



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

Volume **quindici** Numero **uno** Marzo **duemilaquindici**  
**La città più australe del mondo è...**



Scopri-la su [www.diabete-rivistamedia.it](http://www.diabete-rivistamedia.it)  
**Aggiornamento e Formazione in Diabetologia e Malattie Metaboliche**



**Direttori Scientifici**

*Carlo Bruno Giorda, Gerardo Medea*

**Comitato di Redazione**

*Umberto Alecci, Nicoletta Musacchio, Marco Passamonti, Gaudenzio Stagno*

**Presidente AMD**

*Antonio Ceriello*

**Presidente SIMG**

*Claudio Cricelli*

**Direttore Responsabile**

Patrizia Alma Pacini

**Edizione**

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

**Marketing Dept Pacini Editore Medicina**

**Andrea Tognelli**

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

**Fabio Poponcini**

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

**Manuela Mori**

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

**Redazione**

**Lucia Castelli**

Tel. 050 3130224 • lcastelli@pacinieditore.it

**Grafica e impaginazione**

**Massimo Arcidiacono**

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

**Stampa**

Industrie Grafiche Pacini • Pisa

© Copyright by Pacini Editore SpA • Pisa



Finito di stampare presso le Industrie Grafiche della Pacini Editore S.p.A. - Marzo 2015.  
Rivista stampata su carta TCF (Total Chlorine Free) e verniciata idro.  
L'editore resta a disposizione degli aventi diritto con i quali non è stato possibile comunicare e per le eventuali omissioni.

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

**Editoriale**

Diabetologia misurata (più equa, più sobria, più giusta ... più slow)  
*M.F. Mulas* ..... 1

**Sezione di formazione per l'autovalutazione**

**Aggiornamento**

Iperuricemia asintomatica. I nuovi indirizzi: cosa sapere per ben agire in Medicina Generale  
*M. Passamonti* ..... 5

**Governo clinico**

Medicina d'iniziativa e informatizzazione. Due aspetti essenziali della Best Practice nello screening del diabete mellito tipo 2. Lo studio S.D.P. (Screening Diabete Palermo)  
*T. Iraci* ..... 10

**Pratica professionale**

Gli standard di cura quarto step: acarbose e insulina basale  
*I. Paolini* ..... 17

**Caso clinico**

Quando l'amore ti fa pensare al diabete  
*C. Artale* ..... 23

**Report congressi e convegni**

Report 31° Congresso Nazionale SIMG, Firenze 27-29 novembre 2014  
*G. Medea* ..... 27

**Una pagina per il paziente**

Uricemia e nutrizione  
*M. Sudano, F. Gregorio* ..... 29

**Tutto diabete**

L'importanza della flessibilità terapeutica per migliorare aderenza alla terapia nel diabete tipo 2  
*B. Carabba* ..... 32

Rapido effetto di riduzione ponderale e normalizzazione dei valori glicemici con exenatide LAR in paziente diabetica obesa in precedente terapia insulinica intensiva  
*A. Carboni* ..... 34

Caso clinico: un diabete insolito  
*G. Saccà* ..... 35

Migliore efficacia del trattamento con exenatide LAR verso insulina basal plus in una paziente normopeso con lunga durata di diabete mellito tipo 2  
*M. Modugno* ..... 37

Gli SGLT-2 inibitori, una nuova strategia terapeutica nel trattamento del diabete tipo 2: focus su dapagliflozin  
*P. Ponzani* ..... 39

**Notizie dal mondo dei device**

Valenza clinica delle norme ISO per i device per l'autocontrollo glicemico  
*A. Ceriello* ..... 46

**Notizie dal mondo del farmaco**

Prevenzione cardiovascolare primaria con ASA nel paziente diabetico  
*G. Derosa, P. Maffioli* ..... 50

**Focus**

**Tecniche di iniezione**

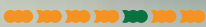
Una corretta tecnica di iniezione è fondamentale per migliorare il controllo glicemico ed evitare l'insorgere di complicanze in corrispondenza dei siti di iniezione  
*K. Strauss* ..... 56

**Sezione di autovalutazione**

Risposte ai precedenti questionari anno 2014, volume 14, numero 4 ..... 60

Once-weekly

# Un salto in avanti.

La prima e unica terapia ipoglicemizzante monosettimanale <sup>1,2</sup>BYDUREON offre un controllo glicemico costante <sup>1</sup>Once-weekly **BYDUREON<sup>®</sup>**exenatide 2 mg polvere e solvente per  
sospensione iniettabile a rilascio prolungato





## E se avessi uno strumento differente per gestire la terapia insulinica?

**MyStar Extra®** tutte le informazioni necessarie per una gestione corretta della terapia insulinica

- ✧ Stima dell'emoglobina glicata
- ✧ Frecche trend della glicemia a digiuno
- ✧ Media a 3 giorni delle glicemie a digiuno

Misuratore della glicemia

Le misurazioni devono essere eseguite nell'ambito del controllo medico.  
MyStar Extra® è un dispositivo medico-diagnostico in vitro CE.  
Leggere attentamente le avvertenze e le istruzioni per l'uso.  
Autorizzazione Ministeriale ottenuta il 04/11/2013.

**MyStar  
Extra®**

**MyStar®**







lo posso

essere certo che  
l'impegno di Mylan per  
la qualità è costante

lo posso...

## perché

Mylan sottopone ogni fase produttiva dei propri farmaci a **rigorosi controlli di qualità**, dal principio attivo e gli eccipienti utilizzati, fino al prodotto finito e all'imballaggio, indipendentemente dal sito di produzione.

In Italia, **Mylan** è la prima e **unica** realtà commerciale ad aver ottenuto nel gennaio 2013 da AIFA l'**autorizzazione GMP** (Good Manufacturing Practices) come sito di rilascio lotti sul mercato. Un'importante garanzia di qualità riconosciuta dall'autorità competente.

Visitate: [Mylan.it](http://Mylan.it)

Eamon

Dirigente Mylan

La nostra  
Mylan è  
la vostra  
Mylan.

 Mylan

Seeing  
is believing

# Victoza® è oggi approvato per l'uso in pazienti con insufficienza renale di grado moderato<sup>1</sup>

Il 40% dei pazienti con DMT2 ha una compromissione della funzionalità renale<sup>2</sup>

## VITTORIO

HbA<sub>1c</sub>: 7.8%

Peso: 89 kg

eGFR: 52 mL/min/1.42 m<sup>2</sup>



**CON  
VICTOZA®  
HAI OGGI  
UNA COSA IN MENO  
DI CUI  
PREOCCUPARTI  
PER I  
PAZIENTI  
COME  
VITTORIO**

Collegati al sito [www.novonordiskpro.it](http://www.novonordiskpro.it) per visionare il nuovo video tutorial della penna Victoza®<sup>1</sup> ed i nuovi video "la parola ai pazienti"

Bibliografia: 1. Victoza® riassunto delle caratteristiche del prodotto. 2. Bailey CJ, Day C. Diabetes therapies in renal impairment. Br J Diabetes Vascular Dis. 2012;12:167-171.

Victoza® è un marchio registrato di proprietà della Novo Nordisk A/S Danimarca. Classe A, prezzo al pubblico € 146,06 (IVA inclusa).



# Accu-Chek Connect. Connessi all'innovazione.



Destinato esclusivamente ai Professionisti Sanitari

Accu-Chek Connect è un **nuovo sistema per la gestione del diabete**. Misuratore di glicemia, app per smartphone e portale online, **connessi tra loro in tempo reale** tramite wireless e cloud.

