente alcuni farmaci sono stati registrati sia negli USA che in Europa o sono comunque stati proposti nell’ambito di trial clinici controllati. Inoltre, numerosi progressi tecnologici e metodologici sia della chirurgia, oggi sempre meno invasiva, che della radioterapia, sempre più orientata verso la radiostereotassi, hanno cambiato la storia naturale dell’ipercortisolismo endogeno, soprattutto quando causato da tumori ipofisari o neuroendocrini, ma anche nelle forme a patogenesi occulta e persino in quelle da carcinoma del surrene. Per quanto riguarda la terapia medica, oggi disponiamo, o sono in sperimentazione, non solo numerosi farmaci che esercitano la loro azione a livello ipofisario o surrenalico, ma anche molecole che antagonizzano il legame del cortisolo al suo recettore, neutralizzandolo (Tab. II). Tali terapie possono essere usate sia singolarmente che in associazione, integrandole anche

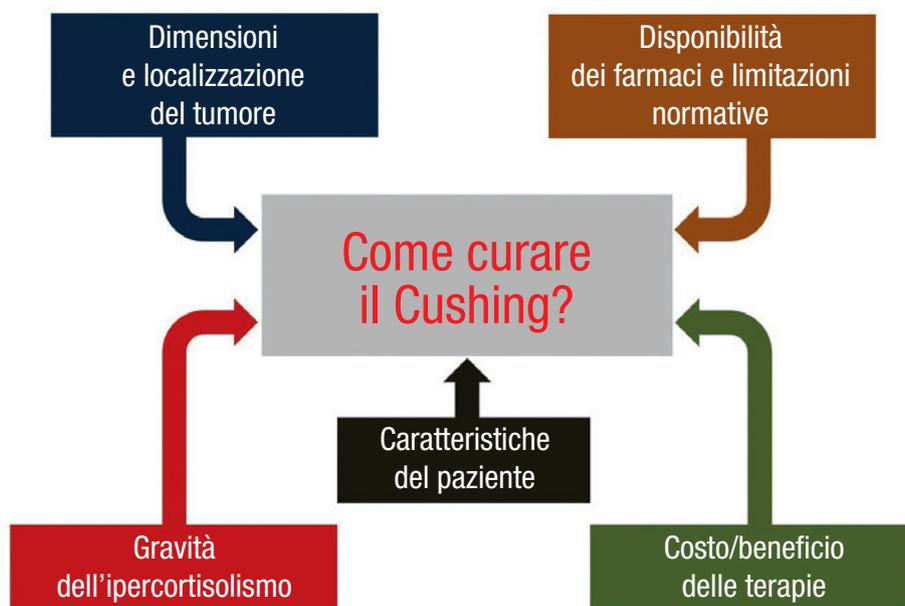
con quelle chirurgiche e radiostereotassiche<sup>10</sup> (Fig. 2). Un numero così elevato di possibili combinazioni di trattamento, però, richiede una gestione veramente esperta e multidisciplinare. Pertanto, un valore aggiunto nella gestione del paziente con sindrome di Cushing è rappresentato dai centri di riferimento per la diagnosi e cura delle malattie endocrine dell’ipofisi e dei surreni, che devono poter offrire le competenze specifiche e un’organizzazione adeguata integrando i numerosi specialisti che possono essere chiamati ad assistere e curare questo tipo di pazienti, spesso estremamente fragili. Per questo motivo è necessario che il centro di riferimento endocrinologico possa contare su una rete di collaborazioni specialistiche affidabili ed altrettanto esperte in campo radiologico, chirurgico, anatomopatologico e radioterapico (Fig. 3). La scommessa del futuro consisterà quindi nell’identificazione di centri di riferimento specifici per questa patologia, fornendo ad essi i mezzi per sviluppare programmi di diagnosi tempestiva, se non precoce, e protocolli terapeutici aggiornati e completi.

## Conclusioni

In conclusione, la sindrome di Cushing è una disfunzione endocrina che incide drammaticamente sulla vita del paziente, sia con effetti fisici e psichici, sia con conseguenze sulla qualità di vita e sulla sopravvivenza. Come molte malattie rare, coinvolge indirettamente anche la famiglia. Se sospettare la malattia molte volte non è facile, anche diagnosticarla e curarla non lo è da meno. Per questo motivo, una volta sospettata o accertata la

**Tabella II.** Farmaci attualmente disponibili per il trattamento della sindrome di Cushing.

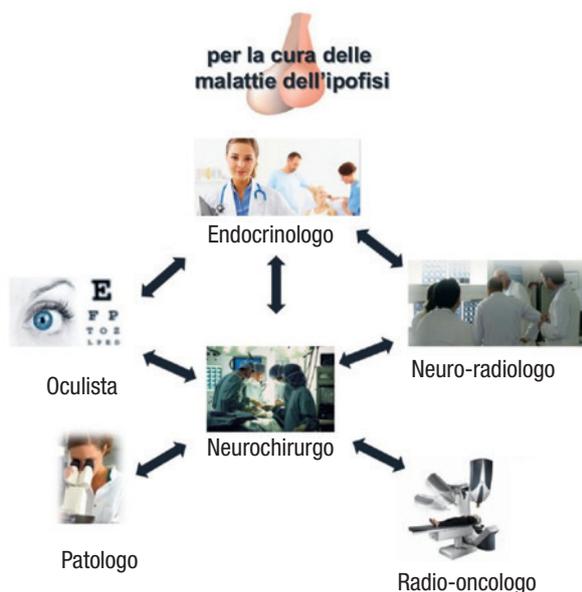
Farmaco	Sede d’azione	Meccanismo d’azione	Via di somministrazione	Disponibilità	Effetti collaterali
Pasireotide	Ipofisi	Analogo della somatostatina	Sotto cute	Registrato in Italia (registro AIFA)	Iperglicemia, disturbi gastrointestinali
Cabergolina	Ipofisi	Agonista dopaminergico	Per os	Off label	Nausea, ipotensione
Ketoconazolo	Surrene	Inibitore della steroidogenesi	Per os	Registrato in Italia (fascia A)	Ipogonadismo, epatotossicità, disturbi gastrointestinali
Metopirone	Surrene	Inibitore della steroidogenesi	Per os	Registrato in Italia (fascia A)	Epatotossicità, ipertensione, ipokaliemia, disturbi gastrointestinali
LCI699	Surrene	Inibitore della steroidogenesi	Per os	Trial clinici (fase 3)	Disturbi gastroenterici, ipertensione
Mitotane	Surrene	Inibitore della steroidogenesi, azione adrenolitica	Per os	Registrato in Italia (legge 648)	Epatotossicità, disturbi gastroenterici, disturbi neurologici, ipotiroidismo e ipogonadismo
Mifepristone	Recettori dei glucocorticoidi	Antagonista recettoriale	Per os	Uso compassionevole	Ipokaliemia, ipertensione, crisi iposurrenali



**Figura 2.**

Fattori da tenere in considerazione nella scelta della migliore terapia per il paziente con sindrome di Cushing.

### LE RETI SCIENTIFICO-ASSISTENZIALI



**Figura 3.**

Esempio di rete assistenziale per la gestione del paziente con malattia dell'ipofisi.

malattia, è auspicabile far sempre ricorso a centri di riferimento di provata esperienza e dotati di una organizzazione multidisciplinare che possa offrire una assistenza integrata. Solo in questo modo è possibile garantire un'alta percentuale di cura dell'ipercortisolismo, limitare la progressione delle complicanze sistemiche e ridurre la mortalità, assicurando anche un razionale utilizzo delle risorse necessarie.

### Bibliografia

- 1 Cushing H. *The basophil adenomas of the pituitary body and their clinical manifestation (pituitary basophilism)*. *Obes Res* 1994;2:486-508.
- 2 Arnaldi G, Mancini T, Tirabasi G, et al. *Advances in the epidemiology, pathogenesis, and management of Cushing's syndrome complications*. *J Endocrinol Invest* 2012;35:434-48.
- 3 Pivonello R, De Leo M, Cozzolino A, et al. *The treatment of Cushing's Disease*. *Endocr Rev* 2015;36:385-486.
- 4 Pivonello R, Simeoli C, De Martino MC, et al. *Is mortality in Cushing's disease reversible with remission?* *Lancet Diabetes Endocrinol* 2016;4:551-2.
- 5 Di Dalmazi G, Vicennati V, Garelli S, et al. *Cardiovascular events and mortality in patients with adrenal incidentalomas that are either non-secreting or associated with intermediate phenotype or sub-clinical Cushing's syndrome: a 15-year retrospective study*. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2014;2:396-405.
- 6 Cannavò S, Almoto B, Dall'Asta C, et al. *Long-term results of treat-*

ment in patients with ACTH-secreting pituitary macroadenomas. Eur J Endocrinol 2003;149:195-200.

- <sup>7</sup> Pivonello R, Isidori AM, De Martino MC, et al. *Complications of Cushing's syndrome: state of the art.* Lancet Diabetes Endocrinol 2016;4:611-29.
- <sup>8</sup> Nieman LK, Biller BMK, Findling JW, et al. *The diagnosis of Cushing's syndrome: an Endocrine Society clinical practice guideline.* J Clin Endocrinol Metab 2008;93:1526-40.
- <sup>9</sup> Lonser RR, Nieman L, Oldfield EH. *Cushing's disease: pathobiology, diagnosis, and management.* J Neurosurg 2017;126:404-17.

- <sup>10</sup> Bertagna X, Guignat L. *Approach to the Cushing's disease patient with persistent/recurrent hypercortisolism after pituitary surgery.* J Clin Endocrinol Metab 2013;98:1307-18.

### Link di riferimento

<http://www.societaitalianadiendocrinologia.it/html/pag/ricerca-endocrinologi.asp>.

[https://www.pituitarysociety.org/sites/all/pdfs/Pituitary\\_Society\\_Cushings\\_IT.pdf](https://www.pituitarysociety.org/sites/all/pdfs/Pituitary_Society_Cushings_IT.pdf).

<https://www.osservatoriomalattierare.it/sindrome-di-cushing>.

## SEZIONE DI AUTOVALUTAZIONE



### La sindrome di Cushing è causata più frequentemente da:

- un adenoma del surrene
- un carcinoma del surrene
- un tumore neuroendocrino extraipofisario
- un adenoma ipofisario

### Le conseguenze cliniche con maggiore specificità per indurre il sospetto di sindrome di Cushing sono:

- l'obesità e le strie rubre
- l'ipertensione e il diabete
- la sarcopenia e le facili ecchimosi
- l'irsutismo e il calo della libido

### La terapia di prima linea nei pazienti con sindrome di Cushing è:

- chirurgica
- medica
- radiante
- modifica degli stili di vita e supporto psicologico

### Nel sospetto di sindrome di Cushing cosa è più utile per la diagnosi di primo livello?

- determinazione del cortisolo e dell'ACTH al mattino
- determinazione del cortisolo al mattino dopo l'assunzione di 2 cp di desametasone da 0,5 mg la sera prima alle ore 23,30 (Test di Nugent)
- determinazione del cortisolo libero urinario
- determinazione del cortisolo alle ore 8, 13 e 18 (circa)



PACINI  
EDITORE  
MEDICINA

Verifica subito le risposte on line [www.diabete-rivistamedia.it](http://www.diabete-rivistamedia.it)

# Obesità e Chirurgia Bariatrica: aspetti psichiatrici

## Riassunto

La valutazione psichiatrica al paziente candidato a chirurgia bariatrica viene oggi largamente riconosciuta come elemento fondamentale di un approccio multidisciplinare, permettendo di evidenziare differenti outcome metabolici in pazienti sani e con psicopatologie. Risulta fondamentale, oltre al colloquio clinico strutturato, la somministrazione di test psicologici per valutare i livelli motivazionali e di consapevolezza relativi alla scelta di sottoporsi a intervento chirurgico. Ciò diventa indispensabile per capire i fattori che possono predisporre al successo o all'insuccesso nella perdita di peso. In questo lavoro è stato studiato come l'intervento di carattere psicologico diventa indispensabile prima di avviare il paziente obeso ad un percorso di chirurgia bariatrica.

## Introduzione

L'obesità, al giorno d'oggi, rappresenta uno dei principali problemi di salute pubblica a livello mondiale. Caratteristica di questa patologia, oltre all'aumento del peso e della massa grassa, è il rischio di sviluppare malattie croniche e potenzialmente mortali, quali ipertensione, diabete, dislipidemie, apnee notturne (OSAS) e altre ancora<sup>1</sup>. Essa grava sulla qualità di vita dei pazienti, funzionalmente limitati nelle proprie attività quotidiane, rappresentando anche una importante fonte di spesa economica per il Sistema Sanitario Nazionale che dovrà farsi carico di tutte le patologie croniche cui il soggetto obeso andrà incontro.

L'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS), già nel 1997, aveva riconosciuto l'obesità come una vera e propria epidemia globale e stima che oggi oltre 600 milioni di pazienti in tutto il mondo siano obesi, con un tasso che supera il 10% della popolazione mondiale.

I numeri più alti si registrano nei paesi occidentali, dove l'industrializzazione e il benessere hanno consentito un più facile accesso a cibi grassi e ipercalorici. Tra questi primeggiano gli USA che, dagli anni '90 a oggi, hanno triplicato i propri tassi di obesità, passando dal 10 al 30% della popolazione<sup>2</sup>. Alla stregua della maggior parte delle patologie croniche, l'obesità presenta una eziologia multifattoriale in cui fattori genetici, ambientali, sociali, psicologici e altri ancora intervengono combinandosi in vario modo nella genesi del quadro clinico.

Sono oltre 40 i geni implicati nella patogenesi della malattia e sono distribuiti in quasi tutti i cromosomi. La maggior parte di essi influisce modificando i caratteri antropometrici, come la distribuzione del grasso corporeo; altri, invece, hanno vari effetti sulla modulazione della secrezione di leptina (ormone rilasciato dalle cellule adipose importante nella regolazione della spesa energetica) o sull'espressione di geni in grado di regolare positivamente l'accumulo di grasso di riserva.

Marco Di Mauro<sup>1</sup>, Eugenio Aguglia<sup>2</sup>,  
Enrica Fazio<sup>2</sup>, Antonella Venuti<sup>3</sup>,  
Carmelo D'Urso<sup>3</sup>, Gianluca Di Mauro<sup>4</sup>,  
Francesco Basile<sup>4</sup>, Maurizio Di Mauro<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Dipartimento di Scienze Biomediche e Biotecnologiche,  
<sup>2</sup> UOC Psichiatria, <sup>3</sup> UOC Andrologia ed Endocrinologia,  
<sup>4</sup> UOC Clinica Chirurgica, AOU Policlinico "V. Emanuele",  
Università di Catania

## Parole chiave

Obesità  
Chirurgia Bariatrica  
Valutazione Psichiatrica

## Indirizzo per la corrispondenza

MARCO DI MAURO  
marco.dimauro@unict.it

Tuttavia, se i geni svolgono un ruolo fondamentale, anche il cambiamento delle abitudini alimentari, avvenuto sin dal dopo guerra nei paesi industrializzati, si è reso responsabile del consolidamento di una dieta a maggior consumo di cibi grassi e ipercalorici. Il contestuale cambiamento degli stili di vita, improntati sempre più ad attività sedentarie con scarsa o nulla attività fisica, ha contribuito ad aggravarne il quadro.

In un substrato già così ricco di elementi causali, inoltre, non può non essere preso in considerazione il ruolo della psiche e dei fattori personali nella modifica dei comportamenti alimentari e, di conseguenza, del peso<sup>3</sup>: i disturbi dell'alimentazione da un lato e il potere mediatico di un'informazione sempre più globalizzata dall'altro, attraverso un consolidamento di falsi miti sull'aspetto esteriore da raggiungere, sono molto spesso responsabili dell'alterata percezione della propria immagine corporea. Ciò ha portato, soprattutto negli ultimi decenni, allo sviluppo di patologie "dei nostri tempi" come l'anoressia, la bulimia e il *binge eating disorder*.

In un quadro così complesso, la diagnosi di obesità diventa dunque rilevante ai fini della classificazione e delle strategie terapeutiche da adottare.

La rilevazione del peso e dell'indice di massa corporea (BMI, *Body Mass Index*) sono i parametri indispensabili per la diagnosi, la classificazione e per la valutazione della risposta ad eventuali trattamenti.

Il trattamento dell'obesità consta di differenti approcci sulla base della gravità del quadro e della presenza di eventuali comorbidità. Il primo approccio si basa sulla correzione degli stili di vita e, quindi, nell'introduzione di una dieta ipocalorica e personalizzata associata ad una corretta attività fisica. Successivamente, in caso di fallimento di tali strategie, si può procedere con la terapia farmacologica e, solo in ultima analisi, all'intervento chirurgico.

La chirurgia bariatrica, dal greco βαρέως (*barus*, "pesante") + ιατρός (*iatros*, "dottore"), o chirurgia dell'obesità, rappresenta attualmente il trattamento a lungo termine più efficace nella cura dell'obesità grave: oltre a una riduzione costante di peso, i benefici derivanti dall'intervento comprendono il miglioramento delle condizioni mediche correlate, l'incremento del tono dell'umore e della qualità di vita.

Gli interventi vengono distinti in non demolitivi, come nel caso del bendaggio gastrico o dell'introduzione del palloncino in cui non si altera la normale struttura intestinale, e interventi demolitivi in cui si ha la riduzione della superficie di assorbimento che viene eliminata definitivamente. Le tecniche più utilizzate sono il *bypass Gastrico Roux en-Y*, la gastrectomia parziale e la *sleeve gastrectomy*.

## L'approccio multidisciplinare

L'intricata multivariata natura della patologia ha imposto la necessità di una valutazione multidisciplinare del paziente obeso

candidato a chirurgia bariatrica. Infatti oltre alla natura tipicamente internistico-endocrinologica assume un rilievo fondamentale l'aspetto psico-comportamentale per la particolare complessità dell'intervento e delle irreversibili ripercussioni che esso può comportare sia sull'aspetto esteriore che sull'aspetto interiore del soggetto.

Dal 1991, infatti, secondo le Linee Guida rilasciate dal National Institute of Health<sup>4</sup>, ciascun candidato alla chirurgia bariatrica viene sottoposto ad approfondite valutazioni condotte in équipe dallo specialista del metabolismo, dallo psichiatra e dal chirurgo, al fine di valutare non solo le condizioni clinico-metaboliche pre-operatorie ma anche lo stato mentale.

La valutazione psichiatrica dei soggetti candidati all'intervento di chirurgia bariatrica, infatti, viene largamente riconosciuta come elemento fondamentale di un approccio multidisciplinare<sup>5</sup>. Fondamentali sono un colloquio clinico strutturato e la somministrazione di una batteria di test psicologici, al fine di valutare non solo i livelli motivazionali e di consapevolezza relativi alla scelta di sottoporsi a intervento chirurgico, ma anche i fattori che possono predisporre al successo o all'insuccesso nella perdita di peso a medio e lungo termine.

Tra questi si possono annoverare la storia alimentare nelle diverse fasi di vita, il rapporto con l'alimentazione e con il corpo, la percezione soggettiva del paziente e l'eteropercezione; tutti aspetti fondamentali in grado di influenzare il raggiungimento dell'obiettivo di dimagrimento prefissato.

Disturbi psicotici maggiori (schizofrenia e disturbo bipolare), delirium, disturbi cognitivi gravi e del comportamento alimentare in atto o pregressi (BED, NES, ecc.), rappresentano, infatti, controindicazioni assolute al trattamento chirurgico. Caso per caso vanno valutati i soggetti con basso livello motivazionale e progettuale, bassa autostima, mancata o scadente costruzione dell'identità e dell'autonomia personale, pazienti con rigidità cognitiva e comportamentale.

Dopo la valutazione complessiva, metabolica, psicologica e psichiatrica, viene consegnata al chirurgo una relazione finale, in cui viene espresso il parere circa l'idoneità psicofisica del paziente al trattamento chirurgico.

## Psicopatologia e perdita di peso

Non esistono molti dati della letteratura che valutino come fattori psicopatologici e di personalità possano influenzare la riuscita dell'intervento in pazienti candidati a intervento di chirurgia bariatrica, sia in termini di perdita di peso che di massa corporea, partendo proprio da una valutazione psichiatrica e dalla rilevazione dei parametri psico-comportamentali.

In un'esperienza multidisciplinare effettuata da un'équipe di esperti (diabetologi, internisti, psichiatri e chirurghi) dell'Azienda Ospedaliera Policlinico "Vittorio Emanuele" di Catania sono stati valutati i parametri relativi al BMI, alla perdita di peso rispetto alla rilevazione preoperatoria (*Weight Loss*, WL) e alla perdita di

peso in eccesso dopo chirurgia bariatrica (*Excess Weight Loss*, EWL) (dati non pubblicati). Il BMI è stato il principale parametro utilizzato per la valutazione del peso corporeo.

L'assetto della personalità e la diagnosi di eventuali disturbi psichiatrici sono stati valutati dallo psichiatra, in collaborazione con lo psicologo, mediante una valutazione psichiatrica e la somministrazione di tre diversi test psicometrici, l'EDI-2 (*Eating Disorder Inventory*)<sup>6</sup>, il BDI (*Beck Depression Inventory*)<sup>7</sup> e l'MMPI-2 (*Minnesota Multi Phasic Inventory*)<sup>8</sup>.

I parametri presi in considerazione sono stati la percentuale media di riduzione dell'indice di massa corporea ( $\Delta$ BMI), la percentuale di WL e la riduzione percentuale di EWL dopo intervento chirurgico per i soggetti risultati idonei.

I dati psicometrici riguardanti l'EDI-2, il BDI e l'MMPI-2 sono stati analizzati come indici predittivi di outcome post-chirurgia bariatrica.

## Casistica

Sono stati presi in esame 87 pazienti obesi di cui 72 di grado severo ( $BMI \geq 40 \text{ kg/m}^2$ ) e 15 di grado moderato ( $BMI \geq 35 \leq 40 \text{ kg/m}^2$ ) sottoposti a varie procedure di chirurgia bariatrica.

I criteri di inclusione, in accordo al National Institutes of Health (NIH 1992), sono stati  $BMI \geq 35 \text{ kg/m}^2$  con comorbidità legate all'obesità (dislipidemia, DMT2, OSAS, ecc.) ed età 19-65 anni (media  $40,5 \pm 11,4$ ).

Il BMI medio al reclutamento era di  $41,1 \pm 3,6 \text{ kg/m}^2$ , la dieta era ipocalorica controllata, ma con una mancanza di perdita di peso previsto, capacità di comprendere i processi coinvolti e motivazione per la chirurgia.

I criteri di esclusione sono stati i disturbi psichiatrici maggiori (come la schizofrenia, altri disturbi psicotici, disturbo bipolare e abituale consumo di alcool, pregressi disturbi gravi della condotta alimentare).

Dei partecipanti allo studio, 43 erano di sesso femminile casalinghe (49,4%), 16 disoccupati (19,4%), 9 impiegati (10,3%), 9 autisti (10,3%), 4 artigiani (4,6%), 3 operai (3,4%), 1 insegnante (0,8%), 1 professionista (0,8%) e 1 pensionato (0,8%) (Tab. I).

Di questi, 64 erano coniugati (73,6%), 17 non coniugati (20%), 5 separati (5,9%) e 1 vedovo (0,5%) (Tab. II).

Per quanto riguarda il grado di istruzione, 62 pazienti avevano la licenza media inferiore (50,9%), 23 la licenza media superiore (45,2%) e 2 la laurea (3,9%) (Tab. III).

Cinque degli 87 pazienti hanno riferito familiarità per patologie psichiatriche; 14 (16%) sono stati valutati non idonei al trattamento chirurgico e per 4 di loro è stato espresso un parere limite sconsigliando l'intervento di tipo demolitivo (4,6%). I restanti pazienti (73) sono stati valutati idonei al trattamento chirurgico (79,4%) e, di questi, 37 (53,7%) sono stati operati.

I rimanenti 32 pazienti (46,3%) non sono andati all'intervento per la presenza di patologie occorse prima dell'intervento o per ripensamento personale.

**Tabella I.**

Caratteristiche del campione	N	%
Casalinghe	43	49,4
Disoccupati	16	19,4
Impiegati	9	10,3
Autisti	9	10,3
Artigiani	4	4,6
Operai	3	3,3
Insegnanti	1	0,8
Professionisti	1	0,8
Operai	1	0,8
Totale	87	100

**Tabella II.**

	N.	%
Coniugati	64	73,6
Non Coniugati	17	20
Separati	5	5,9
Vedovi	1	0,5
Totale	87	100

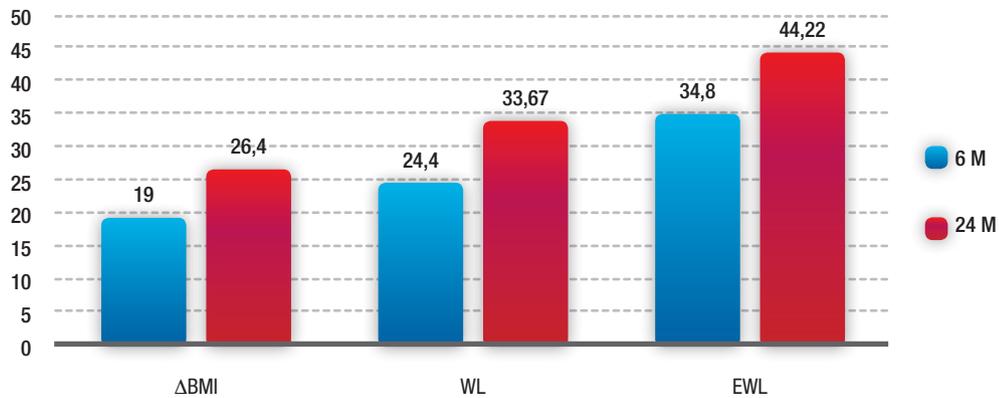
**Tabella III.**

	N.	%
Licenza media inferiore	62	50,9
Licenza media Superiore	23	45,2
Laurea	2	3,9
Totale	87	100

Sono stati eseguiti quattro diversi tipi di interventi chirurgici, tra cui *Sleeve Gastrectomy* o gastrectomia a manica (48,6%), *Roux en-Y Gastric Bypass Surgery* (37,8%), bendaggio gastrico (8,1%) e omega GBP o mini bypass (5,5%).

## Risultati

I risultati ottenuti hanno evidenziato una perdita di peso statisticamente significativa dopo 6 e 12 mesi dall'intervento di chirurgia bariatrica (Fig. 1), confermando così dati di una meta-analisi riguardante la perdita di peso e la sua influenza sulle comorbidità (DMT2, dislipidemie, ipertensione e OSAS)<sup>9</sup>. Tuttavia in questo studio sono state prese in considerazione soltanto le



**Figura 1.**  
Variazione in percentuale di ΔBMI, WL e EWL a 6 e 12 mesi.

varianti psicopatologiche rispetto alle comorbidità, allo scopo di comprendere la relazione tra i risultati ottenuti all'EDI, al BDI, al MMPI e valutando l'outcome in termini di perdita di BMI.

È stato rilevato che la percentuale media di perdita di massa corporea (ΔBMI) era strettamente correlata con gli effetti dell'intervento chirurgico, essendo tale perdita significativa al 6° e al 12° mese.

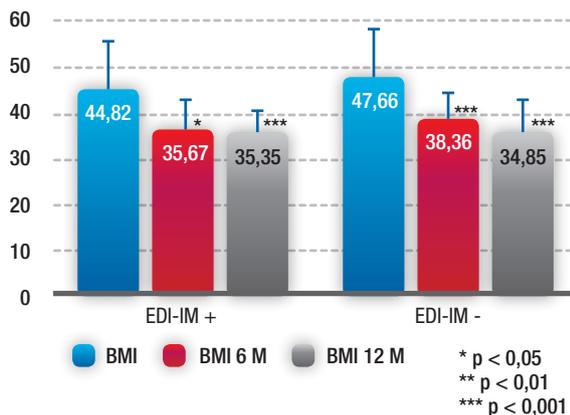
In linea con i precedenti dati, anche la percentuale di WL e la percentuale di perdita di EWL hanno subito variazioni positive dopo l'intervento al 6° e 12° mese rispetto al baseline (Fig. 1). Questi risultati sono in linea con quelli di una precedente *review* in cui era stata stimata una perdita di peso dopo chirurgia bariatrica nei primi 12 mesi<sup>9</sup>.

Considerando le variabili psicopatologiche pre-chirurgiche, questo studio ha messo in evidenza che i soggetti con punteggi più alti alle scale "Impulso alla Magrezza" (IM) e "Immagine del Corpo" (IC) relativi all'EDI, avevano un outcome peggiore nella riduzione del BMI rispetto a soggetti negativi per le stesse scale (Figg. 2, 3).

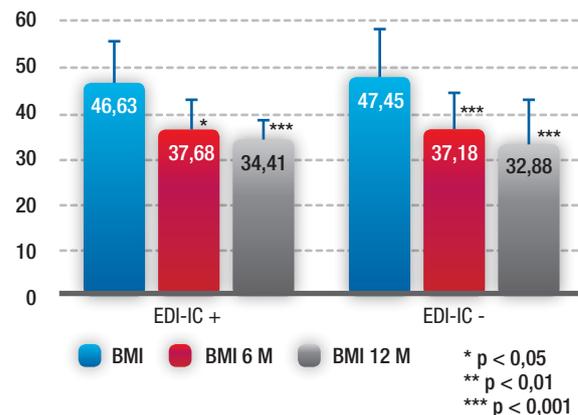
Nei soggetti con depressione, valutati attraverso il BDI, la riduzione del BMI a 6 mesi è stata meno significativa rispetto alla riduzione del BMI nei non patologici.

A 12 mesi dall'intervento, invece, la riduzione di massa corporea (BMI) era paragonabile a quella dei soggetti non patologici (Fig. 4).

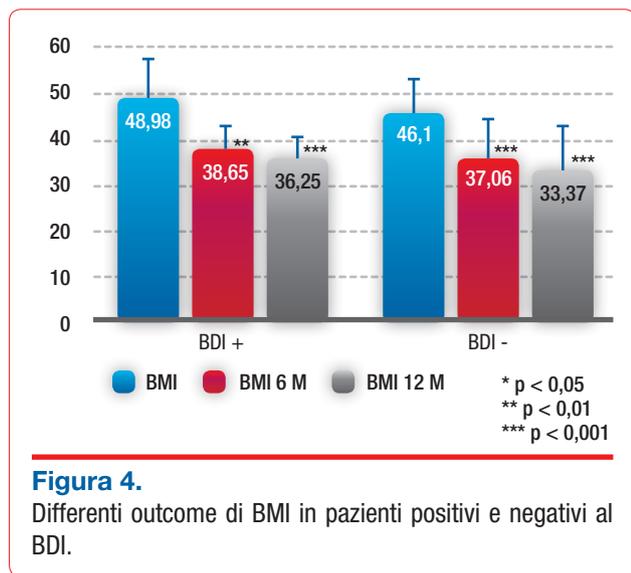
Per quanto riguarda l'MMPI-2, soggetti con score sopra il cut-off nelle scale di ansietà (ANX) ed isteria (Hy), hanno dimostrato una



**Figura 2.**  
Differenti outcome di BMI in pazienti positivi e negativi all'EDI-IM.



**Figura 3.**  
Differenti outcome di BMI in pazienti positivi e negativi all'EDI-IC.



importante riduzione del BMI, ma tuttavia non significativa dal punto di vista statistico (Figg. 5, 6).

## Discussione

Alcuni studi hanno dimostrato come lievi o moderati livelli di ansia possano essere predittivi di un buon *outcome* dopo l'intervento chirurgico<sup>10</sup>. I dati di questo studio sono tuttavia parzialmente difformi probabilmente legati alle difformi sensazioni corporee.

In relazione ai livelli di depressione, invece, i dati ottenuti in questo studio risultano in linea con la maggior parte degli studi che suggeriscono come bassi livelli di depressione siano correlati con una maggiore perdita di peso<sup>10 11</sup>. Ciò è in contrasto con uno studio condotto da Averbuck et al. nel 2003, che associa la presenza di alti livelli di depressione ad un buon outcome post chirurgia bariatrica<sup>12</sup>.

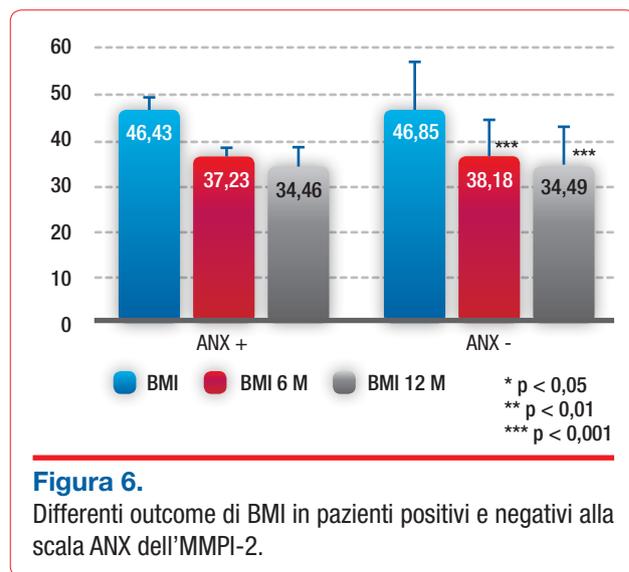
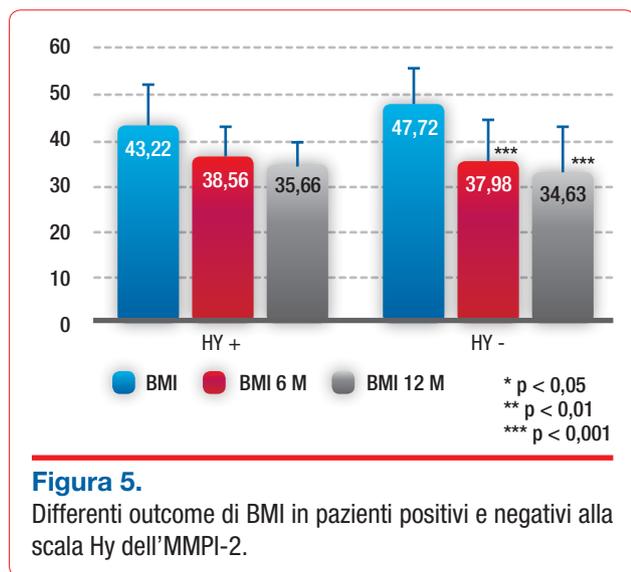
Anche se i dati ottenuti a 12 mesi (breve termine) non sono sufficienti alla comprensione del rapporto tra riduzione del peso dopo chirurgia bariatrica e alterazioni psicopatologiche, sono serviti a capire il rapporto tra alterazioni psicopatologiche e perdita di peso post intervento e gli effetti della stabilizzazione del peso a distanza dall'intervento.

È pertanto necessario comprendere cosa avviene nei soggetti con alterazioni psicopatologiche nel lungo termine (a 2 e a 4 anni) riguardo alla modifica del peso.

È altresì possibile ipotizzare che la riduzione della massa corporea, dopo chirurgia bariatrica, possa influenzare non solo le comorbidità come DMT2, ipertensione, dislipidemie, OSAS, ecc. ma anche la variazione dei risultati ai test psicometrici.

Essendo l'obesità una malattia multifattoriale, è necessario non solo un trattamento multidisciplinare ma anche un'attenta analisi dei complessi problemi psicopatologici che possono essere presenti prima e dopo l'intervento.

L'intervento di carattere psicologico diventa pertanto indispensabile prima di avviare il paziente obeso ad un percorso di chirurgia bariatrica al fine di ridurre disturbi come ansia e depressione, migliorare l'outcome di perdita di massa corporea, le alterazioni psicopatologiche e le rispettive comorbidità.