- **Misuratore di glicemia Accu-Chek Aviva Connect**, con invio automatico dei dati all'app e al portale online. Accuratezza garantita della striscia Aviva.
- **App per smartphone Accu-Chek Connect**, visualizzazione dei dati glicemici attraverso grafici di facile interpretazione. Consiglio bolo automatizzato, il cui utilizzo permette di migliorare il controllo glicemico e la soddisfazione al trattamento senza aumentare il rischio di ipoglicemia severa<sup>1</sup>. Possibilità di aggiungere immagini dei cibi ai risultati ottenuti per aiutare a scoprire eventuali errori nella conta dei carboidrati. Invio automatico dei risultati glicemici tramite sms a un familiare o alla persona indicata.
- **Portale online** ([www.accu-chekconnect.com](http://www.accu-chekconnect.com)), accesso in tempo reale ai dati dei pazienti, senza installazione, per avere, attraverso la gestione informatizzata, un valido sostegno all'analisi e all'interpretazione dei numerosi dati e pattern dell'SMBG<sup>2</sup>.

Numero Verde  
**800-822189**

Numero Verde per ricevere assistenza tecnica sull'utilizzo dei prodotti della linea Accu-Chek e per richiedere la sostituzione gratuita degli strumenti in garanzia.

1. Ziegler R, Cavan DA, Cranston I, et al. Use of an Insulin Bolus Advisor Improves Glycemic Control in Multiple Daily Insulin Injection (MDI) Therapy Patients with Suboptimal Glycemic Control: Primi risultati dello studio clinico ABACUS. Diabetes Care.2013;36:3613-3.  
2. Weissmann J, Mueller A, Pralle K, et al. Improving Process Quality and Medical Outcome of Diabetes Treatment with Information Management: The Physicians' Perspective. Risultati dello studio osservazionale multicentrico VISION. Documento presentato alla quinta edizione dell'International Conference on Advanced Technologies & Treatments for Diabetes, Barcellona, Spagna, 8-11 febbraio 2012.





# CARDIOASPIRIN<sup>®</sup> 100mg

La prevenzione di oggi. La protezione di domani.

# 100 mg

unica dose indicata anche  
in prevenzione primaria<sup>(1)</sup>

unica dose indicata dall'OMS<sup>(2)</sup>

è la dose utilizzata nei più recenti trials<sup>(3,4,5)</sup>



**30 compresse  
gastroresistenti  
Classe A**



## CARDIOASPIRIN<sup>®</sup> 100mg

Scoperta da Bayer - Utilizzata da milioni di pazienti



# Bayer

#### Bibliografia

- 1) RCP di prodotto - 2) WHO Essential. Medicines 2011, 17th Edition - Marzo 2011 - 3) Becattini C, New Engl J. Med. 2012 May 24;366(21):1959-67
- 4) Brighton TA, New Engl J. Med. 2012 Nov 22;367(21):1979-87 - 5) Ikeda Y, JAMA 2014 Dec 17; 312(23):2510-20

**Direttore scientifico: Antonio Ceriello**

● **La Terapia Insulinica: Problematiche irrisolte, personalizzazione e prospettive future.**

*Gian Paolo Fadini, Carlo Bruno Giorda, Edoardo Mannucci, Giorgio Sesti (2014)*

● **L'innovazione nel trattamento delle dislipidemie**

*Carlo B. Giorda (2013)*

● **Novità in tema di chetonemia, chetoacidosi e autocontrollo glicemico**

*Riccardo Candido, Antonio Ceriello, Carlo B. Giorda, Carla Origlia (2012)*

● **Nuove tecnologie nella cura del diabete. Recenti sviluppi e prospettive**

*Paolo Di Bartolo, Sandro Gentile, Giorgio Grassi, Dario Iafusco, Alberto Maran (2010)*

● **Le incretine: dalla fisiopatologia all'utilizzo terapeutico**

*Carlo B. Giorda, Marta Letizia Hribal, Edoardo Mannucci, Carla Origlia, Salvatore Piro, Francesco Purrello, Giorgio Sesti (2008)*

● **Una visione unitaria dei fattori di rischio, dalla resistenza insulinica al rischio globale**

*Lorenzo Arnaboldi, Roberta Assaloni, Alberto Corsini, Carlo B. Giorda, Gerardo Medea, Carla Origlia, Umberto Valentini, Giacomo Zoppini (2007)*

● **Alimentazione e terapia dietetica nel sovrappeso e nel diabete di tipo 2 in trattamento con insulina**

*Dolores Marzano, Carla Origlia, Tecla Marchese, Antonino Cimino (2007)*

● **Alimentazione e terapia dietetica nel sovrappeso e nel diabete di tipo 2 non trattato con insulina**

*Carlo B. Gorda, Dolores Marzano, Tecla Marchese (2007)*

● **Alimentazione e terapia dietetica nel diabete giovanile e in gravidanza**

*Dario Iafusco, Dolores Marzano (2007)*



# MYLAN, più vicina al paziente con un packaging innovativo.

Per agevolare un'ottimale compliance del paziente alla terapia - problema imputabile anche ad una errata interpretazione delle indicazioni riportate sulla confezione del medicinale - Mylan, una delle principali aziende al mondo produttrici di farmaci equivalenti, ha rivoluzionato il proprio packaging introducendo un **sistema grafico unico ed innovativo, basato su pittogrammi di semplice ed immediata comprensione.**

Due sono i **pittogrammi** presenti sul fronte per identificare la **forma farmaceutica** e la **via di somministrazione**, al fine di cercare di ridurre potenziali errori quali l'uso di prodotti otologici come colliri o l'ingestione di farmaci destinati ad uso topico.



Una tabella, posizionata sul retro della confezione, svolge la duplice funzione di supporto per l'aderenza alla terapia e di schema per la gestione delle modalità e dei tempi di assunzione. In essa, vengono infatti riportate le **indicazioni per la somministrazione** del farmaco in **relazione ai pasti**: il paziente o il farmacista può trascrivervi posologia, tempi di somministrazione e durata della terapia prescritta dal medico. Un ulteriore gruppo di pittogrammi, fornisce indicazioni sulle **modalità di conservazione del farmaco.**



Questo innovativo percorso di comunicazione è iniziato qualche anno fa con l'introduzione di confezioni a codice colore differenziato in funzione del dosaggio farmaceutico.

Avendo già ottenuto la relativa autorizzazione da parte di AIFA (Agenzia Italiana del Farmaco)\*, Mylan intende rafforzare questa strategia con l'introduzione dei pittogrammi su numerose specialità medicinali confidando di estendere il progetto all'intera gamma di prodotti.

Grazie alla continua ricerca di standard di eccellenza attraverso l'intero processo di produzione dei propri farmaci, Mylan vuole posizionarsi come **azienda che promuove l'innovazione e la comunicazione al paziente, per rendere sempre più sicuro ed agevole l'approccio alla cura.**

\*Autorizzazione per modifica degli astucci con inserimento dei pittogrammi.



[www.mylan.it](http://www.mylan.it)

 **Mylan**  
Seeing  
is believing



# Sindrome da insulino-resistenza?

{  
tocotrienoli  
+  
acido clorogenico  
+  
berberina  
}

↓ LDL  
= ↓ TRIGLICERIDI  
↓ GLICEMIA

=  
TRIXY

## La singergia efficace per un metabolismo in equilibrio



**TRIXY**, grazie all'azione combinata di tre principi attivi naturali, è efficace sull'insulino-resistenza, il meccanismo alla base della sindrome metabolica.

Rivista

# MEDIA

*nuove opportunità*

## MEDIA ... *sempre più multimediale*



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



iscrittivi al nostro canale youtube Pacini Editore Medicina

## MEDIA ... *sempre più social*



Diventa fan della pagina Facebook Rivista MEDIA [www.facebook.com/rivistamedia](http://www.facebook.com/rivistamedia)

Quiz di Copertina: scopri la città su [www.diabete-rivistamedia.it](http://www.diabete-rivistamedia.it)



## MEDIA ... *sempre più completa*



visita il sito dedicato [www.diabete-rivistamedia.it](http://www.diabete-rivistamedia.it)



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

## Diabetologia misurata (più equa, più sobria, più giusta ... più slow)

**Maria Franca Mulas<sup>1</sup>**

*Gruppo a progetto Diabetologia Misurata:*

*Maria Franca Mulas<sup>1</sup>*

*Marina Cossu<sup>2</sup>*

*Regina Dagan<sup>2</sup>*

*Franco Gregorio<sup>2</sup>*

*Luca Monge<sup>2</sup>*

*Sarah Big<sup>3</sup>*

*Antonio Bonaldi<sup>3</sup>*

*Alberto De Michel<sup>3</sup>*

*Marcello Grussu<sup>3</sup>*

*Giuliana La Penna*

*per il CDN<sup>3</sup>*

<sup>1</sup> Coordinatrice Gruppo Diabetologia Misurata; <sup>2</sup> Componenti Gruppo Diabetologia Misurata; <sup>3</sup> Consulenti Gruppo Diabetologia Misurata

Negli ultimi anni in Italia si è realizzato un quadro normativo e si è posta attenzione alle norme di buona pratica clinica nella logica di coniugare la qualità delle cure con l'esponenziale incremento del consumo di risorse e con l'andamento sempre più costoso della tecnologia sanitaria. Il filo conduttore continua a essere la sostenibilità dei modelli concettuali di riferimento con la crisi economica in atto, con i modelli organizzativi tradizionali, con i trend demografici ed epidemiologici di questi decenni. La sostenibilità si può definire come la capacità di soddisfare le esigenze presenti, senza compromettere alle future generazioni di soddisfare le loro; in medicina può essere riferita a una sanità capace di lottare contro la parcellizzazione, gli sprechi, l'inappropriatezza, la demotivazione, il disincanto, il *burn-out*. La garanzia per ottenere un favorevole rapporto costo/efficacia della spesa sanitaria è l'aumento del valore della spesa attraverso il miglioramento della qualità delle cure. È opinione di molti autori che l'aumento delle capacità del sistema sanitario di convertire le risorse in valore, la riduzione degli sprechi e l'aumento dell'efficienza dei servizi faciliti la sostenibilità della sanità pubblica. Nel corso del tempo l'idea della medicina si è evoluta, si è trasformata da attività centrata sul medico, sul paziente e sull'alleanza medico-paziente <sup>1</sup>. Nel corso dei secoli fattori esterni al mondo sanitario hanno modificato politiche, pianificazioni, sistemi informativi e gestione delle conoscenze, formazione, risorse, ricerca, processi, risultati e qualità. È certo che per rendere l'assistenza sostenibile tutti gli attori devono rendere le organizzazioni sanitarie realmente un sistema. La Conferenza Stato-Regioni <sup>2</sup>, nell'intesa sul nuovo Patto per la Salute <sup>3</sup> per gli anni 2014-2016, sottoscritto nella seduta del 10 luglio 2014, afferma una serie di riferimenti strategici d'indirizzo che vale la pena richiamare. Si riafferma la necessità di un deciso potenziamento della governance della sanità nel primario scopo di assicurare equità, universalità e uniforme e appropriata fruibilità dei LEA. Il Patto considera la salute un valore economico e sociale piuttosto che un fardello per i conti dell'amministrazione pubblica. Ne consegue l'affermazione che il sistema sanitario è un'entità di sviluppo che deve interagire e integrarsi con gli altri soggetti del sistema di governo dei territori e con le altre amministrazioni. Per affrontare questo non rinviabile impegno il mondo della diabetologia dovrà sviluppare certamente il sapere e le prassi tecnico-scientifiche, ma soprattutto quelle della *clinical governance*. AMD e tutti i diabetologi a livello nazionale o locale hanno il dovere di offrire proposte e attuare comportamenti che rendano sostenibile il modello teorico del *Chronic Care*. In questo solco, che anche AMD con il lavoro di questi anni ha contribuito a tracciare, si sviluppa il progetto NICE ([http://www.aemmedi.it/pages/informazioni/progetto\\_nice\\_amd/](http://www.aemmedi.it/pages/informazioni/progetto_nice_amd/)). L'acronimo NICE nasce durante una riunione alla quale hanno partecipato tra gli altri, i diversi coordinatori dei gruppi "Outpatient", "Inpatient", "Appropriatezza, terapia personalizzata", "Comunicazione", "Clinical Governance". In seguito sono stati definiti la strategia e gli obiettivi che avrebbero legato i diversi gruppi. I coordinatori dei gruppi si sono accordati per descrivere proposte tecniche e organizzative competenti, trasparenti, fondate su dati, relativamente al setting di cura ambulatoriale e di ricovero ospedaliero, alla pratica del monitoraggio domiciliare della glicemia, alla terapia. Nel corso della discussione è nato il bisogno di avere un gruppo di lavoro che agisse in modo trasversale nei gruppi NICE. L'idea è di condividere la corrispondenza delle soluzioni da loro proposte con le caratteristiche della medicina slow, che è rispettosa, sobria e giusta, mantenendo sempre un indirizzo generale di misurabilità e sostenibilità. In particolare l'intendimento del Gruppo che si è chiamato "Diabetologia Misurata" è lo sviluppo di un'assistenza diabetologica sostenibile con proposte organizzative

**CORRISPONDENZA**

MARIA FRANCA MULAS

mfranca.mulas@gmail.com



e tecniche competenti, responsabili, trasparenti fondate sui dati, pertanto misurabili, ma nel contempo anche misurate. In un tempo storico di sempre maggior contingentazione delle risorse disponibili il professionista ha l'obbligo di ripensare all'appropriatezza di tutte le sue pratiche cliniche. Il crescente peso assistenziale del diabete, l'offerta di sempre nuovi e più costosi farmaci e device rende questa revisione non più prorogabile. Abbiamo così pensato di proporre pratiche certamente "discutibili" per stimolare una discussione all'interno della diabetologia. In quest'ottica il gruppo "Diabetologia misurata" ([http://www.aemmedi.it/pages/informazioni/diabetologia\\_misurata/](http://www.aemmedi.it/pages/informazioni/diabetologia_misurata/)) ha sostenuto l'adesione di AMD al movimento scientifico "Slow Medicine, fare di più non significa fare meglio" proposto dalla società italiana di *Slow Medicine* <http://www.slowmedicine.it/fare-di-piu-non-significa-fare-meglio/la-storia-di-choosing-wisely.html>, in cui stanno confluendo molte società scientifiche italiane, che ispirandosi al progetto *Choosing Wisely* (<http://www.choosingwisely.org/>), prevede che l'identificazione di cinque pratiche ad alto rischio di in appropriatezza. La prospettiva che il gruppo si è data è descritta dagli obiettivi specifici di questo gruppo AMD sono a) riportare i prodotti del gruppo NICE (modelli formativi e assistenziali, progetti, documenti, ricerca clinica, sperimentazione sul campo, ecc.) nella cornice dei requisiti della sostenibilità; b) far acquisire, e applicare, ai diabetologi gli strumenti per allineare le prassi alla dimensione della sostenibilità; c) fornire ai diabetologi una competenza argomentativa per affrontare il tema di un'organizzazione diabetologica sostenibile con le Direzioni Sanitaria e Generale. L'ambizione è di formare una classe di diabetologi con una "competence in sostenibilità delle organizzazioni sanitarie". In altri termini, il gruppo dovrà essere di supporto culturale, perché il diabetologo impari a lavorare sempre in un'ottica di sistema, secondo logiche di responsabilità, ruolo, competenza, prassi operative, con dinamiche di alleanza e utilizzo dei dati per la valutazione della sostenibilità dei processi. In questa ottica è stato elaborato un documento che contiene le prime 5 pratiche diabetologiche ad alto rischio di in appropriatezza. I diabetologi del gruppo insieme ai loro consulenti, tra cui Antonio Bonaldi, presidente di *Slow Medicine*, e in collaborazione con i gruppi AMD "Outpatient" e "Inpatient" hanno condiviso in un forum comune cinque o più aree di maggiore in appropriatezza, sostenute dalla letteratura di riferimento, secondo il format "Slow Medicine". Sono state descritte in totale quindici pratiche cliniche che sono state valutate con il metodo della "scelta pesata". In questo modo è stata costruita una graduatoria che ha permesso di identificare le cinque a maggior rischio. Queste pratiche sono espresse in un linguaggio medico; la seconda parte del lavoro prevede un confronto con le associazioni dei pazienti diabetici per una "traduzione" del testo in un linguaggio più laico del testo, e una guida per i pazienti che faciliti la comprensione dei motivi per cui una pratica è stata giudicata in appropriatezza. Non è casuale che un rappresentante dei pazienti, faccia stabilmente parte di Diabetologia Misurata. È il primo passo. Siamo consapevoli che ci saranno discussioni sulle scelte operate, per questo invitiamo i diabetologi a proporre le loro pratiche ad alto rischio d'in appropriatezza, che, se corredate da un'adeguata bibliografia, saranno esamina-