## Bibliografia

- <sup>1</sup> Haslam DW, James WP. *Obesity*. Lancet 2005;366:1197-209.
- <sup>2</sup> World Health Organization (WHO). *Technical report series 894: Obesity: Preventing and managing the global epidemic*. Geneva: World Health Organization 2000.
- <sup>3</sup> Aveni F, Caputo G, Cuzzolaro M. *La dimensione psichica del soggetto obeso*. In: Bosello O, editor. *Obesità, un trattato multidimensionale*. Milano: Kurtis 1998, p. 493-7.
- <sup>4</sup> *Gastrointestinal Surgery for Severe Obesity*. NIH Consensus Statement 1991;9:1-20.
- <sup>5</sup> Snyder AG. *Psychological Assessment of the Patient Undergoing Bariatric Surgery*. Ochsner J 2009;9:144-8.
- <sup>6</sup> Garner DM, Olmstead M, Polivy J. *Development and validation of a multidimensional eating disorder inventory for anorexia nervosa and bulimia*. Int J Eat Dis 1983;2:15-34.
- <sup>7</sup> Beck AT. *Depression Inventory*. Philadelphia: Center for Cognitive Therapy 1978.
- <sup>8</sup> Hathaway SR, McKinley JC. *MMPI-2 – Minnesota Multiphasic Personality Inventory–2*. Firenze: Organizzazioni Speciali 1997.
- <sup>9</sup> Ricci C, Gaeta M, Raussa E, et al. *Early impact of bariatric surgery on type 2 diabetes, hypertension and hyperlipidemia: a systematic review meta-analysis and meta-regression on 6587 patients*. Obes Surg 2014;24:522-8.
- <sup>10</sup> Aguera Z, García-Ruiz-de-Gordejuela A, Vilarrasa N, et al. *Psychological and personality predictors of weight loss and comorbid metabolic changes after bariatric surgery*. Eur Eat Disord Rev 2015;23:509-16.
- <sup>11</sup> Kinzl JF, Schrattenecker M, Traweger C. *Psychosocial predictors of weight loss after bariatric surgery*. Obes Surg 2006;16:1609-14.
- <sup>12</sup> Averbukh Y1, Heshka S, El-Shoreya H, et al. *Depression score predicts weight loss following Roux-en-Y gastric bypass*. Obes Surg 2003;13:833-6.

## Link di riferimento

- <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/>  
[https://www.nhlbi.nih.gov/files/docs/guidelines/prctgd\\_c.pdf](https://www.nhlbi.nih.gov/files/docs/guidelines/prctgd_c.pdf)  
<http://www.sicob.org>



## SEZIONE DI AUTO VALUTAZIONE

**Secondo le linee guida del *National Institutes of Health*, quali tra le seguenti sono indicazioni alla chirurgia bariatrica?**

- Obesità di grado severo con BMI  $\geq 40$  kg/m<sup>2</sup>
- Obesità di grado moderato con BMI  $\geq 35$  kg/m<sup>2</sup>
- Obesità di grado moderato con BMI  $\geq 35$  kg/m<sup>2</sup> in presenza di complicanze (ad es. diabete)
- Le risposte A e C

**Quali tra i seguenti rappresenta una controindicazione assoluta al trattamento chirurgico demolitivo in pazienti candidati a chirurgia bariatrica?**

- Disturbi d'ansia
- Bulimia
- Rigidità cognitiva
- Basso livello motivazionale

**Alla valutazione multidisciplinare per l'approccio alla chirurgia bariatrica prendono parte le seguenti figure tranne una:**

- Psichiatra
- Neurologo
- Internista
- Chirurgo

**Nello studio in oggetto, i dati hanno messo in mostra che:**

- Soggetti con disturbi d'ansia avrebbero una perdita di peso a 12 mesi maggiore rispetto ai soggetti non ansiosi
- Soggetti con positività per la scala "impulso alla magrezza" avrebbero una perdita di peso maggiore a 6 e 12 mesi rispetto ai soggetti non positivi per la stessa scala
- Soggetti con disturbi depressivi avrebbero una perdita di peso meno significativa a 6 mesi rispetto ai soggetti non depressi
- Nessuna delle precedenti



PACINI  
EDITORE  
MEDICINA

Verifica subito le risposte on line [www.diabete-rivistamedia.it](http://www.diabete-rivistamedia.it)

# L'assenza dei polsi periferici può essere un indicatore di rischio cardiovascolare nei pazienti diabetici

Gabriella Pesolillo

SIMG, Chieti

pesolillo.gabriella@gmail.com

## Razionale

Il diabete mellito è una patologia particolarmente diffusa nella popolazione assistita dai medici di medicina generale (MMG); gli eventi cardiovascolari (CV) sono la causa di morte più frequente in tali pazienti. Sarebbe utile, pertanto, poter individuare precocemente e in modo agevole degli indicatori di rischio CV aumentato, in modo da poter migliorare la terapia e la prognosi della patologia stessa. L'ABI, o indice caviglia-braccio, è attualmente riconosciuto come tale, ma non è noto se la semplice palpazione dei polsi periferici sia altrettanto indicativa di un maggior rischio di eventi CV nei pazienti diabetici.

## Sintesi

In uno studio pubblicato a dicembre 2016 su "Diabetes Care" Mohammadi et al. hanno valutato su oltre 11.000 partecipanti se la palpazione dei polsi periferici, manovra di più immediata effettuazione rispetto all'ABI, potesse essere uno strumento affidabile di valutazione del rischio CV. Si è trattato di uno studio osservazionale *post hoc* eseguito su pazienti affetti da diabete mellito e facenti parte dello studio clinico multicentrico ADVANCE (*Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicron Modified-Release Controlled Evaluation*). L'ipotesi avanzata è stata che l'assenza di uno o più polsi periferici si correlasse con l'aumento del rischio di eventi avversi macrovascolari maggiori (morte da cause CV, infarto o ictus non fatali) e microvascolari (nefropatia o retinopatia di nuova insorgenza o in peggioramento). Gli *endpoint* secondari considerati, inoltre, sono stati: mortalità per tutte le cause, scompenso cardiaco (morte, ospedalizzazione o peggioramento della classe NYHA), insufficienza renale cronica terminale (dialisi) o morte da malattia renale, neuropatia periferica di nuova insorgenza o in peggioramento (assenza del riflesso rotuleo o achilleo oppure alterata sensibilità al test con il monofilamento di Semmes-Weinstein da 10 g), decadimento cognitivo (peggioremento di almeno 3 punti del *Mini-Mental State Examination*), demenza (secondo i criteri del DSM-IV), e ospedalizzazione per qualsiasi causa per più di 24 ore.

I polsi periferici presi in considerazione sono stati il tibiale posteriore (arteria tibiale posteriore, posteriormente al malleolo interno) e il dorsale del piede (arteria tibiale anteriore), bilateralmente. Il follow-up medio è stato di 5 anni e al termine dello studio si è evidenziato che

rispetto ai pazienti con tutti e 4 i polsi periferici, quelli in cui non era possibile rilevare almeno uno dei 4 polsi periferici analizzati avevano un rischio relativo a 5 anni significativamente maggiore di: eventi macrovascolari maggiori, mortalità per tutte le cause, scompenso cardiaco, neuropatia e ospedalizzazione, anche dopo aver aggiustato per diversi possibili fattori confondenti, tra cui durata del diabete, indice di massa corporea, circonferenza vita, valori di pressione arteriosa, emoglobina glicata e funzionalità renale.

## Conclusioni

Lo studio analizzato evidenzia per la prima volta una forte associazione tra l'assenza di polsi periferici e una serie di eventi avversi CV nei pazienti diabetici. Gli "Standard Italiani per la cura del diabete mellito 2016" raccomandano di effettuare annualmente uno screening di base per la malattia CV, anche tramite l'ABI (da rivalutare a 3-5 anni se normale). L'indice caviglia-braccio consiste nel calcolare il rapporto tra i valori di PAS omolaterali (PAS gamba dx/PAS braccio dx). Un valore compreso tra 0,9 e 1,3 è normale; se compreso tra 0,4 e 0,9 è patologico; se  $> 1,3$  indica calcificazione delle arterie; se  $< 0,4$  indica arteriopatia obliterante di grado avanzato.

Al momento attuale è possibile eseguire l'ABI non solo manualmente con un minidoppler, ma anche con misuratori elettronici della PA, collegati a strumenti informatici di corrente utilizzo (tablet) che permettono la misurazione della PA in contemporanea su due arti e facilitano il lavoro quotidiano del MMG.

Rimane inoltre di fondamentale importanza per prevenire lesioni del piede in pazienti con diabete, un corretto esame del piede diabetico, da effettuarsi anch'esso almeno una volta l'anno. Oltre all'ispezione della cute e alla valutazione delle calzature, bisogna valutare la percezione della pressione (con il monofilamento) e della vibrazione (diapason 128 Hz), e palpare i polsi periferici. Oltre a prevenire lesioni e ulcere, infatti, tutte queste manovre semeiologiche ci forniscono una stima del rischio CV del paziente in esame. Senza bisogno di ricorrere a strumenti sofisticati, ma semplicemente con una visita attenta.

## Bibliografia di riferimento

Associazione Medici Diabetologi (AMD) - Società Italiana di Diabetologia (SID) - *Standard italiani per la cura del diabete mellito 2016*.

Mohammedi K, Woodward M, Zoungas S, et al.; ADVANCE Collaborative Group. *Absence of peripheral pulses and risk of major vascular outcomes in patients with type 2 diabetes*. *Diabetes Care* 2016;39:2270-7.

Patel A, MacMahon S, Chalmers J, et al.; ADVANCE Collaborative Group. *Effects of a fixed combination of perindopril and indapamide on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (the ADVANCE trial): a randomised controlled trial*. *Lancet* 2007;370:829-40.

# Il Segno del Destino

## Il lungo e insidioso cammino del diabete tipo due dall'adolescenza all'età matura

Corrado Artale

Medico di Medicina Generale e Diabetologo,  
Area Metabolica Nazionale SIMG, Siracusa

### Obiettivi

- **Narrare le vicende umane e gli aspetti clinici seguendo la crescita e l'invecchiamento delle persone, osservando il divenire delle alterazioni metaboliche nei soggetti con malattie croniche caratterizzate da eredità multifattoriali**
- **Districare la matassa delle intersezioni fra fattori genetici e ambientali, cercando i nessi fra patologie maggiori e minori che ricorrono nei membri di un nucleo familiare**
- **Definire i rapporti fra alcune condizioni come l'insulino-resistenza, l'obesità viscerale, le iperlipemie e la comparsa di diabete tipo due con prevalenza di malattia coronarica**
- **Valorizzare l'insidiosa condizione di diabete preclinico che, con IFG e IGT, può sottendere deficit di increzione insulinica che si manifestano improvvisi durante le emergenze infettive e l'uso terapeutico degli steroidi**
- **Indagare i rapporti fra stile di vita, diabete mellito, obesità viscerale, microbioma e malattie infiammatorie croniche dell'intestino e dell'apparato genito-urinario**

### Indirizzo per la corrispondenza

CORRADO ARTALE  
corrado.artale@gmail.com

### Antefatto

#### Un punto di osservazione molto privilegiato

Favorita dalla condizione tipica della medicina generale, l'osservazione della crescita degli individui e del loro progressivo passaggio dall'età adolescenziale a quella di giovani adulti, fino alle porte dell'età matura, consente di valutare tutta quella serie di condizioni fisiologiche, fisiopatologiche e poi francamente patologiche che a volte si verificano negli individui con il passare degli anni.

Così accade nell'ambito di famiglie con eredo-familiarità per diabete tipo due (DMT2), dove i figli di persone con diabete crescono sotto l'osservazione del medico di famiglia che ne accompagna la crescita, a volte per circa due generazioni.

Descriverò qui la storia di tre fratelli i cui genitori, non consanguinei, divennero entrambi diabetici di tipo due all'età di circa cinquant'anni.

Potrà essere utile osservare le strette relazioni tra alcune caratteristiche ereditarie e lo stile di vita, fra le malattie intercorrenti e lo sviluppo di scompenso glico-metabolico, fra incremento del peso corporeo e le prime timide comparse di glicemie sopra i 100 mg/dl.

### Primo step

#### Le malattie dei genitori e l'adolescenza

I genitori dei tre fratelli furono da me presi in carico già in età compresa fra i cinquanta e i sessanta anni. Il padre, sovrappeso, era divenuto diabetico all'età di cinquanta anni, fumatore, asmatico, iperteso, precocemente affetto da cardiopatia ischemica, morì, pochi anni dopo essere passato in cura con me, per una grave malattia tri-vasale coronarica, in un'epoca in cui la cardiocirurgia muoveva i primi passi in America. Tutti gli ascendenti per parte paterna erano affetti da DMT2 con diversi gradi di gravità di malattia e morirono tutti per cause cardiovascolari.

La madre, normopeso, divenne diabetica dopo la menopausa. Comparve in quell'epoca un sovrappeso con una distribuzione dell'adipe di tipo viscerale, androide. Rimasta orfana dei genitori in giovane età, aveva qualche collaterale affetto da diabete per parte paterna e un fratello diabetico di tipo uno, morto giovane per insufficienza renale, qualche anno dopo la seconda guerra mondiale. Il suo diabete, sensibile per una decina d'anni alla terapia con ipoglicemizzanti orali, presto andò in fallimento secondario e richiese il passaggio alla terapia insulinica intensiva. Affetta da una forma moderata di iperlipemia familiare combinata, all'età di settantasei anni, per una gravissima cardiopatia ischemica, complicata dall'ostruzione del tronco comune delle coronarie, fu

operata di bypass aorto-coronarico in urgenza. Morì circa due anni dopo per un carcinoma del pancreas. Entrambi i genitori avevano sofferto di malattie allergiche: asma il padre, eczema cronico delle mani la madre.

Dei figli, il maggiore aveva due anni in più del secondo e nove rispetto al terzo. I due maggiori cominciarono a soffrire da adolescenti di rinite allergica e asma, il terzo soffrì per lunghissimi anni di un eczema costituzionale che gli causò molti disagi fino alla maggiore età. Tutti e tre sono affetti da una prostatite cronica e da colon irritabile. Nessuno dei tre fratelli fu mai in sovrappeso fino al compimento del cinquantesimo anno di età.

## Domanda

**Quante problematiche s'identificano nell'anamnesi di questa famiglia?**

### I risposta

Innanzitutto, come sarà più evidente nel seguito, si possono osservare nei figli una serie di condizioni cliniche che richiamano quelle dei genitori. Siamo di fronte a patologie che hanno un'indubbia familiarità e richiamano le leggi della genetica.

In alcune malattie rimane importanti come il diabete o l'asma, l'evento morboso è caratterizzato dall'interazione tra diverse varianti genetiche e ambiente. Queste malattie, definite come poligeniche e multifattoriali o complesse, mostrano un'ovvia familiarità ma raramente obbediscono alle leggi della trasmissione mendeliana. L'identificazione delle componenti genetiche risulta difficile se non impossibile con semplici metodi di mappaggio quali il *linkage* o il clonaggio per posizione. Nella maggior parte dei casi, l'analisi più utilizzata era quella basata sullo "studio dei *sib-pairs*", cioè coppie di fratelli affetti, al fine di identificare quelle regioni cromosomiche trasmesse dai genitori a entrambi i figli, che potrebbero contenere il gene-malattia<sup>1</sup>.

Variazioni nella suscettibilità genetica, tuttavia, non possono spiegare, da sole, l'aumento così rapido dei nuovi casi di diabete tipo due riscontrato negli ultimi anni. Pertanto, rilevante è senza dubbio l'influenza di fattori ambientali che hanno subito variazioni rapide nel corso del tempo.

### II risposta

L'obesità, soprattutto quella viscerale, associata a uno stile di vita sedentario, è uno tra i più importanti fattori di rischio per lo sviluppo di DMT2, la cui incidenza sembra, inoltre, aumentare linearmente in funzione della durata dell'obesità. La principale alterazione associata all'obesità è la presenza d'insulino-resistenza<sup>2</sup>. In realtà, il tessuto adiposo, oltre a svolgere il classico e ormai da tempo noto ruolo di deposito energetico, rappresenta un vero e proprio organo endocrino in grado di rilasciare in circolo un gran numero di adipochine

e fattori metabolici che influenzano la sensibilità e la secrezione insulinica<sup>3</sup>.

L'insulino-resistenza gioca un ruolo importante nello sviluppo del DMT2 ed è stato ampiamente dimostrato come molti dei più noti fattori di rischio per lo sviluppo della malattia agiscano proprio attraverso l'induzione di uno stato di resistenza all'azione insulinica. La prima tappa nello sviluppo del DMT2 è rappresentata proprio da uno stato d'insulino-resistenza con iperinsulinemia compensatoria e con normoglicemia. Il graduale declino della risposta compensatoria della  $\beta$ -cellula determina la comparsa di iperglicemia postprandiale e, successivamente, di iperglicemia a digiuno.

### III risposta

Importanti ci appaiono le patologie (diabete e coronaropatia) associate in questo nucleo familiare, tutte legate a eredità poligeniche complesse<sup>4</sup>.

La predisposizione genetica a un più elevato rapporto vita-fianchi, aggiustato per l'indice di massa corporea (BMI), si associa a un aumento del rischio di DMT2 e malattia coronarica, secondo uno studio pubblicato su "Jama". L'obesità, tipicamente definita sulla base del BMI, è tra le principali cause di DMT2 e malattia coronarica, ma per un dato BMI la distribuzione del grasso nelle diverse zone del corpo può variare in modo sostanziale: in alcune persone l'adipe si deposita in misura maggiore intorno agli organi viscerali (adiposità addominale), mentre in altri sulle cosce e sui fianchi. L'obesità addominale si correla più di tutte a resistenza insulinica, alterazione dei lipidi, diabete e coronaropatia<sup>5</sup>.