## Le "prime" 5 pratiche inappropriate in diabetologia

**Sviluppo: ricercare contributi per bruciare l'inappropriatezza in diabetologia**

### COMPOSIZIONE DEL GRUPPO

**Coordinatrice:**  
Maria Franca Mulas

**Componenti:**  
Marina Cossu, Regina Dagini,  
Franco Gregorio, Luca Monge

**Consulenti:**  
Sarah Bigi, Antonio Bonaldi,  
Alberto De Micheli, Marcello Grusso,  
Giuliana La Penna (per il CDN)

Con la collaborazione di:  
Concetta Suraci, Gruppo Inpatient,  
e Mauro Ragonese, Gruppo Outpatient



te con gli stessi criteri adottati nella prima fase di lavoro. ([http://www.aemmedi.it/pages/informazioni/diabetologia\\_misurata/](http://www.aemmedi.it/pages/informazioni/diabetologia_misurata/)). Questo lavoro conferma l'attenzione di AMD per promuovere la massima attenzione a una pratica clinica più appropriata e a definire un profilo più moderno del diabetologo, che prevede la capacità di progettare, realizzare, valutare e proporre alle direzioni aziendali non solo l'efficacia clinica, ma anche l'efficienza di un



## Fare di più non significa fare meglio

Le cinque pratiche a rischio d'inappropriatezza di cui medici e pazienti dovrebbero parlare

Associazione Medici Diabetologi

<b>1</b>	<p><b>Non utilizzare la terapia insulinica “al bisogno” (sliding scale) per il trattamento dell’iperglicemia nel paziente ricoverato in ospedale.</b></p> <p>L'uso di somministrare la terapia insulinica “al bisogno” (sliding scale), cioè iniettare insulina a intervalli fissi (ogni 4-6 ore) solo se la glicemia supera una soglia prefissata, è tuttora diffuso anche nel nostro paese, ma è da considerarsi un metodo inadeguato e inefficace. Questo approccio, infatti, oltre a non affrontare il problema dell’insulinizzazione basale, non previene l’iperglicemia intervenendo solamente dopo il suo verificarsi e comporta un rischio di ipoglicemia successiva. La somministrazione della terapia insulinica al bisogno favorisce l’inerzia terapeutica e comporta il rilevante rischio determinato da una mancata programmazione terapeutica.</p>
<b>2</b>	<p><b>Non prescrivere di routine l’auto misurazione domiciliare quotidiana della glicemia nelle persone con diabete tipo 2 in trattamento con farmaci che non causano ipoglicemia.</b></p> <p>Nei pazienti con diabete tipo 2 in trattamento con farmaci che non causano ipoglicemia, una volta che l’obiettivo glicemico è raggiunto e i risultati di autocontrollo diventano abbastanza prevedibili, il monitoraggio quotidiano delle glicemie non aggiunge informazioni per mantenere il controllo glicemico, e, a volte può generare ansia. A questa condizione vi sono molte eccezioni, come, ad esempio, l’uso a scopo educativo, le malattie acute intercorrenti, il peggioramento del compenso glicemico, l’inserimento in terapia di farmaci iperglicemizzanti, dove l’autocontrollo è spesso transitoriamente indispensabile per raggiungere gli obiettivi prefissati.</p>
<b>3</b>	<p><b>Non fare lo screening indiscriminato delle complicanze croniche del diabetico con modalità e tempi diversi da quelli indicati dalle linee guida nazionali.</b></p> <p><b>RETINOPATIA DIABETICA</b> In assenza di retinopatia diabetica non ripetere l’esame del Fundus Oculi successivo alla diagnosi (il primo Fundus Oculi ha una temporizzazione diversificata per il Diabete tipo 1 e il Diabete tipo 2) più spesso di una volta ogni 2 anni. Se la retinopatia è in progressione, l’esame dovrà essere eseguito più frequentemente.</p> <p><b>POLINEUROPATIA DIABETICA</b> Non eseguire un esame elettrofisiologico per lo screening della polineuropatia diabetica.</p> <p><b>ARTERIOPATIA PERIFERICA</b> Non eseguire un esame ecodoppler per lo screening dell’arteriopia periferica</p>
<b>4</b>	<p><b>Non trattare in modo indiscriminato i pazienti diabetici con farmaci antiaggreganti piastrinici.</b></p> <p>La terapia antiaggregante con acido acetilsalicilico (75-160 mg/die) è indicata nei pazienti diabetici con precedente evento cardiovascolare, cerebrovascolare o con arteriopia ostruttiva cronica e, in prevenzione primaria, solo nei pazienti diabetici con alto rischio cardiovascolare. La terapia antiaggregante con acido acetilsalicilico non è raccomandata nei diabetici a rischio cardiovascolare basso/moderato.</p>
<b>5</b>	<p><b>Non eseguire nei pazienti con diabete il dosaggio routinario di C-peptide ematico.</b></p> <p>Non è necessario il dosaggio di C-peptide ematico nella formulazione della diagnosi di diabete tipo 1 e tipo 2. La misurazione della risposta del C-peptide al glucagone o al pasto misto può aiutare nei rari casi in cui sia difficile differenziare la diagnosi tra diabete di tipo 1 e tipo 2. Tuttavia, anche in questa situazione clinica la risposta alla terapia farmacologica fornisce utili informazioni e la determinazione del C-peptide non è clinicamente necessaria. In rari casi, può essere utile misurare la concentrazione di C-peptide per fenotipizzare meglio il paziente con diabete e può essere utile, nel diabete di tipo 1 per l’inquadramento prognostico delle complicanze. La determinazione del C-peptide è essenziale nella valutazione di una possibile ipoglicemia auto procurata dovuta ad assunzione d’insulina non a scopi terapeutici.</p>

**Attenzione:** le informazioni sopra riportate non sostituiscono la valutazione e il giudizio del medico. Per ogni quesito relativo alle pratiche sopra individuate, con riferimento alla propria specifica situazione clinica è necessario rivolgersi al medico curante.

Gennaio 2015

modello organizzativo multidisciplinare in cui lo specialista sia corresponsabilizzato nella riduzione dei costi. L’eco mediatico <sup>4 5</sup> davvero sorprendente che ha avuto la pubblicazione delle cinque pratiche, di là del merito per cui, come detto, apriremo la discussione, deve far riflettere tutti i diabetologi, perché il cammino verso un’assistenza sanitaria sempre più appropriata e misurabile è irreversibile, pena la minaccia alla sostenibilità. Ci sarà sempre

più spesso chiesto il “conto”, la consuntivazione sia economica, sia clinica del nostro agire. Sarà sempre più forte la pressione con cui il sistema agirà sugli operatori sanitari. A questo fattore di cambiamento, potente nella sua coerenza, in un sistema sanitario sotto pressione per l’invecchiamento della popolazione e la contemporanea necessità di garantire cure e assistenza, per una diabetologia efficace, efficiente e sostenibile”aggiungeremo pub-

## Come si è giunti alla creazione della lista

L'Associazione Medici Diabetologi - AMD ha promosso il progetto NICE perché la diabetologia italiana lavori secondo modelli clinici di appropriatezza e sostenibilità. Il gruppo a progetto di "Diabetologia Misurata" ha avuto il mandato dal Consiglio Direttivo di elaborare proposte tecniche e organizzative competenti, trasparenti, fondate su dati per promuovere una diabetologia sostenibile. In una prima fase del lavoro, aderendo alla campagna "Choosing Wisely", con la collaborazione di Slow Medicine abbiamo identificato 5 pratiche inappropriate secondo il seguente percorso:

1. ogni componente del gruppo "Diabetologia Misurata" con la collaborazione dei coordinatori del gruppo in e outpatient ha identificato 4-5 pratiche;
2. sono state raccolte 15 proposte di pratiche inappropriate, 2 delle quali escluse in quanto simili;
3. con il metodo della scelta pesata ogni componente ha attribuito a ciascuna pratica un punteggio da 1 a 15 indicandone anche la rilevanza e l'applicabilità clinica;
4. ciascun componente ha utilizzato un format dedicato proposto da Slow Medicine;
5. i contributi sono stati reciprocamente discussi;
6. sono state selezionate le 5 pratiche che hanno ricevuto un maggiore punteggio e sono state proposte al CDN per approvazione e divulgazione a tutta la Società scientifica.