## Secondo step

### Età adulta e maturità

Il maggiore dei fratelli si rivelò affetto da iperlipemia familiare combinata, fin dall'età di venticinque anni, non ha mai aderito completamente alle prescrizioni dietetiche, pur conservando una discreta forma fisica e una vita attiva. Poco assiduo ai controlli medici, negli anni registrò più volte una colesterolemia superiore ai 240 mg/dl con punte di 260, i trigliceridi oscillavano fra i 170 e 210 mg/dl, le glicemie a digiuno rimasero nella norma fino all'età di cinquantasette anni. In quell'epoca si era già manifestato un notevole incremento di peso con la comparsa di un'obesità prevalentemente addominale (BMI 29,9, circonferenza vita 107 cm). Nel corso di una severa infezione delle prime vie aeree si ricacutizzò l'asma della quale soffriva periodicamente e fu necessario, per circa dieci giorni, l'uso del prednisone a dosi medie di 50 mg al dì. Continuando a soffrire di tosse persistente, febbre e astenia, si accorse di avere una sete intensa e una poliuria importante. Una radiografia confermò la presenza di una broncopneumonia; una glicemia capilla-

re scoprì che era in corso uno scompenso glico-metabolico (270 mg/dl glicemia capillare random). Si rese necessaria una terapia insulinica intensiva e una terapia antibiotica per circa 15 giorni. Gradualmente tutto ritornò alla norma e il diabete neo-diagnosticato, sicuramente indotto e svelato dal massiccio uso di steroidi, per qualche anno rimase ben controllato con tre compresse di metformina di 850 mg al dì, in tre somministrazioni.

Il fratello mediano, normopeso dalla nascita, all'età di circa cinquant'anni, dopo aver incrementato di circa il 10% il proprio peso in due anni, si accorse di avere una glicemia alterata a digiuno in occasione di controlli obbligatori per il delicato lavoro che svolgeva. Di temperamento ansioso e di carattere assai determinato, memore della storia clinica dei suoi genitori, visse il suo prediabete (IFG) in maniera nevrotica, seguendo una dieta rigida e poco variata. Divenuto diabetico dopo cinque anni, assumeva 500 mg tre volte al dì di metformina. Dimagrito in maniera importante, conserva il suo BMI di 24 e una glicata sempre vicina a 5,5%. Assiduo nei controlli, riesce a dominare completamente la sua malattia con la dieta, persino eccessiva, e la costante attività fisica. La sua colesterolemia totale non ha mai superato 220 mg/dl. Mai ha manifestato un'alterazione del valore dei trigliceridi.

Entrambi i fratelli maggiori assumono da anni una statina e mantengono un colesterolo LDL sempre inferiore a 100.

Il maggiore ha visto, con gli anni, aggravarsi il suo diabete e non riesce in alcun modo a rispettare una dieta e a imporsi uno stile di vita adeguato, il suo BMI attuale è di 30. Pur ricordando benissimo le sofferenze dei suoi, ha visto aggravarsi il suo scompenso glicemico, nonostante il sitagliptin, 100 mg al dì, e 2550 mg di metformina in tre somministrazioni. Le sue determinazioni di HbA<sub>1c</sub> si aggirano sul 7% di media.

In occasione di vaghi dolori precordiali, ricordando i suoi genitori, si è sottoposto due anni fa a un elettrocardiogramma da sforzo al cicloergometro. Nonostante l'ansia legata ai brutti ricordi, l'esame fu negativo, con suo grande sollievo. Persiste una modesta elevazione dei trigliceridi (180 mg/dl), mai ritenuta meritevole di trattamento medico. Continua con successo ad assumere una statina.

Il fratello minore, come gli altri, ha mantenuto un peso corporeo normale fino ai cinquant'anni dopodiché, nonostante una regolare attività fisica, ha cominciato ad accusare un'attrazione eccessiva per i dolci e la comparsa di un'adiposità addominale modesta per la presenza di grasso viscerale. Ha sempre qualche problema dermatologico per l'eczema, non soffre di asma, ha sporadiche turbe dell'alvo e della minzione per le patologie tipiche degli altri due fratelli. Da due anni si profila un'IFG, la massima glicemia a digiuno è di 110 mg/dl. Soffre di una modesta forma di iperlipemia familiare combinata con valori massimi di colesterolo totale di 235 mg/dl e 205 mg/dl di trigliceridi. L'HbA<sub>1c</sub> è di 5,4%. Considerando le condizioni di rischio cardiovascolare familiare, da qualche

anno è stato invitato ad assumere una statina e a limitare le calorie e i dolci ma il paziente non è d'accordo e continua a fare la sua vita.

Nessuno dei tre fratelli fuma né beve alcolici, tranne, sporadicamente, del vino rosso ai pasti.

## Domande

### ***Episodi flogistici importanti e steroidi possono svelare la malattia diabetica in fase preclinica?***

Non è assolutamente infrequente che una condizione di diabete preclinico si trasformi in franca malattia in occasione di una condizione patologica di tipo infiammatorio, come la broncopolmonite del fratello maggiore, tanto grave da richiedere un trattamento con insulinoterapia intensiva. L'emergenza metabolica, poi rientrata, caratterizza una condizione di malattia che presuppone un residuo di produzione beta insulare tale da assicurare un compenso glicemico accettabile per tempi più o meno prolungati ma che nasconde una condizione di insulino-carenza che comincia a farsi importante quando aumenta il fabbisogno per qualsiasi motivo<sup>6</sup>.

### ***Come mai la malattia diabetica del fratello maggiore decorre in maniera più severa rispetto a quella del fratello mediano, sebbene quest'ultimo abbia esordito sei anni prima nel diabete manifesto?***

La causa principale della diversa gravità sta tutta nei fattori ambientali. Questi ultimi giocano un ruolo importantissimo nelle malattie a genesi multifattoriale. Il fratello maggiore non riesce ad agire sul peso corporeo e non rinuncia al suo stile di vita. Il fratello mediano pratica con zelo ogni cura per la propria malattia, compresa una continua attività fisica e una rinuncia eroica a ogni tentazione per la gola.

Peraltro si deve presumere che la malattia metabolica del fratello maggiore sia rimasta per un tempo più lungo misconosciuta, non avendo mai voluto eseguire una curva da carico orale di glucosio. La grossa *defaillance* metabolica verificatasi durante la broncopolmonite potrebbe essere motivata da una condizione di IGT, rimasta nascosta per un tempo abbastanza lungo da consentire la perdita consistente di funzione beta insulare in forma silente.

### ***Che significato attribuire alla coincidenza di patologie comuni come il colon irritabile e la prostatite cronica in tutti e tre i fratelli?***

Nonostante non si possa aver certezze cliniche assolute, è suggestivo ipotizzare che, provenienti dallo stesso nucleo familiare e frequentandosi anche dopo i rispettivi matrimoni e l'abbandono della casa dei genitori, i fratelli condividano lo stesso microbioma.

Il microbioma è l'insieme di batteri, protozoi, virus e funghi che vive nel corpo dell'uomo: sulla pelle, nelle vie respirato-

rie, urinarie, nel tratto urogenitale, ma soprattutto nell'apparato digerente.

Più recentemente, però, sta emergendo una relazione molto più stretta di quanto non ritenuto sinora tra microbioma e stato di salute.

Dalla nascita alla morte il nostro microbioma si forma e si modifica in relazione alla nostra alimentazione, le nostre abitudini, il nostro ambiente di vita e di lavoro, le malattie che ci colpiscono e le cure che assumiamo, e in tutto esso ha un ruolo attivo, dinamico. Si ritiene, infatti, che sia in grado di contribuire alla gestione dei cibi e all'assorbimento di nutrienti essenziali, ma anche di permettere la maturazione della mucosa intestinale, di facilitare il sistema immunitario nel riconoscere e neutralizzare potenziali minacce, contrastare la colonizzazione da parte di agenti infettivi patogeni. Studi animali hanno rilevato una relazione tra microbioma, espressione di neurorecettori e livelli di neurotrasmettitori nel cervello e comportamento.

È stata ipotizzata una relazione tra microbioma e una lunga serie di patologie: malattie infiammatorie intestinali croniche come morbo di Crohn e colite ulcerosa, steatosi epatica, obesità e DMT2, artrite reumatoide, cancro dello stomaco, autismo, depressione<sup>7-9</sup>.

Non è superfluo rilevare che le infiammazioni persistano e più facilmente si cronicizzano nei soggetti affetti da diabete e di smetabolismi correlati<sup>10 11</sup>.

## Terzo step

### C'è sempre qualche sorpresa che conferma certe teorie!

Tutti e tre i fratelli, ora rispettivamente di sessantasei, sessantaquattro e cinquantotto anni, hanno patologie correlate al diabete. Due hanno una modesta forma di iperlipemia familiare combinata, nessuno è iperteso.

Il più giovane, appassionato ciclista, ha rischiato pochi giorni fa di morire sull'asfalto. Ha avuto una lipotimia mentre affrontava una leggera salita con la nuova bicicletta superleggera in lega di carbonio. Per sua fortuna il veicolo che seguiva, e che l'ha soccorso, era guidato da un infermiere esperto di rianimazione cardiaca, uno dei più validi del reparto di emodinamica del locale ospedale generale. Vedendolo stramazzone al suolo improvvisamente, il guidatore del veicolo soccorritore, ha praticato un massaggio cardiaco e chiamato il 118. Un infarto postero-laterale aveva determinato un'aritmia severa con perdita immediata di coscienza. Trasportato al vicino ospedale e sottoposto immediatamente a coronarografia, è stato necessario ricanalizzare due vasi e posizionare due *stent*. Consapevole che, nella disgrazia, ha avuto l'enorme fortuna d'essere immediatamente rianimato, ora osserva la convalescenza e aspetta di intraprendere una riabilitazione cardiovascolare.

Credo si sia pentito di non aver accettato il consiglio di prendere una statina qualche anno fa. Nonostante conoscesse i rischi e ricordasse con grande timore il destino dei suoi genitori, superstizioso com'era, si adontava quando il suo medico di famiglia lo esortava a mettere la sua vita in sicurezza.

Ora ha paura di tutto.

Per fortuna non sono più i tempi in cui suo padre morì perché una coronarografia e dei bypass aorto-coronari erano sperimentali solo in America del Nord e gravati da una mortalità proibitiva.

## Domanda

### **Un evento acuto e improvviso in un soggetto che non è ancora diabetico quale spiegazione può avere? Quali fattori possono esserne la causa, esclusi quelli eredo-familiari?**

La condizione di IFG e IGT è gravata da un rischio alto di cardiopatia ischemica che è indipendente dai valori glicemici. Anche se maggiori nella donna, questi rischi diventano additivi e sono connessi alle condizioni associate come la dislipidemia, l'obesità addominale che è espressione d'insulino-resistenza, di danni endoteliali e d'infiammazione<sup>12-14</sup>.

## Epilogo

### Tra scienza e destino

Anche noi, come questi tre fratelli, dobbiamo guardare al futuro con rassegnata acquiescenza?

Da persone di scienza non possiamo negare che certi destini siano in parte scritti nei nostri geni. D'altra parte dobbiamo convenire che l'ambiente riveste un ruolo molto importante.

Fra questi fattori genetici e ambientali gioca un mostro di enorme potenza, un nostro alleato che ci restituisce sempre più la speranza: il fiume maestoso della ricerca scientifica e delle evidenze!

## Bibliografia

- 1 Sanna S, Uda M. *Gli studi di associazione dell'intero genoma*. *Indice* 2009;(154):122.
- 2 Pontiroli AE. *Type 2 diabetes mellitus is becoming the most common type of diabetes in school children*. *Acta Diabetol* 2004;41:85-90.
- 3 Mohn A, Di Marzio D, Marcovecchio M, et al. *Adipose tissue as an endocrine organ: the role of leptin and other hormones*. *Ital J Pediatr* 2004;30:218-25.
- 4 Groop L, Forsblom C, Lehtovirta M, et al. *Metabolic consequences of a family history of NIDDM (the Botnia study): evidence for sex-specific parental effects*. *Diabetes* 1996;45:1585-93.
- 5 Emdin CA, Khera AV, Natarajan P, et al. *Genetic Association of Waist-to-Hip Ratio With Cardiometabolic Traits, Type 2 Diabetes, and Coronary Heart Disease*. *JAMA*. 2017;317:626-34.

- <sup>6</sup> Iaccarino P. *Terapia farmacologica negli anziani. Problemi e possibili interazioni*. SIMG Napoli. <http://www.farmacovigilanza.org/corsi/080331-05.asp>
- <sup>7</sup> Blaser MJ, Webb GF. *Host Demise as a Beneficial Function of Indigenous Microbiota in Human Hosts*. MBio 2014;5:e02262-14.
- <sup>8</sup> Dalal SR, Chang EB. *The microbial basis of inflammatory bowel diseases*. J Clin Invest 2014;124:4190-6.
- <sup>9</sup> Petschow B, Doré J, Hibberd P, et al. *Probiotics, prebiotics, and the host microbiome: the science of translation*. Ann N Y Acad Sci 2013;1306:1-17.
- <sup>10</sup> Koulis HJ, Hong TL. *Prostatite: una revisione della gestione clinica*. Obiettivo ECM, <http://obiettivoecm.it/view/2008-06>
- <sup>11</sup> Boschiero D, Semenzato A. *Soggetti dismetabolici e sintomatologia vaga ed aspecifica*. <http://megaslides.net/doc/563942/soggetti-dismetabolici-e-sintomatologia-vaga-ed>
- <sup>12</sup> Haffner SM, Lehto S, Rönnemaa T, et al. *Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction*. N Engl J Med 1998;339:229-34.
- <sup>13</sup> Bertoni AG, Krop JS, Anderson GF, et al. *Diabetes-related morbidity and mortality in a national sample of US elders*. Diabetes Care 2002;25: 471-5.
- <sup>14</sup> Del Prato S, Sesti G, Bolli GB, et al. *Target glicemici e rischio micro e macrovascolare nel diabete*. <https://arpi.unipi.it/handle/11568/134621#.W0d9GYWDblo>.

## Attività Fisica e Diabete Gestazionale



<https://goo.gl/1a5pN3>

**Maurizio di Mauro**

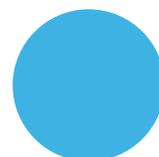
*Responsabile Centro Diabetologico,  
Policlinico Universitario Catania*

- ✓ **L'attività fisica ha una serie di effetti positivi sull'organismo come il controllo dell'omeostasi glicemica e della dislipidemia, la riduzione peso e del tessuto adiposo, l'incremento della sensibilità insulinica. Inoltre determina un aumento della capacità aerobica massima e un migliorato adattamento cardio-respiratorio allo sforzo**
- ✓ **L'attività fisica nella donna in gravidanza determina una maggiore stabilità glicemica attraverso il miglioramento della sensibilità insulinica, migliora la funzionalità muscolare, aumenta la densità ossea e riduce l'incidenza del diabete mellito tipo 2, determinando altresì una riduzione del tessuto adiposo e del conseguente peso corporeo. Inoltre induce la formazione di endorfine che elevano la soglia del dolore durante il parto.**
- ✓ **Il diabete gestazionale (cioè quella forma di diabete che insorge durante la gravidanza) ha un'incidenza di oltre il 10% di tutte le gravidanze e dopo 10 anni dal parto il 50% sviluppa diabete mellito tipo 2.**
- ✓ **Un tempo l'attività fisica in gravidanza era controindicata (teoria conservativa). Recenti ricerche hanno invece dimostrato che deve essere praticata, seppur con le dovute precauzioni, e sotto attenta osservazione.**
- ✓ **Nel primo trimestre la donna con diabete gestazionale può lavorare in posizione supina per migliorare l'ossigenazione del feto. Nel secondo e terzo trimestre il lavoro può essere effettuato su panca e con fitball (palla elastica) per migliorare la flessibilità dorsale e l'equilibrio in seguito allo spostamento del baricentro per l'aumento del peso.**

TUTTO DIABETE



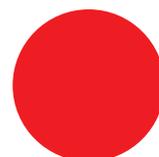
NOTIZIE DAL MONDO  
DEL FARMACO



NOTIZIE DAL MONDO  
DELLA DIAGNOSTICA



NOTIZIE DAL MONDO  
DEI DEVICE



FOCUS



# Il ruolo Emergente dei Farmaci SGLT2-inibitori nella Terapia del diabete: Focus su Dapaglifozin

## Introduzione

Un rinnovato interesse per il ruolo svolto dai reni nella comparsa e nel mantenimento degli stati iperglicemici ha recentemente condotto allo sviluppo di una nuova classe di farmaci antidiabetici orali, gli inibitori dei co-transportatori sodio-glucosio di tipo 2 (SGLT2). Gli SGLT2 sono responsabili del riassorbimento di più del 90% del glucosio nel tubulo prossimale del rene. Nei pazienti diabetici l'espressione dei SGLT2 paradossalmente aumenta, la soglia renale per la glicosuria aumenta e quindi il glucosio in eccesso viene trattenuto. Tali alterazioni del riassorbimento renale del glucosio contribuiscono significativamente al mantenimento dell'iperglicemia e rappresentano la base razionale per l'uso clinico degli inibitori SGLT2. Queste molecole, la cui azione è totalmente indipendente dall'insulina, agiscono quindi direttamente sui reni: abbassando la soglia per l'escrezione renale del glucosio e aumentandone l'escrezione urinaria, sono in grado di determinare una significativa riduzione della glicemia (sia a digiuno che post-prandiale) e, conseguentemente, una minore glucotossicità (Fig. 1).

Il peculiare meccanismo d'azione, comporta quindi una notevole perdita di glucosio (e delle relative calorie) con le urine, con una conseguente significativa riduzione del peso corporeo e un miglioramento di altri parametri metabolici senza comportare alcun rischio di incremento di episodi ipoglicemici.

L'ipoglicemia, tra l'altro, ha da sempre rappresentato una delle maggiori complicanze del trattamento farmacologico del diabete e uno dei più importanti ostacoli al raggiungimento dei target glicemici ideali. Il rischio di tale complicanza è strettamente legato al tipo di terapia utilizzata e, fondamentalmente, all'impiego dell'insulina e delle sulfaniluree, queste ultime ancora largamente utilizzate<sup>1</sup>. La patologica riduzione della glicemia può avere gravi conseguenze sia nell'immediato che nel lungo termine, incidendo negativamente sulla qualità di vita e allontanando il paziente dagli obiettivi terapeutici ("paura dell'ipoglicemia"); tra l'altro, frequenti episodi di ipoglicemia sono stati inequivocabilmente associati a un rischio maggiore di mortalità cardiovascolare.

Nonostante la introduzione in commercio degli inibitori SGLT2 sia piuttosto recente, una mole ormai imponente di studi e una già consolidata pratica clinica, hanno permesso di confermare il loro notevole profilo di efficacia e di sicurezza; di conseguenza, tutte le società scientifiche non hanno potuto non rivedere, alla luce dei suddetti dati gli algoritmi di terapia del diabete tipo 2 (DMT2), concedendo a questo gruppo di farmaci uno spazio di particolare rilievo.

**Domenico Greco**

*Dirigente Medico UOC "Diabetologia e Malattie del Ricambio", PO "Paolo Borsellino", Marsala (TP)*

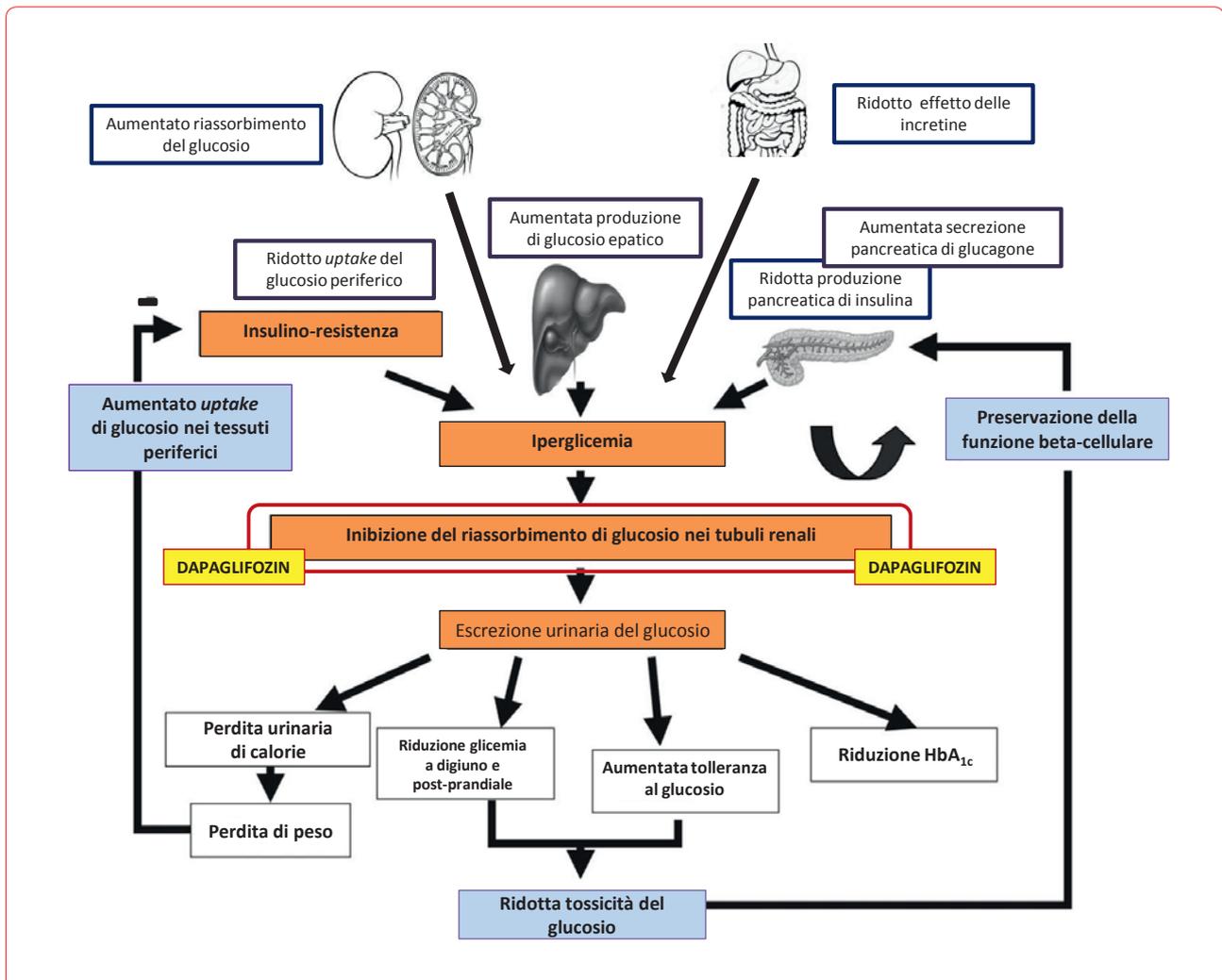
---

## Parole chiave

**Diabete Mellito Tipo 2  
Riassorbimento del Glucosio  
Dapaglifozin**

Indirizzo per la corrispondenza

DOMENICO GRECO  
drgreco@alice.it



**Figura 1.** Rappresentazione schematica degli effetti del dapaglifozin sul metabolismo del glucosio.

Il dapaglifozin, nell'ambito della classe degli inibitori SGLT2, rappresenta il primo farmaco immesso in commercio in Europa e in Italia e su di esso si focalizza il presente lavoro.

### Dapaglifozin: effetti sul controllo glicemico e razionale di associazione

Dapaglifozin, inibitore potente, selettivo e reversibile del SGLT2, è efficace sia negli stadi precoci sia in quelli più tardivi del DMT2; presenta inoltre una notevole rapidità d'azione, con riduzioni della glicemia a digiuno già nella prima settimana di trattamento, nonché miglioramenti nella funzione delle cellule β pancreatiche, presumibilmente riconducibili a una riduzione della glucotossicità<sup>2</sup>.

Gli effetti favorevoli di dapaglifozin sono stati ampiamente dimostrati oltre che in monoterapia vs placebo, anche in terapia *add-on* agli altri farmaci antidiabetici come la metformina, gli inibitori della dipeptidil peptidasi 4 (DPP-4), gli agonisti del recettore del GLP-1, le sulfaniluree, ed infine l'insulina. Dapaglifozin in monoterapia ha dimostrato riduzioni dosi-correlate dell'HbA<sub>1c</sub> variabili da -0,55 a -1,45%, nonché riduzioni del peso corporeo che si sono poi mantenute nel lungo termine. Numerosi lavori hanno ormai documentato l'efficacia terapeutica dell'aggiunta di dapaglifozin alla metformina<sup>3</sup>. In uno studio *vs* glipizide, dapaglifozin in terapia *add-on* a metformina, ha dimostrato un'efficacia glicemica mantenuta nel tempo, maggiori e significative riduzioni del peso (a 52 settimane, -3,2 kg con dapaglifozin *vs* +1,2 kg con glipizide; *p* < 0,0001) e della pressione

arteriosa sistolica, e una minore frequenza di ipoglicemia. I risultati degli studi di estensione dimostrano inoltre che l'efficacia e i benefici di dapagliflozin vengono mantenuti fino a 4 anni<sup>4</sup>.

Il razionale fisiopatologico dell'associazione dapagliflozin/sulfanilurea è sostanzialmente legato al beneficio aggiuntivo sul controllo glicometabolico e all'effetto mitigante del glicosurico sull'incremento ponderale tipico della sulfanilurea. Ad esempio, in pazienti con inadeguato controllo glicemico con glimepiride, dapagliflozin ha determinato riduzioni significative dell'HbA<sub>1c</sub> e del peso corporeo, rispetto alla sola glimepiride. A 24 settimane, le variazioni medie dell'HbA<sub>1c</sub> basale sono state di -0,13% per placebo vs -0,82% per dapagliflozin 10 mg ( $p < 0,0001$ ); le variazioni medie del peso corporeo sono state di -0,72 e -2,26 kg, rispettivamente ( $p < 0,0001$ )<sup>5</sup>.

Forte è anche il razionale dell'associazione tra dapagliflozin e inibitori DPP-4, proprio per il complementare meccanismo d'azione. L'aumentata produzione epatica di glucosio dovuta a un incremento della glucagonemia, tipica dei glicosurici, può essere contrastata proprio dall'effetto delle gliptine sull'asse incretino. L'associazione del dapagliflozin al saxagliptin, (molecole addirittura già approvata in combinazione a dose fissa precostituita in Europa – Qter<sup>®</sup>) con o senza metformina, ha dimostrato un'efficacia significativamente maggiore rispetto alla monoterapia evidenziando ancora un effetto favorevole su peso corporeo e senza aumento di eventi ipoglicemici<sup>6</sup>.

Infine, l'aggiunta di dapagliflozin all'insulina ha comportato, in vari studi, un miglioramento del profilo glicemico e della glicata consentendo una riduzione significativa della posologia insulinica (mitigando quindi l'incremento di peso e il rischio ipoglicemico connesso all'insulina stessa)<sup>7</sup>.

Anche se attualmente l'utilizzo non è raccomandato, interessanti aspettative potrebbe offrire l'associazione dapagliflozin/pioglitazone: l'effetto glicosurico/diuretico del dapagliflozin, può controbilanciare l'incremento di peso e la ritenzione idrica (con rischio di scompenso cardiaco) notoriamente associati al pioglitazone. Infatti, in pazienti non adeguatamente controllati con pioglitazone, dapagliflozin è stato in grado di ridurre ulteriormente l'HbA<sub>1c</sub> e di ridurre l'incremento ponderale associato al pioglitazone<sup>8</sup>. A 48 settimane, i pazienti trattati con il solo pioglitazone hanno subito un incremento medio di 2,99 kg dal basale, rispetto a 0,69 kg per il gruppo in terapia con dapagliflozin. Alla stessa stregua e, forse ancora più affascinante, può essere considerata l'associazione del dapagliflozin con un agonista del recettore GLP-1. La loro combinazione, potendo sfruttare un effetto additivo sulla riduzione del peso corporeo, pone un forte razionale all'utilizzo clinico. Un ampio studio multicentrico di recente pubblicazione, il DURATION-8, ha descritto un impatto favorevole della associazione dapagliflozin + exenatide a lento rilascio in pazienti non controllati dalla metformina in monoterapia, sull'assetto glicemico e sul profilo di rischio cardiovascolare. Infatti, oltre a una significativa riduzione della glicata rispetto ai farmaci usati singolarmente (-2%), veniva registrato un signifi-

ficativo effetto favorevole su glicemia a digiuno e post-prandiale, su peso corporeo (-3,4 kg dopo 28 settimane di trattamento) e pressione arteriosa senza segnalazione di eventi ipoglicemici. Il suddetto studio ha dimostrato, per la prima volta, l'efficacia della co-somministrazione di un agonista del recettore GLP-1 e di un SGLT2 inibitore. Al momento, tuttavia, anche per questa associazione l'uso clinico non risulta ancora essere previsto.

## Effetti benefici aggiuntivi extraglicemici

Il maggiore beneficio extraglicemico del dapagliflozin, come già più volte enunciato, è legato alla significativa e duratura perdita di peso associata al suo utilizzo<sup>3</sup>. La perdita calorica legata alla glicosuria e la conseguente diuresi osmotica ne rappresentano i meccanismi di base. Risulta quindi evidente come l'associazione del dapagliflozin a farmaci a loro volta già in grado di determinare un decremento ponderale (es. agonisti del recettore GLP-1) possa avere un favorevole effetto additivo, mentre, l'associazione a trattamenti che inducono incremento ponderale (insulina, sulfaniluree) possa avere un favorevole effetto "tampone".

La riduzione della glicemia determinata da dapagliflozin, inoltre, favorisce un calo significativo dei livelli di insulinemia, e una riduzione dell'insulinoreistenza, contribuendo potenzialmente a un effetto benefico multiorgano.

La riduzione significativa dei valori di pressione arteriosa nei soggetti in trattamento con dapagliflozin è altrettanto ben documentata<sup>9</sup>; ancora, l'effetto sulla diuresi osmotica e il calo ponderale ne rappresentano alcuni tra i principali meccanismi causali.

Visto il meccanismo d'azione focalizzato sul rene, particolare attenzione è stata dedicata allo studio degli effetti del farmaco sulla funzione renale. In generale, all'inizio del trattamento, vi è un transitorio decremento del filtrato renale, con ritorno ai valori di base nell'arco di qualche settimana. Non vi è ad oggi evidenza di una nefrotossicità acuta o di un peggioramento della funzione renale e/o di una accelerazione della progressione di una nefropatia diabetica preesistente, legata ad un trattamento cronico con dapagliflozin. Al contrario, dati già consistenti, su pazienti trattati con bloccanti del sistema renina-angiotensina, mostrano che dapagliflozin riduce l'albuminuria senza alcun aumento di effetti avversi renali. Ancora, in modelli animali di diabete, si è dimostrata una azione diretta di dapagliflozin proprio sul sistema renina angiotensina, con effetti benefici sulla evoluzione clinica della nefropatia diabetica<sup>11</sup>. Altri possibili meccanismi di azione di protezione renale del dapagliflozin, sono elencati in Tabella I. In più, elevati livelli di acido urico, in molti pazienti diabetici, possono favorire la comparsa di lesioni microvascolari soprattutto a carico dei reni: l'inibizione SGLT2 ottenuta con dapagliflozin ha effetti significativi sull'eliminazione dello stesso, riducendone i livelli plasmatici e contribuendo in tal modo agli effetti renali del farmaco. Sebbene l'inibizione del SGLT2 induca un aumento dell'escrezione di acido urico, l'effetto osmotico del

**Tabella 1.** Dapaglifozin: possibili meccanismi di azione di protezione renale nel diabete.

Effetti Indiretti	Effetti Diretti
Miglioramento del controllo glicemico	Riduzione della tubulo-tossicità del glucosio
Riduzione della pressione arteriosa sistolica e diastolica	Riduzione dell'iperfiltrazione
Riduzione del peso corporeo	Riduzione della pressione intraglomerulare
Riduzione dell'uricemia	Prevenzione dell'ipertrofia tubulare
Riduzione dell'insulinemia	Azione sul sistema renina angiotensina
Aumento della sensibilità insulinica	Riduzione della calclosi renale

glucosio provoca un incremento del flusso dell'urina che rende meno probabile la comparsa di nuclei per la formazione di calcoli renali; gli studi clinici al momento disponibili non hanno infatti evidenziato alcun aumento della calclosi renale.

Sebbene i dati disponibili siano promettenti, l'efficacia nefroprotettiva del dapaglifozin, deve ancora essere in parte confermata da studi clinici mirati con focus renale, molti dei quali sono attualmente in corso.

Infine, l'impatto di dapaglifozin sul rischio cardiovascolare è attualmente oggetto di indagine nello studio in corso DECLARE-TIMI 58 (*The Dapaglifozin Effect on Cardiovascular Events*), che coinvolge oltre 17.000 partecipanti al di sopra dei 40 anni affetti da DMT2 e con un rischio accertato di malattie cardiovascolari o fattori di rischio multipli<sup>12</sup>; partecipano al trial anche pazienti senza eventi pregressi, cioè in prevenzione primaria (Fig. 2). Lo studio dovrebbe concludersi nel 2019 e fornirà dati aggiuntivi, in una popolazione per certi versi diversa, rispetto al già concluso EMPA-REG OUTCOME che ha per primo documentato non tanto la sicurezza ma, piuttosto, il favorevole profilo sul rischio cardiovascolare per un inibitore SGLT2. Un trial già disponibile, comprendente quasi 1.000 soggetti con preesistente patologia cardiovascolare ed ipertensione arteriosa, ha evidenziato un effetto favorevole rispetto al placebo di dapaglifozin su HbA<sub>1c</sub>, peso corporeo e pressione arteriosa, senza alcun impatto negativo sulla sicurezza cardiovascolare complessiva<sup>13</sup>. I potenziali meccanismi cardioprotettivi del dapaglifozin comprendono, ancora una volta, l'effetto sulla glicemia, sul peso corporeo e sulla pressione arteriosa, nonché l'effetto uricosurico, la diuresi osmotica e un possibile effetto antiaritmico legato all'aumento del glucagone circolante.

## Sindrome metabolica e diabete mellito di tipo 1: razionale d'uso

I favorevoli effetti extraglicemici del dapaglifozin interessano sostanzialmente tutti i componenti della sindrome metabolica: diventa pertanto intuitiva la sua efficacia nei pazienti che ne sono affetti. Un recente studio, sia pure di piccole dimensioni, ha evidenziato nei pazienti trattati per 90 giorni vs placebo, oltre ad

una significativa riduzione di peso corporeo, BMI, circonferenza vita, colesterolo totale, trigliceridi e insulinemia, anche una remissione della sindrome nel 58% dei pazienti<sup>14</sup>.

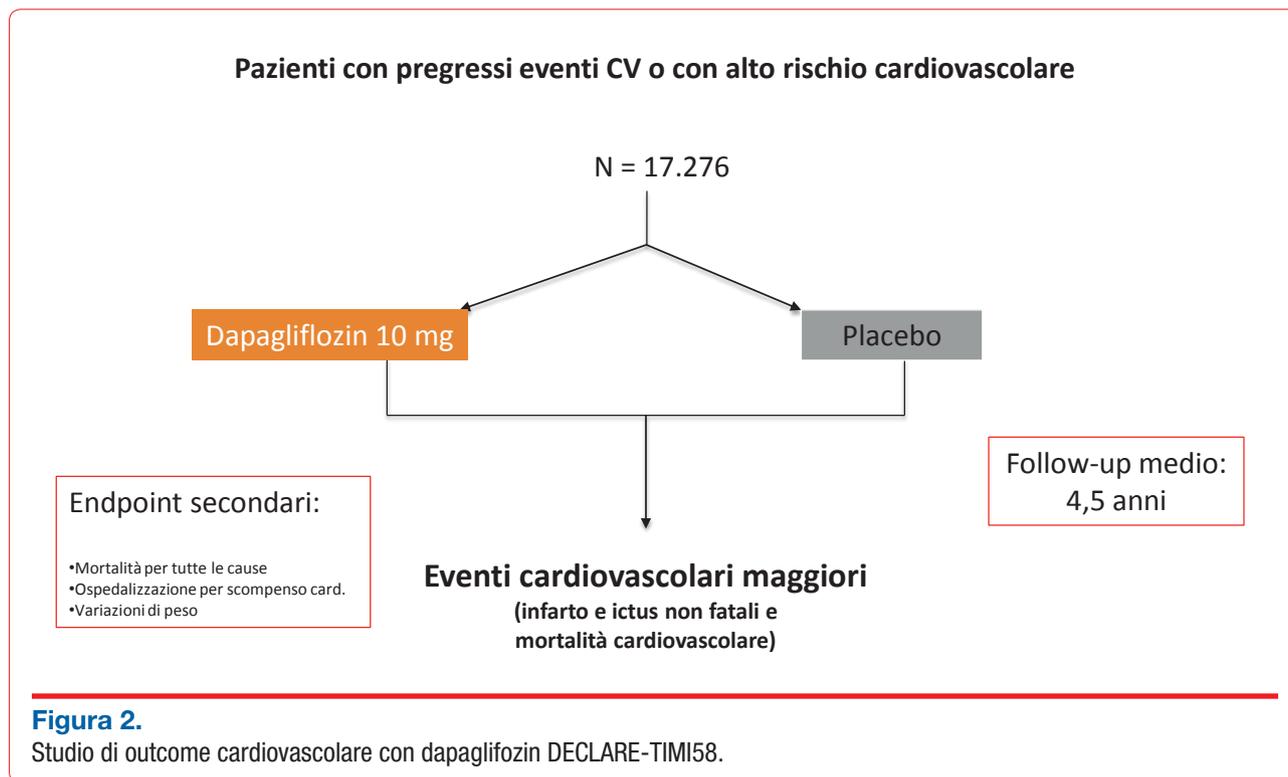
Sebbene l'utilizzo del dapaglifozin sia attualmente approvato solo per il DMT2, il meccanismo di azione indipendente dall'insulina è stato oggetto di attenzione anche per un possibile suo utilizzo nel paziente con diabete di tipo 1 (DMT1). I benefici teoricamente ipotizzabili sono legati alla somministrazione per via orale, alla possibilità di ridurre il fabbisogno insulinico, migliorando il compenso glicemico e il profilo di rischio cardiovascolare in particolare nei soggetti in eccedenza ponderale e/o con elevato fabbisogno insulinico. Le esperienze disponibili evidenziano risultati indubbiamente interessanti proprio in termini di riduzione del fabbisogno insulinico e della variabilità glicemica<sup>15,16</sup>. Al contrario, la limitazione più importante è legata all'incremento del rischio di chetoacidosi (in particolare della grave e subdola forma "euglicemica"). Sarà pertanto necessario acquisire dati di sicurezza su ampia scala in questa tipologia di pazienti prima di poterne considerare l'eventuale utilizzo, che in atto risulta non raccomandato.