## Principali fonti bibliografiche

<b>1</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Umpierrez GE, Smiley D, Jacobs S, et al. M. Randomized study of basal-bolus insulin therapy in the inpatient management of patients with type 2 diabetes undergoing general surgery (RABBIT 2 surgery). <i>Diabetes Care</i>. 2011;34:256-61</li> <li>2. Umpierrez GE, Smiley D, Zisman A, et al. Randomized study of basal-bolus insulin therapy in the inpatient management of patients with type 2 diabetes (RABBIT 2 trial). <i>Diabetes Care</i>. 2007;30:2181-6</li> <li>3. AMD-SID. Standard italiani per la cura del diabete mellito 2014. <a href="http://www.standarditaliani.it">www.standarditaliani.it</a></li> </ol>
<b>2</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Clar C, Barnard K, Cummins E, Royle P, Waugh N. Self-monitoring of blood glucose in type 2 diabetes: systematic review. <i>Health Technol Assess</i> 2010;14(12).</li> <li>2. Malanda UL, Welschen LMC, Riphagen II, et al. Self-monitoring of blood glucose in patients with type 2 diabetes mellitus who are not using insulin. <i>Cochrane Database of Systematic Reviews</i> 2012, Issue 1. Art. No.: CD005060.</li> <li>3. AMD-SID. Standard italiani per la cura del diabete mellito 2014. <a href="http://www.standarditaliani.it">www.standarditaliani.it</a></li> </ol>
<b>3</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Boulton AJ, Armstrong DG, Albert SF, et al. American Diabetes Association; American Association of Clinical Endocrinologists. Comprehensive foot examination and risk assessment: a report of the task force of the foot care interest group of the American Diabetes Association, with endorsement by the American Association of Clinical Endocrinologists. <i>Diabetes Care</i> 2008;31:1679-1685</li> <li>2. Aspelund T, Thornórisdóttir O, Olafsdóttir E, et al. Individual risk assessment and information technology to optimise screening frequency for diabetic retinopathy. <i>Diabetologia</i> 2011, 54:2525-2532</li> <li>3. AMD-SID. Standard italiani per la cura del diabete mellito 2014. <a href="http://www.standarditaliani.it">www.standarditaliani.it</a></li> </ol>
<b>4</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Belch J, MacCuish A, Campbell I, et al.; Prevention of Progression of Arterial Disease and Diabetes Study Group; Diabetes Registry Group; Royal College of Physicians Edinburgh. The prevention of progression of arterial disease and diabetes (POPADAD) trial: factorial randomised placebo controlled trial of aspirin and antioxidants in patients with diabetes and asymptomatic peripheral arterial disease. <i>BMJ</i> 2008;337:a1840</li> <li>2. De Berardis G, Sacco M, Strippoli GF, et al. Aspirin for primary prevention of cardiovascular events in people with diabetes: meta-analysis of randomised controlled trials. <i>BMJ</i> 2009;339:b4531</li> <li>3. AMD-SID. Standard italiani per la cura del diabete mellito 2014. <a href="http://www.standarditaliani.it">www.standarditaliani.it</a></li> </ol>
<b>5</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Sacks DB, Mark A, Bakris G et al. Guidelines and Recommendations for Laboratory Analysis in the Diagnosis and Management of Diabetes Mellitus. <i>Diabetes Care</i> 2011; 34: 61-99</li> <li>2. Robbins DC, Andersen L, Bowsher R, et al. Report of the American Diabetes Association's Task Force on standardization of the insulin assay. <i>Diabetes</i> 1996; 45:242-56.</li> <li>3. AMD-SID. Standard italiani per la cura del diabete mellito 2014. <a href="http://www.standarditaliani.it">www.standarditaliani.it</a></li> </ol>

Slow Medicine, rete di professionisti e cittadini per una cura sobria, rispettosa e giusta, ha lanciato in Italia nel dicembre 2012 il progetto "Fare di più non significa fare meglio", in analogia all'iniziativa Choosing Wisely già in atto negli Stati Uniti. Società Scientifiche e Associazioni professionali sono invitate a individuare ognuna una lista di 5 esami diagnostici o trattamenti, di uso corrente nella pratica clinica, che secondo le conoscenze scientifiche disponibili non apportano benefici significativi ai pazienti ma possono, al contrario, esporli a rischi. Promuovono il progetto anche: FNOM-CeO, IPASVI, SIQuAS-VRQ, Istituto Change di Torino, PartecipaSalute, Inversa Onlus, Altroconsumo, Federazione per il Sociale e la Sanità della provincia autonoma di Bolzano e Slow Food Italia. Per ulteriori dettagli: [www.slowmedicine.it](http://www.slowmedicine.it)

L'Associazione Medici Diabetologi, AMD, fondata nel 1974, intende valorizzare in una visione sistemica ed etica il ruolo specifico ed unico del diabetologo e del "team dedicato" nel miglioramento continuo della cura alle persone con malattie metaboliche e/o diabete, attraverso la formazione, la ricerca, il governo clinico, l'autonomia professionale, il rapporto con le istituzioni, le altre società scientifiche, le associazioni professionali e dei pazienti. <http://www.aemmedi.it/>

blicistica, informazione, formazione secondo il tradizionale modello AMD.

### Bibliografia

- 1 Bardes CL. *Defining "Patient-Centered Medicine"*. *N Engl J Med* 2012;366:782-3.
- 2 Conferenza Stato Regioni: <http://www.regioni.it/>

[conferenze/2014/07/04/10072014-ordine-del-giorno-conferenza-stato-regioni-355411/](http://www.regioni.it/conferenze/2014/07/04/10072014-ordine-del-giorno-conferenza-stato-regioni-355411/).

- 3 Patto per la Salute: [http://www.governo.it/GovernoInforma/Dossier/patto\\_salute/Conferenza\\_SR.pdf](http://www.governo.it/GovernoInforma/Dossier/patto_salute/Conferenza_SR.pdf).
- 4 [http://www.quotidianosanita.it/lavoro-e-professioni/articolo.php?articolo\\_id=23976](http://www.quotidianosanita.it/lavoro-e-professioni/articolo.php?articolo_id=23976).
- 5 [http://www.aemmedi.it/files/Gruppi\\_a\\_Progetto/SlowMedicine/8\\_RASSEGNA-27-10-2014\\_.pdf](http://www.aemmedi.it/files/Gruppi_a_Progetto/SlowMedicine/8_RASSEGNA-27-10-2014_.pdf).