## Effetti collaterali e limitazioni all'uso

Dapaglifozin è caratterizzato da un profilo di sicurezza e tollerabilità assolutamente favorevole e prevedibile. Il suo buon profilo di tollerabilità è confermato anche nel lungo termine. Nell'ambito delle esperienze cliniche sinora disponibili, gli effetti indesiderati più comuni sono stati infatti quelli attesi in relazione proprio al meccanismo d'azione e, in particolare, al pari degli altri componenti della classe, le infezioni del tratto genito-urinario legate alla glicosuria protratta nel tempo. Nella maggior parte dei casi si tratta di eventi lievi-moderati e sensibili ai trattamenti standard che solo raramente richiedono la sospensione del farmaco.

L'incidenza di eventi ipoglicemici è simile a quella presente con l'uso del placebo; chiaramente l'ipoglicemia viene riportata più frequentemente quando dapaglifozin viene aggiunto all'insulina o a una sulfanilurea.

Eventi legati alla deplezione di volume, quali ipotensione, di-



sidratazione e ipovolemia, risultano rari e di lieve entità. Il rischio di questi eventi aumenta in modo considerevole quando dapaglifozin viene assunto in associazione con diuretici dell'ansa (la loro somministrazione contemporanea diventa pertanto controindicata) o in caso di condizioni intercorrenti che possono portare a deplezione di volume (es. patologie acute gastrointestinali) ove dovrebbe essere suggerita la sospensione temporanea del farmaco.

Lievi e transitori incrementi della creatinina sono stati segnalati in un ridotto numero di casi, specie in soggetti con deficit di funzione renale; in ogni caso, dapaglifozin non è raccomandato in pazienti con compromissione renale da moderata a grave (clearance della creatinina < 60 ml/min). Sono stati osservati leggeri aumenti dell'ormone paratiroideo, ma i dati più recenti non evidenziano modifiche negative indotte da dapaglifozin sulla densità minerale ossea<sup>17</sup>.

Rari casi di chetoacidosi diabetica "euglicemica" (cioè in assenza di significativa iperglicemia) sono stati segnalati in pazienti con DMT2 in terapia con inibitori SGLT2. Meccanismi predisponenti potrebbero comprendere la stimolazione della secrezione del glucagone che stimola la chetogenesi, la riduzione dell'insulinemia o del fabbisogno insulinico nei soggetti insulino-trattati e l'aumentato riassorbimento dei corpi chetonici a livello tubulare. Questo raro ma grave evento avverso, segnalato per tutti i componenti della classe, risulta tuttavia essere spesso legato

ad una prescrizione inappropriata in pazienti scarsamente insulinizzati o ad una prescrizione off-label in pazienti con DMT1. Le evidenze in atto disponibili indicano infatti che se il farmaco viene utilizzato secondo le sue corrette indicazioni, il rischio di chetoacidosi è trascurabile. In una nostra sia pur limitata esperienza, in un gruppo di soggetti in trattamento con inibitori SGLT2 (la maggior parte in terapia con dapaglifozin), il monitoraggio per 2 mesi della chetonemia capillare, non ha mostrato alcuna tendenza all'incremento rispetto ai valori pre-trattamento<sup>18</sup>.

### Posizionamento clinico: quale paziente e quando

Qualsiasi terapia farmacologica antidiabetica va intrapresa quando dieta, esercizio fisico e cambiamento dello stile di vita non abbiano consentito di raggiungere i target prefissati. Teoricamente, qualsiasi molecola attualmente in commercio può quindi essere utilizzata. Tuttavia, i molti farmaci che abbiamo a disposizione si differenziano per effetti "indesiderati" così come per effetti peculiari della loro azione che al contrario possiamo definire "desiderati" e che ci permettono di personalizzare al massimo la terapia.

Dapagliflozin, è indicato nel DMT2, a partire dai 18 anni di età, in monoterapia per migliorare il controllo glicemico nei pazienti con inadeguato controllo della glicemia, intolleranti alla metfor-

mina e, in aggiunta alla dieta e all'esercizio fisico, in combinazione con altri farmaci ipoglicemizzanti in pazienti non adeguatamente controllati con i farmaci antidiabetici disponibili, inclusa l'insulina. In atto, dapaglifozin risulta rimborsabile dal SSN solo quando utilizzato in associazione alla metformina e/o all'insulina o in monoterapia in caso di intolleranza alla metformina. La dose raccomandata è di 10 mg da assumersi una volta al giorno. In generale non è raccomandato alcun aggiustamento della dose in base all'età; vista la limitata esperienza clinica tuttavia il farmaco non è raccomandato nei pazienti oltre i 75 anni di età, anche se una recente analisi evidenzia un profilo di sicurezza simile anche nei soggetti con età  $\geq 75$  anni rispetto ai gruppi di età inferiore<sup>19</sup>.

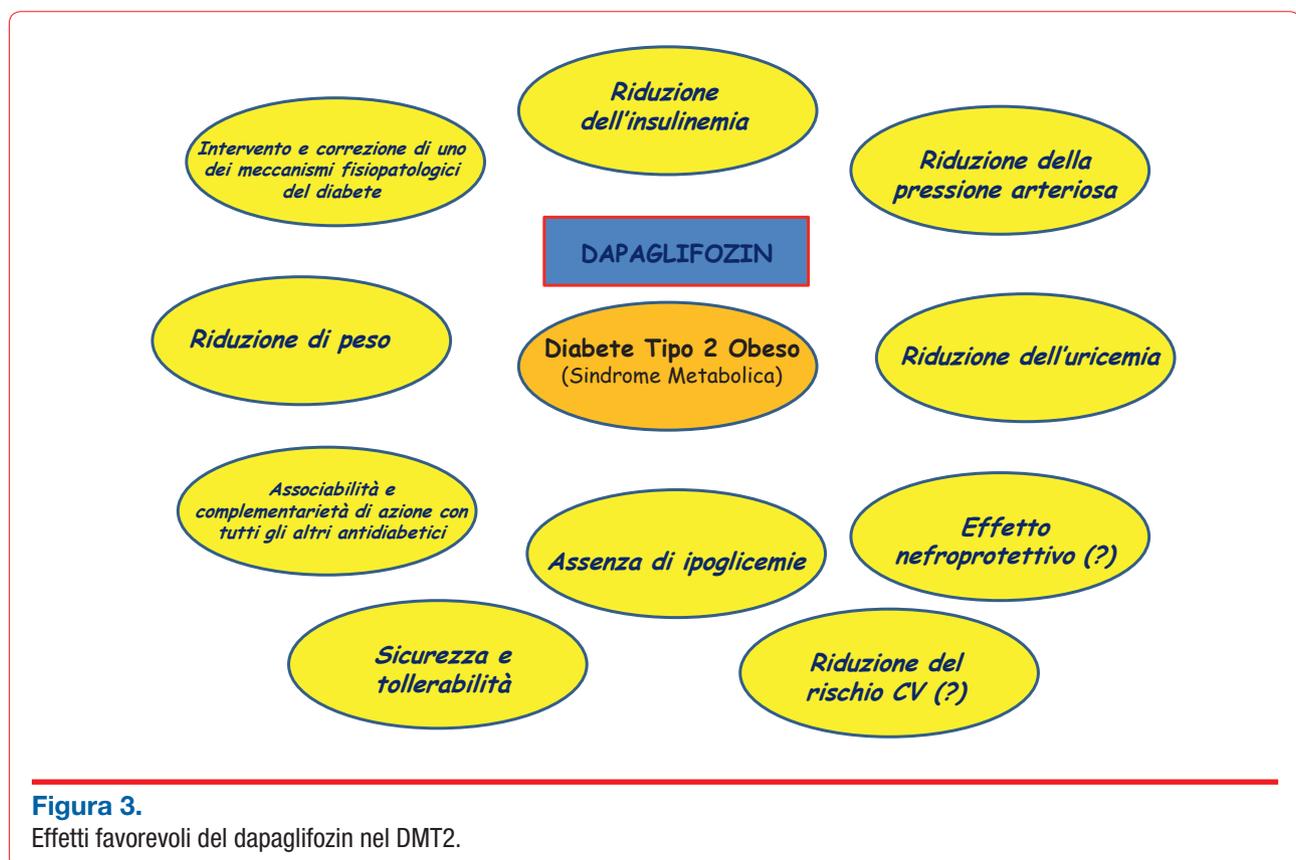
Gli "Standard Italiani per la Cura del Diabete Mellito 2016" ratificano in modo inequivocabile l'efficacia e la sicurezza degli inibitori SGLT2 e li posizionano, al pari delle altre categorie di farmaci antidiabetici, al II step della terapia dopo la metformina (o addirittura al primo, in caso di intolleranza alla stessa). Considerando gli effetti benefici extraglicemici delle glifozine è chiaro che particolare indicazione viene data per soggetti in cui la perdita di peso sia auspicabile. In più, alla luce dei più recenti trial, viene enunciato: "Nei pazienti con pregressi eventi cardiovascolari maggiori, non sufficientemente controllati con la met-

formina o con intolleranza o controindicazioni alla metformina, gli inibitori SGLT2 dovrebbero essere considerati farmaci di prima scelta (livello della prova II, forza della raccomandazione B). Pertanto, indipendentemente dalla durata di malattia, il paziente con DMT2 non compensato con la sola metformina o intollerante alla stessa e/o già insulino-trattato, con età inferiore a 75 anni, con normale funzione renale, in eccedenza ponderale e/o con altri fattori di rischio cardiovascolare (si pensi alla sindrome metabolica) o ancora con pregresso evento cardiovascolare, rappresenta il candidato ideale all'uso del farmaco.

## Conclusioni e prospettive

In conclusione, dapaglifozin, capostipite della classe degli inibitori SGLT2 in Italia, ha dimostrato significativa efficacia negli stadi sia precoci sia tardivi del DMT2, è in grado di favorire un controllo glicemico duraturo, ha dimostrato un'azione molto rapida con riduzioni dei valori glicemici già visibili dopo pochi giorni di terapia, ha evidenziato un profilo ottimale di sicurezza, tollerabilità e degli effetti terapeutici extraglicemici particolarmente favorevoli che possono contribuire a ridurre il rischio di mortalità e di morbidità correlato al diabete (Fig. 3).

È possibile, inoltre, che il basso rischio di ipoglicemie correlato



all'uso del dapaglifozin, conduca, nella pratica clinica corrente, al perseguimento di obiettivi glicemici sempre più ambiziosi, producendo un controllo glico-metabolico migliore di quello che viene normalmente ottenuto con le sulfaniluree o con l'insulina (e quindi una prevenzione più efficace delle complicanze croniche). Infine, il profilo di azione più favorevole rispetto alle ipoglicemie associate al significativo decremento del peso corporeo, al di là dell'impatto strettamente clinico, può essere molto rilevante sotto l'aspetto psicologico, per la qualità della vita dei pazienti e per l'aderenza al trattamento.

Dapaglifozin, pertanto, può essere oggi considerato una valida opzione terapeutica disponibile nelle diverse fasi di progressione clinica della malattia diabetica e rappresenta addirittura un farmaco di prima linea, soprattutto in pazienti con controindicazioni/intolleranza alla metformina o di utilizzo immediatamente successivo se privi di controllo glicemico adeguato con la sola metformina. La grande mole di dati clinici che si stanno progressivamente aggiungendo dovrebbe portare al più presto a rivedere i limiti di rimborsabilità del farmaco da parte del SSN attualmente presenti, consentendone una più ampia estensione di utilizzo in associazione ad altri farmaci ipoglicemizzanti.

## Bibliografia

- Greco D, Pisciotto M, Gambina F, et al. *Severe hypoglycaemia leading to hospital admission in type 2 diabetic patients aged 80 years or older*. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2010;118:215-9.
- 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.
- 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.
- 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 Obes Metab* 2015;17:581-90.
- Matthaei S, Bowering K, Rohwedder K, et al. *Durability and tolerability of dapagliflozin over 52 weeks as add-on to metformin and sulphonylurea in type 2 diabetes*. *Diabetes Obes Metab* 2015;17:1075-84.
- Garnock-Jones KP. *Saxagliptin/Dapagliflozin: a review in type 2 diabetes*. *Drugs* 2017;77:319-30.
- Wilding JP, Woo V, Rohwedder K, et al. *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.
- Rosenstock J, Vico M, Wei L, et al. *Effects of dapagliflozin, an SGLT2 inhibitor, on HbA<sub>1c</sub>, body weight and hypoglycemia risk in patients with type 2 diabetes inadequately controlled in pioglitazone monotherapy*. *Diabetes Care* 2012;35:1473-8.
- Frias JP, Guja C, Hardy E, et al. *Exenatide once weekly plus dapagliflozin once daily versus exenatide or dapagliflozin alone in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin monotherapy (DURATION-8): a 28 week, multicentre, double-blind, phase 3, randomized controlled trial*. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2016;4:1004-16.
- 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.
- Fioretto P, Zambon A, Rossato M, et al. *SGLT2 inhibitors and the diabetic kidney*. *Diabetes Care* 2016;39(Suppl 2):S165-71.
- Shin SJ, Chung S, Kim SJ et al. *Effect of sodium-glucose co-transporter 2 inhibitor, dapagliflozin, on renal renin-angiotensin system in an animal model of type 2 diabetes*. *Plos One* 2016;11:e0165703.
- Multicenter Trial to Evaluate the Effect of Dapagliflozin on the Incidence of Cardiovascular Events (DECLARE-TIMI58)*. <https://clinicaltrials.gov/show/NCT01730534>
- 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.
- González-Ortiz M, Méndez-Del Villar M, Martínez-Abundis E, et al. *Effect of dapagliflozin administration on metabolic syndrome, insulin sensitivity, and insulin secretion*. *Minerva Endocrinol* 2016 Dec 20. [Epub ahead of print].
- Henry RR, Rosenstock J, Edelman S, et al. *Exploring the potential of the SGLT2 inhibitor dapagliflozin in type 1 diabetes: a randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study*. *Diabetes Care* 2015;38:412-9.
- Henry RR, Dandona P, Pettus J, et al. *Dapagliflozin in patients with type 1 diabetes: a post-hoc analysis of the effect of insulin dose adjustments on 24-hour continuously monitored mean glucose and fasting beta-hydroxybutyrate levels from a phase IIa pilot study*. *Diabetes Obes Metab* 2017; doi: 10.1111/dom.12882.
- Ljunggren O, Bolinder J, Johansson L, et al. *Dapagliflozin has no effect on markers of bone formation and resorption or bone mineral density in patients with inadequately controlled type 2 diabetes*. *Diabetes Obes Metab* 2012;14:990-9.
- Garofalo A, Greco D, Mattina G, et al. *Valutazione della chetone-mia in pazienti con diabete mellito di tipo 2 trattati con inibitore del SGLT2: esperienza siciliana*. *Progress in Diabetology & Endocrinology* 2016;2:2-8.
- Fioretto P, Mansfield TA, Ptaszynska A, et al. *Long-term safety of dapagliflozin in older patients with type 2 diabetes mellitus: a pooled analysis of phase IIb/III studies*. *Drugs Aging* 2016;33:511-22.

# Trattamento dell'Iperglicemia Mild nel Soggetto pre-diabetico e nel Paziente con Diabete Tipo 2 Intollerante a Metformina: un nuovo spazio per la nutraceutica

Nino Cristiano Chilelli<sup>1</sup>,  
Giovanni Sartore<sup>2</sup>

<sup>1</sup> PhD Student, Endocrinology and Metabolic Diseases,  
Department of Medicine (DIMED) University of Padova;

<sup>2</sup> Dipartimento di Medicina, Università di Padova

## Parole chiave

Nutraceutica

Ridotta Tolleranza ai Carboidrati (IGT)  
Diabete Mellito Tipo 2 (DMT2)

I meccanismi fisiopatologici alla base delle complicanze micro- e macrovascolari del diabete mellito tipo 2 (DMT2) sono oggetto di intensa ricerca clinica e sperimentale, tuttavia l'iperglicemia cronica rappresenta ancora il principale fattore eziopatogenico implicato<sup>1</sup>.

Il DMT2 è caratterizzato infatti da una condizione di iperglicemia in relazione a un difetto assoluto o relativo di secrezione insulinica, associato a una forma più o meno accentuata di insulino-resistenza (epatica e/o periferica).