## Iperuricemia asintomatica. I nuovi indirizzi: cosa sapere per ben agire in Medicina Generale

### Marco Passamonti

Medico di Medicina Generale, SIMG Varese; Collaboratore nazionale Area Metabolica SIMG

#### PAROLE CHIAVE

Medicina Generale • Iperuricemia Asintomatica • Allopurinolo • Febuxostat

#### CORRISPONDENZA

MARCO PASSAMONTI  
mpassam@alice.it

### Riassunto

La condizione iperuricemica presenta una prevalenza in lento, ma progressivo aumento. Il suo interesse, negli ultimi anni, è andato sensibilmente aumentando alla luce della sostanziale modifica di indirizzo e di raccomandazioni che rimarcano una associazione tra i livelli di uricemia, con o senza deposito di urati, e varie patologie cardiovascolari quali l'ipertensione arteriosa, lo stroke ischemico, lo scompenso acuto o cronico. In questo scritto faremo riferimento solo alla condizione di iperuricemia asintomatica di frequente osservazione in medicina generale. La letteratura specifica è assai povera, rispetto all'abbondanza di lavori presenti nella condizione di iperuricemia con deposito di urati, ma raccomanda che il trattamento dell'iperuricemia asintomatica è molto efficace per prevenire gli eventi cardiovascolari per valori di uricemia > 7,0 mg/dl nel sesso maschile e > 5,0 mg/dl in quello femminile. L'obiettivo del trattamento, è quello di raggiungere una concentrazione di uricemia < 6,5 mg/dl.

### Introduzione

La condizione iperuricemica è, nella pratica clinica, motivo quotidiano di valutazione e di presa in carico di decisioni da parte del medico di medicina generale (MG). I dati epidemiologici sono, nello specifico, eloquenti, mostrando che quasi il 10% della popolazione adulta presenta un livello di uricemia elevata, almeno una volta nella propria vita<sup>1</sup>.

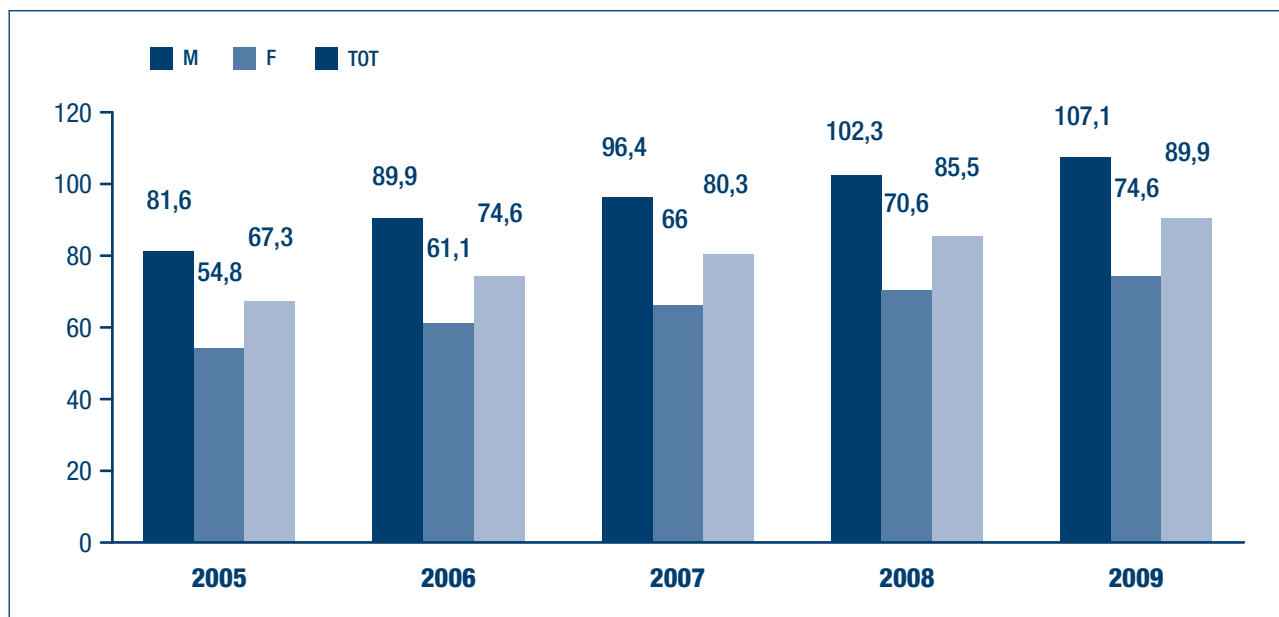
La prevalenza della condizione è in lento, ma progressivo aumento e i dati dell'Istituto di Ricerca della Società Italiana di Medicina Generale e delle Cure Primarie (SIMG) - *Health Search* lo testimoniano (Fig. 1). Si è, infatti, passati da una prevalenza, nel 2005, di 67,3 casi ogni 1000 assistiti (81,6 e 54,8/1000 rispettivamente per il sesso maschile e femminile) a, nel 2009, 89,9/1000 (107,1 e 74,6 M/F).

L'interesse dell'iperuricemia, negli ultimi anni, sta sensibilmente aumentando in relazione alla sostanziale modifica di indicazioni frutto dell'analisi di studi clinico-epidemiologici, che rimarcano un'associazione tra i livelli di uricemia, con o senza deposito di urati, e varie patologie cardiovascolari (CV) quali l'ipertensione arteriosa, lo stroke ischemico, lo scompenso acuto o cronico.

Con questo scritto, entreremo esclusivamente nel merito della condizione di iperuricemia asintomatica, di frequente osservazione in medicina generale, ma con una relativa povertà di lavori in letteratura internazionale.

### I livelli di uricemia

Come ben noto, l'acido urico rappresenta il prodotto finale del metabolismo delle basi puriniche (adenina e guanina) endogene ed esogene. L'acido urico è un acido debole che al pH fisiologico di 7,4 si presenta in forma ionizzata (urato) per il 96-97%, con il limite di solubilità plasmatica, a 37°C, di 6,8 mg/dl. Quando la concentrazione di urato supera il limite di solubilità si creano le condizioni favorevoli per la precipitazione e la formazione di cristalli di urato (depositi). È bene sapere che la saturazione dipende da più variabili, tra cui la temperatura, il



**Figura 1.**

Prevalenza della condizione di iperuricemia (n./1000 assistiti). Istituto di Ricerca della SIMG (Health Search).

pH, la concentrazione di sodio. Ad esempio, nei tessuti avascolari (cartilagini) o poco vascularizzati (tendini e legamenti) o più distali (padiglione auricolare), che sono più freddi, si saturano a concentrazioni assai inferiore ( $> 4,0$  mg/dl a  $30^{\circ}\text{C}$ ) e quindi più facilmente si possono avere depositi. Nelle urine la solubilità, grazie all'urea e mucopolissaccaridi, aumenta, mentre l'acidità la diminuisce.

L'iperuricemia è definita, variabilmente, come un livello di acido urico sierico sia  $> 6,8$  o  $> 7,0$  mg/dl<sup>1-3</sup>.

Nei ragazzi, l'uricemia aumenta alla pubertà passando da un valore medio di  $3,5$  mg/dl a  $5,0 \pm 2,0$  mg/dl. Di contro, il livello resta, praticamente, costante a  $4,0 \pm 2,0$  mg/dl, nel sesso femminile fino alla menopausa, quando tende a salire e a raggiungere il livello del sesso maschile.

Poiché solo il 3-4% dell'acido urico si lega alle proteine plasmatiche, quasi tutto è filtrato dai glomeruli renali e ben il 99% viene poi riassorbito a livello del tubulo prossimale<sup>2</sup>.

La condizione iperuricemica può essere conseguente a un aumento della produzione, a una riduzione dell'escrezione o a entrambe<sup>1</sup>. Per la maggior parte dei soggetti iperuricemici la riduzione dalle clearance dell'acido urico a livello glomerulare rappresenta il difetto principale. Si è provato che i soggetti con iperuricemia e deposito di urati presentano una escrezione, in media, ridotta del 41% di acido urico rispetto alla popolazione normale per ogni valore plasmatico di uricemia<sup>5</sup>.