Il DMT2 è solitamente associato ad altri fattori di rischio cardiovascolare quali stili di vita non salutari (dieta inadeguata e sedentarietà), ipertensione, obesità o sovrappeso, dislipidemia.

Lo sviluppo delle complicanze determina costi molto elevati per la cura del paziente. Diversi studi hanno dimostrato che le azioni volte a prevenire queste complicanze sono costo-efficaci<sup>2</sup>. Lo sviluppo stesso del DMT2 può essere prevenuto, o almeno ritardato, nei pazienti con ridotta tolleranza al glucosio (IGT) o alterata glicemia a digiuno (IFG), mediante l'attuazione di cambiamenti nello stile di vita<sup>3</sup> o l'uso di approcci terapeutici appropriati<sup>4,5</sup>. A tal proposito, i cambiamenti dello stile di vita hanno dimostrato di essere la prevenzione più efficace e con minor incidenza di effetti collaterali.

La comparsa del DMT2 coincide con una progressiva e graduale alterazione della massa  $\beta$  cellulare pancreatica, preceduta e accompagnata da una diminuzione della risposta dei tessuti periferici all'insulina (insulino-resistenza). Spesso non è necessario un iniziale trattamento con insulina e, in diversi casi, un adeguato controllo glicemico può essere ottenuto con la sola perdita di peso, l'esercizio fisico e/o agenti ipoglicemizzanti orali. Al contrario, i pazienti con severo depauperamento delle cellule  $\beta$ , e quindi secrezione insulinica residua molto ridotta, richiedono il trattamento insulinico definitivo.

Il DMT2 è preceduto da forme di cosiddetto "pre-diabete" (le già citate IFG e IGT), in cui le alterazioni fisiopatologiche sono già presenti, anche se in misura minore. Queste condizioni possono perdurare molti anni – prima di essere riconosciute e trattate – per almeno 2 cause: la pressoché totale asintomaticità del paziente e la scarsa disponibilità di soluzioni terapeutiche in questa fase, eccetto la prescrizione della dieta e dell'attività fisica, spesso scarsamente seguite dai pazienti. Le condizioni pre-diabetiche rappresentano, già di per sé, degli importanti fattori di rischio, sia dal punto di vista cardiovascolare (i soggetti con IFG e IGT presentano un rischio

## Indirizzo per la corrispondenza

NINO CRISTIANO CHILELLI  
ninochristiano.chilelli@phd.unipd.it

GIOVANNI SARTORE  
g.sartore@unipd.it

umentato di cardiopatia ischemica e vasculopatia carotidea), e metabolico (maggior progressione verso il DMT2, rispetto a soggetti con normale glicemia). Tuttavia, verso queste patologie persiste in genere una scarsa *medicina di iniziativa*, mentre le campagne di prevenzione primaria del DMT2 risultano di difficile attuazione, con il solo approccio allo stile di vita.

L'iperglicemia svolge un ruolo importante nella secrezione di insulina e nella riduzione di massa  $\beta$  cellulare, con un fenomeno chiamato glucotossicità che innesca processi di glico-ossidazione (specie a livello del DNA), deposizione di amiloide insulare e generazione fibrillare di *amylin*<sup>6</sup>. Il conseguente stress del reticolo endoplasmatico compromette la funzionalità  $\beta$  cellulare fin dagli stadi di alterata tolleranza glicemica pre-diabetici.

### Variabilità glicemica post-prandiale nel soggetto con pre-diabete e iperglicemia lieve nel diabetico tipo 2 con intolleranza a metformina: due casi molto frequenti

Nel paziente sovrappeso/obeso con IGT (glicemia post carico di glucosio tra 140 e 199 mg/dl) il contributo della glicemia post prandiale (PPG) all'HbA<sub>1c</sub> si riduce man mano che il controllo glicemico peggiora<sup>7</sup>, ma in realtà si assiste a un incremento degli indici di variabilità glicemica (tra cui la PPG), che si rivela un fattore importante anche nelle fasi di prediabete<sup>7</sup>.

Questa variabilità glicemica, pur moderata, è già di per sé associata a un aumentato rischio cardiovascolare<sup>8</sup>: in particolare la relazione fra PPG e malattia cardiovascolare è esponenziale, ancor più di quella con la glicemia a digiuno e/o la HbA<sub>1c</sub>, e indipendente da tutti gli altri fattori di rischio (fumo, dislipidemia, ipertensione).

Il trattamento della PPG nel soggetto con IGT è correlato a una riduzione dello stress ossidativo, della disfunzione endoteliale e dei fattori pro-coagulativi, unitamente al miglioramento di tutti gli altri fattori di rischio cardiovascolare. Il trattamento della PPG con glinidi migliora l'IMT così come l'interleuchina-6 e livelli di proteina C-reattiva. Il *Kumamoto Study* ha suggerito che la riduzione della PPG è fortemente associata a ridotta incidenza di retinopatia e nefropatia<sup>9</sup>. Infine, riducendo la PPG nei pazienti con IGT si riduce la progressione a DMT2 futuro.

Tuttavia il trattamento con farmaci in questi soggetti è da considerare *off-label* e, eccezion fatta per la prescrizione di dieta ed attività fisica – talora seguite con scarsa aderenza dal paziente –, l'unica opzione terapeutica è rappresentata dai composti naturali ad attività ipoglicemizzante. D'altra parte, per i soggetti con IGT le attuali linee guida non prevedono interventi farmacologici strutturati, al di là delle indicazioni sulla dieta e il corretto stile di vita<sup>10</sup>.

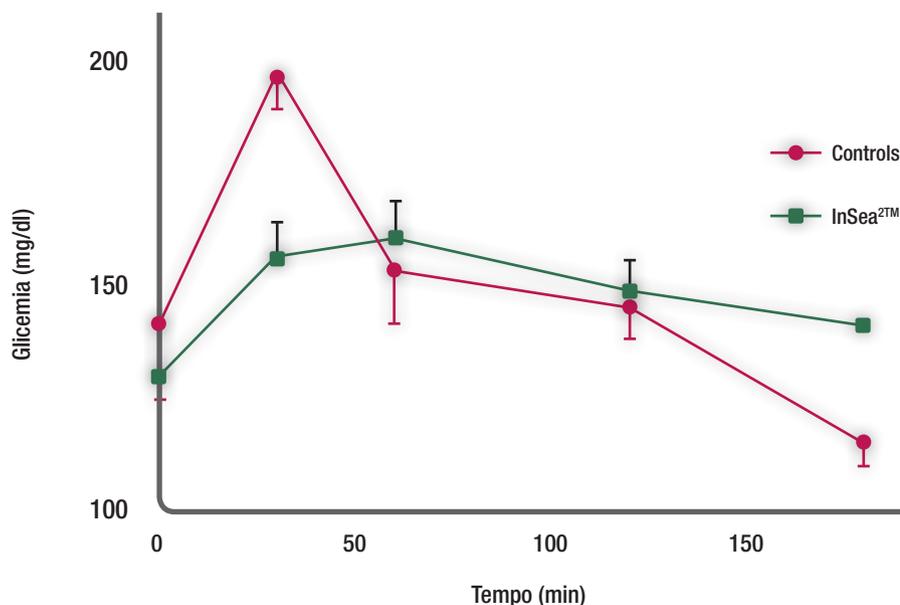
La metformina è considerata la terapia farmacologica di scelta all'esordio del DMT2; tuttavia circa il 30% dei pazienti inizialmente responsivi alla metformina, dopo 3 anni sperimentano un

fallimento terapeutico e devono essere trattati con un secondo ipoglicemizzante. Inoltre, i pazienti lamentano spesso effetti avversi gastrointestinali in concomitanza agli aumenti posologici di questo farmaco, con conseguente limitazione nella sua titolazione e controllo glicemico sub-ottimale.

### Trattamento dell'iperglicemia mild con prodotti nutraceutici: i flortannini, una categoria particolare di polifenoli

Esiste una *evidence based medicine* per gli integratori nutraceutici che hanno dimostrato un'efficacia nell'inibire le cascate infiammatorie intracellulari, la formazione di radicali liberi di ossigeno, la produzione di sostanze pro-ossidanti nel DMT2<sup>11</sup>. I flortannini, derivati dalle alghe brune, sono sostanze attive nel controllo glicemico, grazie alle loro proprietà inibitorie degli enzimi pancreatici e intestinali, correlate alla loro struttura ramificata non sferica, che facilita la formazione di ponti idrogeno con i gruppi carbonilici dei polipeptidi enzimatici; hanno un ingombro sterico elevato ed esplicano la loro azione a livello tissutale. Non avendo, quindi, un meccanismo d'azione sistemico, non sono soggetti a problematiche di biodisponibilità limitatissima tipica di molte sostanze simili che devono effettuare l'assorbimento intestinale e subire il passaggio epatico. Questa caratteristica li rende utili in molte condizioni particolari e si aggiunge a un'altra interessante peculiarità: il meccanismo d'azione è non competitivo e reversibile e determina quindi il ritardo di assorbimento dei carboidrati senza avere gli effetti collaterali tipici di altri inibitori competitivi che lasciano indigeriti dei carboidrati che fermentano una volta giunti al colon.

Gdue<sup>®</sup> (integratore costituito dall'associazione di una miscela derivata da *Ascophyllum nodosum* e *Fucus vesiculosus in rapporto 95/5* – InSea2<sup>®</sup> – e cromo picolinato, dove lo iodio naturalmente presente nelle alghe, grazie al particolare processo produttivo è stato quasi completamente eliminato) è un inibitore naturale sia dell' $\alpha$ -amilasi pancreatica che delle  $\alpha$ -glucosidasi intestinali. Questo composto è stato sottoposto a test approfonditi, *in vitro* e *in vivo*, che mostrano il suo potenziale sulla riduzione del picco glicemico per alimenti contenenti zuccheri e amidi<sup>12</sup>. Alla dose orale di 250-500 mg induce livelli da 25 a 50 volte più concentrati, nei fluidi intestinali, rispetto alle concentrazioni inibenti definite *in vitro*, inibendo completamente l'azione degli enzimi che degradano i carboidrati<sup>13</sup>. L'attività di inibizione nei confronti delle due attività enzimatiche, reversibile e non competitiva (non focalizzata cioè sul sito catalitico in competizione con il substrato) si traduce, nei modelli animali indagati e nell'uomo, in una riduzione della glicemia e della risposta insulinemica dopo somministrazione di amidi e zuccheri (Fig. 1). Nell'uomo, il prodotto è stato testato, somministrato 30' prima del consumo di una dose di pane bianco (con un contenuto in carboidrati di 50 g) e, in un secondo studio, assieme a

**Figura 1.**

Effetto di InSea<sup>2TM</sup> sulla glicemia post-prandiale nei topi sottoposti a dieta standard (media  $\pm$  DS, 20 topi per gruppo).

una soluzione di saccarosio (50 g, disciolti in tè al limone). In ambedue i casi si è osservata riduzione dell'area incrementale sotto la curva (iAUC) della glicemia (-48 e -39%, rispettivamente) e dell'insulinemia (-12 e -7%, rispettivamente)<sup>13 14</sup>. In uno studio pilota ha dimostrato di ridurre l'AUC (area sotto la curva) post-prandiale del glucosio del 14,5% (da  $1.145 \pm 178$  a  $979 \pm 143$ ;  $p = 0,02$ ), e la iAUC del 28,1% (da  $351 \pm 64$  a  $252 \pm 66$ ;  $p = 0,02$ ) in soggetti asiatici sani e con T2D.

## Nutraceutici e diabete tipo 2: l'importanza dell'*engagement* nella comunicazione medico-paziente

Il ricorso alla supplementazione con nutraceutici in pazienti con DMT2 varia ampiamente in letteratura<sup>15</sup>. L'elevata percentuale di utilizzo, in aggiunta a terapie farmacologiche, conferma tuttavia che i pazienti non considerano i nutraceutici come una sostituzione della medicina convenzionale, ma piuttosto un'integrazione ad essa.

Un secondo principio fondamentale deriva dal fatto che la maggior parte dei pazienti con DMT2 ricorre ai nutraceutici per alleviare i sintomi legati a condizioni diverse dal diabete stesso e per migliorare lo stato di salute, considerando il benessere e la qualità della vita come più importanti del trattamento del diabete in sé<sup>16</sup>.

Tali osservazioni, derivate da studi epidemiologici, sono molto importanti perché riflettono un'attenzione e una fiducia già molto elevate nei confronti della cosiddetta "medicina alternativa": esse devono essere tuttavia indirizzate dal *care provider*, attraverso una efficace comunicazione, verso un atteggiamento di assunzione consapevole da parte del paziente. In particolare, compito del clinico, forte dell'esperienza dettata dal confrontarsi già con una patologia cronica – quale appunto il DMT2 –, è guidare il paziente verso l'accettazione della supplementazione nutrizionale come parte integrante, e soprattutto continuativa, del suo percorso educativo-terapeutico, piuttosto che come breve esperienza *una tantum*. In tale contesto, spiegare esaurientemente al paziente i benefici che deriveranno da questa scelta terapeutica determinerà una miglior aderenza nel tempo al trattamento stesso.

Infatti, come confermato da studi di psicologia clinica, solo una corretta comunicazione fra medico e paziente si traduce in un *engagement* efficace di quest'ultimo nel "patto di cura"<sup>17</sup>, il cui fine ultimo – oltre al trattamento della condizione patologica di base – è anche il netto cambiamento verso uno stile di vita più sano.

## Conclusioni

Nel panorama della crescente "epidemia diabetica", l'impiego dei nutraceutici dovrebbe essere fortemente considerato per

fronteggiare due condizioni cliniche, sulle quali attualmente grava una certa inerzia terapeutica.

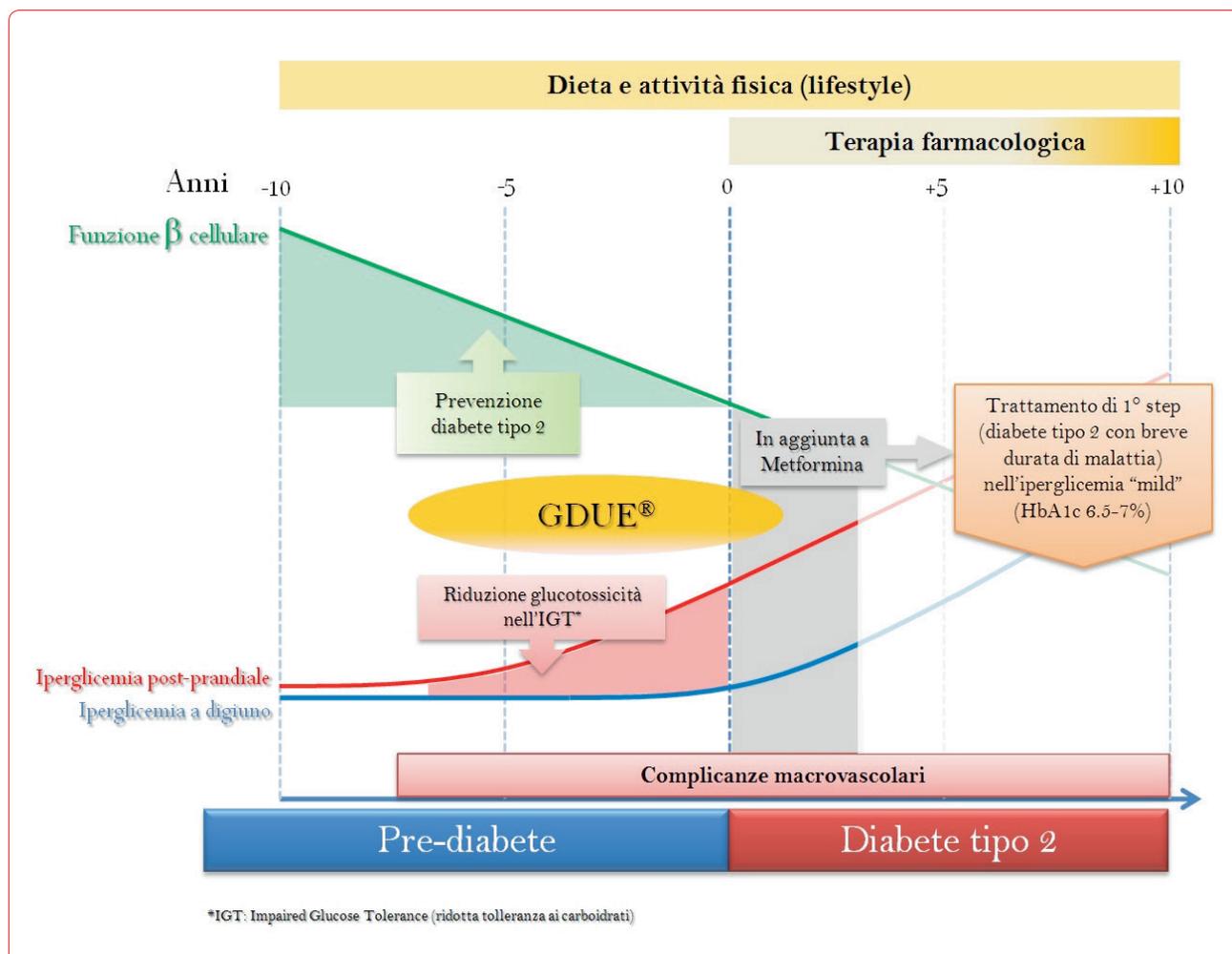
In primo luogo, il trattamento dell'iperglicemia postprandiale *mild* in soggetti pre-diabetici costituisce un importante obiettivo clinico, che mira a una doppia prevenzione primaria in questi soggetti, ovvero la riduzione del rischio cardiovascolare e dello sviluppo di DMT2 futuro.

A tal fine, il ricorso a integratori nutraceutici risulta una opzione prioritaria, insieme all'intervento sullo stile di vita, considerata la non indicazione a terapie farmacologiche in questa fase.

In secondo luogo, i pazienti affetti da DMT2 spesso non raggiungono una titolazione adeguata di metformina, in gran parte a causa dei frequenti effetti collaterali, mantenendo un controllo glicemico discreto ma non ottimale. In questi

pazienti, il ricorso a integratori nutraceutici può ritardare il fallimento primario della terapia con metformina e costituire una valida alternativa al ricorso di un secondo ipoglicemizzante orale, specie quando quest'ultimo non risulta univocamente indicato.

In conclusione, la supplementazione con Gdue® è indicata nell'affiancare le prescrizioni legate allo stile di vita nel soggetto con pre-diabete, per la riduzione del rischio cardiovascolare e dello sviluppo di DMT2 futuro. Può essere inoltre molto utile nel paziente con DMT2 per meglio controllare le variazioni glicemiche postprandiali e prevenire il fallimento della terapia con metformina, o ridurre la necessità di un secondo ipoglicemizzante orale. Infine essa potrebbe rappresentare un'alternativa nei pazienti con intolleranza a metformina (Fig. 2).



**Figura 2.**

Riassunto dei razionali terapeutici di Gdue® negli stadi di pre-diabete (particolarmente di ridotta tolleranza ai carboidrati o IGT) e nel DMT2, in rapporto alla riduzione dell'iperglicemia post-prandiale, della glucotossicità e al possibile ruolo coadiuvante nei pazienti trattati con metformina.

## Bibliografia

- <sup>1</sup> Chilelli NC, Burlina S, Lapolla A. AGEs, rather than hyperglycemia, are responsible for microvascular complications in diabetes: a "glycooxidation-centric" point of view. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2013;23:913-9.
- <sup>2</sup> CDC Diabetes Cost-effectiveness Group. *Cost-effectiveness of intensive glycemic control, intensified hypertension control, and serum cholesterol level reduction for type 2 diabetes*. *JAMA* 2002;287:2542-51.
- <sup>3</sup> Tuomilehto J, Lindström J, Eriksson JG, et al.; Diabetes Prevention Study Group. *Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance*. *N Engl J Med* 2001;344:1343-50.
- <sup>4</sup> Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, et al. *Diabetes Prevention Program Research Group. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin*. *N Engl J Med* 2002;346:393-403.
- <sup>5</sup> Chiasson JL, Josse RG, Gomis R, et al. *STOP-NIDDM Trial Research Group. Acarbose for prevention of type 2 diabetes mellitus: the STOP-NIDDM randomised trial*. *Lancet* 2002;15:2072-7.
- <sup>6</sup> Ferrannini E, Gastaldelli A, Miyazaki Y, et al. *β-Cell function in subjects spanning the range from normal glucose tolerance to overt diabetes: a new analysis*. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:493-500.
- <sup>7</sup> Fysekidis M, Cosson E, Banu I, et al. *Increased glycemic variability and decrease of the postprandial glucose contribution to HbA1c in obese subjects across the glycemic continuum from normal glycemia to first time diagnosed diabetes*. *Metabolism*. 2014;63:1553-61.
- <sup>8</sup> Charpentier G, Riveline JP, Dardari D, et al. *Should postprandial hyperglycaemia in prediabetic and type 2 diabetic patients be treated?* *Drugs* 2006;66:273-86.
- <sup>9</sup> Shichiri M, Kishikawa H, Ohkubo Y, et al. *Long-term results of the Kumamoto Study on optimal diabetes control in type 2 diabetic patients*. *Diabetes Care* 2000;23(Suppl 2):B21-9.
- <sup>10</sup> Chamberlain JJ, Rhinehart AS, Shaefer CF Jr, et al. *Diagnosis and Management of Diabetes: Synopsis of the 2016 American Diabetes Association Standards of Medical Care in Diabetes*. *Ann Intern Med* 2016;164:542-52.
- <sup>11</sup> Singh H, Venkatesan V. *Beta-Cell Management in Type 2 Diabetes: Beneficial Role of Nutraceuticals*. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets* 2016 Jul 27 [Epub ahead of print].
- <sup>12</sup> Gabbia D, Dall'Acqua S, Di Gangi IM, et al. *The Phytocomplex from Fucus vesiculosus and Ascophyllum nodosum Controls Postprandial Plasma Glucose Levels: An In Vitro and In Vivo Study in a Mouse Model of NASH*. *Mar Drugs* 2017;15(2). pii: E41.
- <sup>13</sup> Roy MC, Anguenot R, Fillion C, et al. *Effect of a commercially available algal phlorotannins extract on digestive enzymes and carbohydrate absorption in vivo*. *Food Res Int* 2011;44:3026-9.
- <sup>14</sup> Paradis ME, Couture P, Lamarche B. *A randomised crossover placebo-controlled trial investigating the effect of brown seaweed (Ascophyllum nodosum and Fucus vesiculosus) on postchallenge plasma glucose and insulin levels in men and women*. *Appl Physiol Nutr Metab* 2011;36:913-9.
- <sup>15</sup> Chang H-Y, Wallis M, Tiralongo E. *Use of complementary and alternative medicine among people living with diabetes: literature review*. *J Adv Nurs* 2007;58:307-19.
- <sup>16</sup> Chang HY, Wallis M, Tiralongo E. *Use of Complementary and Alternative Medicine among People with Type 2 Diabetes in Taiwan: A Cross-Sectional Survey*. *Evidence-Based Complement Alternat Med* 2011;2011. pii: 983792.
- <sup>17</sup> Ball L, Davmor R, Leveritt M, et al. *Understanding the nutrition care needs of patients newly diagnosed with type 2 diabetes: a need for open communication and patient-focussed consultations*. *Aust J Prim Health* 2015 Oct 5 [Epub ahead of print].

## caso clinico

# Maggiore efficacia di Dapaglifozin rispetto a Vildagliptin in paziente affetta da DMT2 e sindrome metabolica

Giunge in ambulatorio, nel settembre 2015, per visita diabetologica di controllo, una paziente di 58 anni.

Anamnesi familiare: padre affetto da diabete mellito, ipertensione arteriosa, ipercolesterolemia e cardiopatia ischemica. Madre affetta da diabete mellito e obesità.

Dall'età di 20 anni progressivo incremento ponderale.

All'età di 35 anni diagnosi di obesità, ipertensione arteriosa (in seguito alla seconda e ultima gravidanza).

All'età di 53 anni diagnosi di diabete mellito e dislipidemia mista: prescritti metformina 1000 mg 1 cpr × 2 e fenofibrato 145 mg 1 cpr/die.

All'età di 56 anni, nel dicembre 2013, per progressivo deterioramento del compenso glico-metabolico, si prescriveva vildagliptin 50 mg + metformina 1000 mg (in associazione pre-costituita) 1 cpr × 2. Da segnalare il netto rifiuto, da parte della paziente, a praticare GLP1RA in monosomministrazione s.c. quotidiana.

Durante il primo anno di terapia con associazione vildagliptin + metformina l'HbA<sub>1c</sub> si è mantenuta dal 6,5 al 7,0%.

Negli ultimi nove mesi l'HbA<sub>1c</sub> è progressivamente aumentata: aprile 2015 7,3%; settembre 2015 7,8%.

## Esame obiettivo

H = 163 cm; kg = 88,5; BMI = 33,5 kg/m<sup>2</sup>; circonferenza addominale = 97 cm; pressione arteriosa (PA) = 130/80 mmHg; glicemia basale = 151 mg/dl; glicemia post-prandiale = 186 mg/dl; HbA<sub>1c</sub> = 7,8%; colesterolo totale = 155 mg/dl; trigliceridi = 135 mg/dl; HDL = 58 mg/dl; LDL = 70 mg/dl; creatinina = 0,72 mg/dl; eGFR 93 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> CKD-EPI; AST = 45 UI/L; ALT = 49 UI/L; γGT = 59 UI/L.

Terapia in atto:

- vildagliptin 50 mg + metformina 1000 mg (1 cpr × 2 dopo colazione e cena)
- telmisartan 80 mg + idroclorotiazide 25 mg (1 cpr/mattino)
- lacidipina 6 mg (1 cpr/sera)
- fenofibrato 145 mg (1 cpr/sera)

La paziente ha portato in visione una ecografia addome che evidenziava steatosi epatica, un ecocolordoppler dei vasi epiaortici nella norma (IMT 0,8 mm), fundus e tono oculari nella norma, ECG ed ecocardiogramma nella norma.

I profili glicemici domiciliari denotavano valori basali da 140 a 163 mg/dl e post-prandiali da 168 a 192 mg/dl.

Allo scopo di ottenere un miglioramento del compenso glico-metabolico,

**Francesco Caraffa**

*Dirigente Medico, Struttura Semplice Dipartimentale di Diabetologia e Malattie Metaboliche della ASL TO4, Presidio Ospedaliero Riunito "Cirie", LANZO Torinese*

## Parole chiave

**DMT2**  
**Dapaglifozin**  
**Efficacia**

## Indirizzo per la corrispondenza

FRANCESCO CARAFFA  
fcaraffa@asito4.piemonte.it

si optava per la sostituzione di vildagliptin 50 mg × 2 con dapaglifozin 5 mg × 2, lasciando immutato il dosaggio di metformina. Abbiamo fissato un appuntamento dopo 3 mesi: alla visita la paziente dovrà esibire dosaggio della HbA<sub>1c</sub>, glicemia, indici di funzionalità epatica, renale e microalbuminuria.

## Follow-up

Dopo 3 mesi (marzo 2016) la paziente presentava un decremento ponderale di 2,6 kg. BMI = 32,3 kg/m<sup>2</sup>; circonferenza addominale = 95 (-2 cm); ematochimici: glicemia basale 119 mg/dl; HbA<sub>1c</sub> 7,1%; colesterolo HDL 60 mg/dl; trigliceridi 132 mg/dl; AST 31 UI/L; ALT 46 UI/L; γGT 52 UI/L; eGFR > 90 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> CKD-EPI; normoalbuminuria.

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

Questi i parametri glicemici ed extraglicemici riscontrati ai controlli semestrali:

- settembre 2016: calo ponderale di 2,0 kg; BMI = 31,5; circonferenza addominale = 93,5 cm (-1,5 cm); PA 130/80 mmHg; ematochimici: glicemia basale 104 mg/dl, HbA<sub>1c</sub> 6,8%, colesterolo HDL 62 mg/dl; trigliceridi 130 mg/dl; AST 33 UI/L; ALT 45 UI/L; γGT 49 UI/L; eGFR > 90 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> CKD-EPI; normoalbuminuria;
- marzo 2017: calo ponderale di 1,6 kg; circonferenza addominale = 91,5 cm (-2 cm); BMI = 30,9 kg/m<sup>2</sup>; PA 125/70 mmHg; ematochimici: glicemia basale 96 mg/dl, HbA<sub>1c</sub> 6,4%; colesterolo HDL 62 mg/dl; trigliceridi 128 mg/dl; AST 34 UI/L; ALT 42 UI/L; γGT 46 UI/L; eGFR > 90 ml/min/1,13 m<sup>2</sup> CKD-EPI, normoalbuminuria.

Il passaggio da vildagliptin 50 mg × 2 a dapaglifozin 5 mg × 2 ha prodotto un calo ponderale di kg 6,2, riduzione del BMI di

2,6 kg/m<sup>2</sup>; riduzione della circonferenza addominale di 5,5 cm; riduzione pressione arteriosa sistolica di 5 mmHg e diastolica di 10 mmHg; incremento delle HDL di 4 mg/dl; riduzione dei trigliceridi di 7 mg/dl, riduzione delle AST di 11 UI/L, delle ALT di 7 UI/L ed e delle γGT di 13 UI/L; riduzione della HbA<sub>1c</sub> dell'1,4% e riduzione della glicemia a digiuno di 55 mg/dl. Assenza di infezioni genitali e del tratto urinario.

## Discussione

Dapaglifozin inibisce il cotrasportatore sodio-glucosio SGLT2 localizzato nel tubulo contorto prossimale renale, responsabile di circa il 90% del riassorbimento del glucosio.

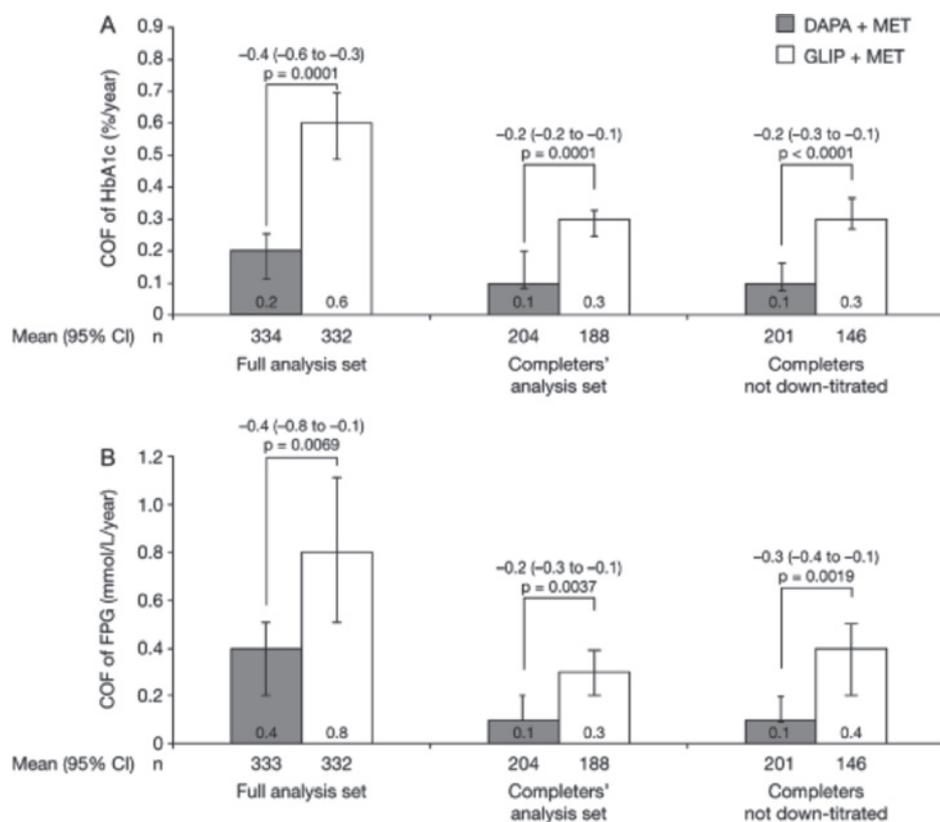
Nei soggetti diabetici il riassorbimento del glucosio, a livello renale, risulta esaltato per cui l'induzione di glicosuria porta alla normalizzazione della glicemia con conseguente riduzione della glucotossicità, dell'insulino-resistenza e della produzione epatica di glucosio e miglioramento della funzione beta-cellulare (il gruppo del professor Ralph De Fronzo ha dimostrato un miglioramento della funzione β-cellulare dopo sole 2 settimane di trattamento con dapaglifozin).

Numerosi studi di fase III hanno valutato sia l'efficacia che la sicurezza di dapaglifozin in una vasta gamma di pazienti con DMT2, in monoterapia o in associazione a metformina, sulfoniluree, pioglitazone, metformina e sulfoniluree, metformina e sitagliptin e a insulina (con o senza ipo-orali). In questi studi la riduzione dell'HbA<sub>1c</sub> è risultata fino a -0,96%, la riduzione del peso fino a -3,2 kg, la riduzione della PAS (pressione arteriosa sistolica) fino a 3,7 mmHg. Inoltre, rispetto al braccio di confronto attivo con gliptide, le riduzioni di HbA<sub>1c</sub>, peso e PAS si sono mantenute fino a 4 anni (208 settimane).

Dapaglifozin, oltre a ridurre peso corporeo e pressione arteriosa

**Tabella I.** Parametri clinico-metabolici al baseline e dopo 15 mesi di trattamento con dapaglifozin.

Parametri clinico metabolici	Baseline	Dopo 15 mesi	Risultati
HbA <sub>1c</sub>	7,8%	6,4%	-1,4%
Glicemia basale mg/dl	151	96	-55
kg	88,5	82,3	-6,2
BMI kg/m <sup>2</sup>	33,5	30,9	-2,6
Circonferenza addominale cm	97	91,5	-5,5
Pressione arteriosa sistolica mmHg	130	125	-5
Pressione arteriosa diastolica mmHg	80	70	-10
HDL colesterolo mg/dl	58	62	+4
Trigliceridi mg/dl	135	128	-7
AST UI/L	45	34	-11
ALT UI/L	49	42	-7
γGT	59	46	-13



CI: intervallo di confidenza; COF: coefficiente di fallimento; DAPA: dapaglifozin; GLIP: glipizide, MET: metformina.

**Figura 1.**  
Coefficiente di fallimento di (A) HbA<sub>1c</sub> e (B) glicemia basale.

sistolica, si è dimostrato capace di ridurre l'uricemia, i trigliceridi e di aumentare le HDL: tali benefici effetti sul rischio cardiovascolare (CV) globale nei pazienti con DMT2 potranno essere dimostrati, sia in prevenzione primaria che secondaria, dallo studio DECLARE-TIMI 58, che sarà pubblicato nel 2019.

Un altro SGLT2 inibitore, empaglifozin, nello studio EPA-REG OUTCOME del 2015, ha dimostrato, in pazienti con DMT2 e progressi eventi CV, rispetto al placebo, una riduzione del 14% dei 3 point-MACE, una riduzione delle ospedalizzazioni per scompenso cardiaco del 35%, ma soprattutto una riduzione della mortalità CV del 38% e della mortalità per tutte le cause del 32%.

Il 19 marzo 2017, a Washington, durante il meeting annuale dell'*American College of Cardiology*, sono stati presentati i dati preliminari dello studio CVD REAL di prossima pubblicazione. Sono stati analizzati oltre 300.000 pazienti con DMT2 afferenti ai registri di 6 paesi (5 nazioni europee e gli USA), l'87% dei

quali non aveva una storia di malattia CV: in quelli trattati con SGLT2 inibitori si è dimostrata una riduzione delle ospedalizzazioni per scompenso cardiaco del 39% ed una riduzione della mortalità per tutte le cause del 51%, rispetto a quelli trattati con le altre classi di ipoglicemizzanti.

Lo studio CVD REAL può contribuire a comprendere al meglio gli effetti positivi degli SGLT2 inibitori sugli outcome CV.

### Bibliografia di riferimento

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 Obes Metab 2015;17:581-90.

Wilding JP, Woo V, Soler NG, 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.