Le complicazioni della condizione iperuricemica dipendono sia dal livello di eccesso che dalla tempo di durata. Ricordiamo, anche se non è obiettivo di questo scritto, che le complicazioni includono, principalmente, la gotta, l'urolitiasi e la nefropatia acuta. Va però, sottolineato con forza, che la maggior parte dei soggetti con iperuricemia, si manterranno, per tutta la vita, asintomatici, non sviluppando mai alcuna di queste complicità<sup>1</sup>.

## Le complicazioni dell'iperuricemia senza deposito di urati

A partire dal 1960 alcuni studi epidemiologici misero in evidenza l'associazione tra i livelli di acido urico sierico, depositi tissutali di urati e le diverse estrinsecazioni cliniche del continuum fisiopatologico che dall'esposizione ai fattori di rischio porta allo sviluppo di danno d'organo e, quindi, di eventi CV, cerebrali e renali. La tematica appare di non trascurabile rilevanza se si considera che le malattie CV rappresentano la prima causa di morte nelle civiltà occidentali.

Nella review di H. Erhan Dincer et Coll., del 2002, in merito all'iperuricemia asintomatica<sup>1</sup>, la conclusione fu che i dati, allora, non provavano che l'iperuricemia dovesse essere considerata un fattore di rischio indipendente per le malattie CV. I risultati del *The National Health and Nutrition Examination Survey I* (NHANES I)<sup>6</sup> svolto su 5421 Pazienti, dal 1971 al 1987, mostrarono come non ci fosse alcuna associazione tra l'iperuricemia e la malattia coronarica nell'uomo, ma, nella donna, tutte le cause di mortalità e la malattia ischemica coronarica aumentarono in modo lineare con i livelli di acido urico. Questa associazione era indipendente dai valori della pressione diastolica, obesità e uso di farmaci anti-ipertensivi. Anche nello studio, pubblicato nel 1997 da Wannamethee et al.<sup>7</sup> su 7688 uomini di età compresa tra 40 e 59 anni, si concluse che l'iperuricemia non era un vero fattore di rischio indipendente CV, malgrado si mostrava un'associazione tra i livelli di acido urico e il rischio coronarico. La stessa conclusione fu raggiunta dal *A multivariate analysis of the framingham heart study data*<sup>8,9</sup> che studiò 6763 soggetti (età media 47 anni) dopo un appropriato aggiustamento per età e altri fattori di rischio ischemico coronarico.

Con il passare degli anni il *link* tra elevati livelli di acido urico

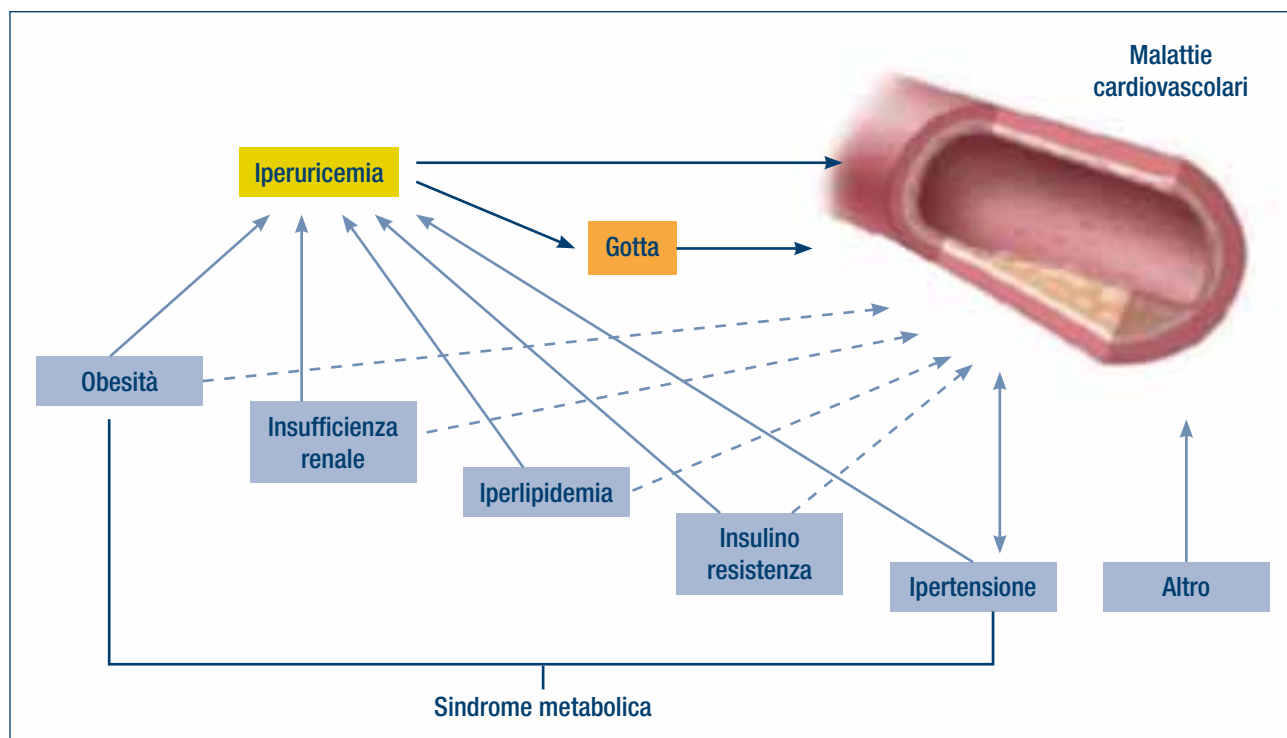
e malattie CV quali ipertensione arteriosa, malattia coronarica, arteriopatia obliterante periferica, stroke fu periodicamente osservato, ma largamente ignorato causa un'assenza di una spiegazione causale <sup>10</sup>. Nella popolazione adulta ipertesa, dal 25 al 40% è iperuricemico (> 6,8 mg/dl). Una recente meta-analisi (2011) <sup>11</sup> dimostra come l'iperuricemia si associa a un aumento del rischio incidente di ipertensione, dove, per ogni 1 mg/dl di uricemia aumenta il rischio di ipertensione incidente pari al 13%. Per questo, l'iperuricemia viene giudicato, ora, essere un fattore di rischio indipendente di riduzione della aspettanza di vita nei soggetti con scompenso cardiaco ed elevato rischio coronarico e di stroke <sup>12,13</sup>. Quindi, secondo questi autori, il trattamento dell'iperuricemia asintomatica sarebbe da intraprendere per una più completa strategia di prevenzione primaria per il rischio cardio-cerebrovascolare.

Anche il modello di studio simulato (*Markov state-transition model*) con lo scopo di valutare l'interferenza del trattamento con allopurinolo sulla frequenza di eventi CV comparando i soggetti iperuricemici sintomatici rispetto a quelli asintomatici in una coorte di maschi e femmine di 50 anni d'età per un periodo di 20 anni, mostra come nel braccio iperuricemico asintomatico, il trattamento induceva una riduzione del 30% degli eventi vascolari e del 39% delle morti per eventi CV rispetto al braccio iperuricemico sintomatico. Il *number needed to treat* per la prevenzione è stato calcolato di 1 evento ogni 20 trattati. La conclusione del lavoro è che il trattamento dell'iperuricemia asintomatica è molto efficace per prevenire gli eventi CV per valori di uricemia > 7,0 mg/dl nel sesso maschile e > 5,0 mg/dl in quello femminile <sup>10</sup>. Di rilevanza pratica, particolarmente per noi MG, sono le conclu-

sioni a cui sono giunti il gruppo di Shaye Kivity del *The Chaim Sheba Medical Center* in Israele <sup>14</sup> che ha studiato l'associazione tra uricemia ed eventi CV in una popolazione sana. Lo studio, retrospettivo, con una media di 4,8 anni di follow-up condotto su 9139 soggetti sani (72% maschi) aveva come outcome la comparsa di eventi CV. L'uricemia media ± DS era 6,2 ± 1,1 mg/dl per i maschi e 4,4 ± 1,1 mg/dl per le femmine. La percentuale di comparsa di eventi CV fu di 11,6% per le donne con valori di uricemia compresi nel quartile più elevato vs 5,0% per quelle nel quartile più basso. Per i maschi si ebbero 14,0% di eventi per il quartile con uricemia più elevata vs il 10,8% per i soggetti compresi nel quartile con uricemia più bassa. L'hazard-ratio per gli eventi CV fu di 1,24 (95% CI 1,08-1,41) per le donne e 1,06 (95% CI 1,00-1,13) per gli uomini. La conclusione degli autori fu il sottolineare la forte correlazione tra valori di uricemia ed eventi cardio-cerebrovascolari per il sesso femminile rispetto a una grado di correlazioni assai più modesto per il sesso maschile. Nelle conclusioni dello studio, gli Autori, raccomandano con forza la necessità di indagare l'uricemia come marker di rischio CV nella popolazione sana, stratificandola per sesso <sup>14</sup>.

### Le opzioni di trattamento nell'iperuricemia asintomatica

Alla luce delle conclusioni dei risultati degli studi recenti, che conferiscono all'iperuricemia una responsabilità fisiopatologica non trascurabile circa le patologie cardio-cerebrovascolari, il dosaggio dell'uricemia dovrà entrare con regolarità nel panel degli



**Figura 2.** Associazione dell'iperuricemia cronica con o senza deposito di urati e fattori di rischio cardiovascolare.

**Tabella I.** Le indicazioni alimentari.

EVITARE	LIMITARE	INCORAGGIARE
Carni di organi ad alto contenuto di purine (ad esempio, animelle, fegato, rene)	Porzioni di: manzo, agnello, maiale, frutti di mare ad alto contenuto di purine (sardine, crostacei)	Prodotti lattiero-caseari non grassi o basso contenuto di grasso
Bibite contenenti fruttosio, bibite e cibo sciroppato o zuccherato	Succhi di frutta dolce naturali Zucchero da tavola, e le bevande zuccherate e dolci	Verdure
Uso eccessivo di alcol (definita come più di 2 porzioni al giorno per un maschio e 1 porzione al giorno per una femmina)	Birra	Ref. Bibliografica 3

accertamenti da intraprendere per una più completa valutazione nell'ottica della prevenzione CV (Fig. 2).

Il goal del trattamento, nell'iperuricemia asintomatica, è quello di ridurre il pool totale di acido urico nell'organismo, per questo la concentrazione di uricemia da raggiungere è: < 6,5 mg/dl<sup>1</sup>.

Anche nei soggetti con iperuricemia asintomatica le appropriate modificazioni dello stile di vita, quali il raggiungimento di un *Body Mass Index* ideale, la cessazione del fumo di sigaretta, l'incremento dell'esercizio fisico e il mantenere una buona idratazione sono cardini terapeutici e raccomandazioni da caldeggiare ai nostri

pazienti. Altrettanto importante è la riduzione dell'uso di alcool<sup>1</sup> e di cibo ricchi in purine<sup>3</sup> (Tab. I). Anche il consumo di bevande edulcorate con fruttosio va evitato in quanto questo zucchero favorisce la produzione di acido urico. La *review* del 2002<sup>1</sup> sottolinea, comunque che, nel contesto dell'iperuricemia asintomatica questi provvedimenti giocano un ruolo non poi così rilevante nel contribuire a ridurre i livelli circolanti di uricemia. È bene sapere che la riduzione dell'introito di purine con l'alimentazione non è in grado, in genere di abbassare l'uricemia di un valore > 1,0 mg/dl.

Quando i valori di uricemia sono > 7 mg/dl nell'uomo e > 5,0 mg/dl nella donna<sup>10</sup>, malgrado la correzione dello stile di vita secondo quanto indicato precedentemente, abbiamo a disposizione, come prima linea di intervento, due farmaci della classe degli inibitori della xantina-ossidasi, che bloccano il metabolismo delle purine alla formazione di ipoxantina e xantina, intermedi metabolici che vengono eliminati come tali: l'allopurinolo e il febuxostat. Nella Tabella II si mostrano le raccomandazioni d'uso dell'allopurinolo, che resta, senza dubbio la molecola ampiamente più utilizzata dal MG.

Le linee guida, dell'*American College of Rheumatology*<sup>3</sup>, circa l'inizio del trattamento con allopurinolo invitano, quindi, a cominciare con una dose non maggiore di 100 mg/die e incrementarne la dose, se necessario ogni 2-5 settimane fino al raggiungimen-

**Tabella II.****Titolazione del dosaggio dell'allopurinolo nella pratica clinica.**

Comincia con una bassa dose di allopurinolo, non > 100 mg/die in tutti i pazienti. Usa una dose di partenza di 50 mg/die nel soggetto con insufficienza renale cronica in stadio 4 o superiore

Ogni 2-5 settimane, aumenta il dosaggio fino a raggiungere la dose minima che consente di ottenere una uricemia a target

to del valore di uricemia normale. La dose necessaria, in alcuni casi potrebbe richiedere un dosaggio di allopurinolo superiore a 300 mg/dl<sup>3</sup> e questo può essere intrapreso anche nei soggetti con insufficienza renale cronica, ma deve essere accompagnato da un'adeguata "educazione" del paziente e al monitoraggio della comparsa di segni di iniziale tossicità del farmaco (prurito, rash cutaneo, aumento delle transaminasi epatiche e all'eventuale sviluppo dell'eosinofilia). L'evento più temuto, usando l'allopurinolo, anche se, con un'incidenza di 1 caso ogni 1000 trattati (3,15), è la c.d. sindrome da ipersensibilità all'allopurinolo (*Allopurinolo Hypersensitivity Syndrome - AHS*) che può essere ragione di una severa morbidità con una mortalità elevata (20-25%)<sup>3</sup>. Lo spettro dei sintomi della AHS includono non solo una Sindrome di Stevens-Johnson, ma anche malattie sistemiche con una costellazione di caratteristiche come eosinofilia, vasculite, rash. Tipicamente la AHS compare nei primi mesi di trattamento e la raccomandazione delle linee guida circa il dosaggio ne riduce significativamente la comparsa.

Come a tutti ben noto, l'allopurinolo è, nella stragrande maggioranza dei casi, ben tollerato. La dose giornaliera necessaria per raggiungere il target uricemico è compresa tra 100 e 600 mg. Nei soggetti con normale funzionalità renale è prevista la possibilità di arrivare a una dose giornaliera di 800 mg, per ottenere i valori uricemici desiderati, ma nella pratica clinica, questi dosaggi, sono molto raramente usati. Tipicamente la dose di 300 mg/die consente il raggiungimento del target uricemico<sup>1</sup>. Gli effetti indesiderati più comuni sono prurito e rash che occorre nel 3-10% dei casi. Le altre tossicità sono rare e includono febbre, leucocitosi, epatite, eosinofilia, come già descritto<sup>1</sup>.

Un nuovo farmaco, oggi a nostra disposizione, è il febuxostat che, ha ricevuto la licenza d'uso nel 2008 per il trattamento dell'iperuricemia cronica in pazienti con o senza deposito di urati<sup>16</sup>. Nella meta-analisi di dieci trial, pubblicata da Ye P. su *Clinical Therapeutics*<sup>16</sup>, si sottolinea come, rispetto all'allopurinolo, il febuxostat è in grado di consentire il raggiungimento del target uricemico in una proporzione molto maggiore di pazienti (OR = 3,14; p < 0,01) già al dosaggio di 40 mg/die quando comparato al gruppo in trattamento con allopurinolo (100-300 mg/die) (50,9% vs 45,6%; OR = 1,25; 95% CI, 1,05-1,49; p = 0,01). All'incremento del dosaggio del febuxostat (80, 120 mg/die) la proporzione dei pazienti a target uricemico aumentava gradualmente (71,4 e 82% rispettivamente). Febuxostat, rispetto ad allopurinolo presenta un maggior profilo di maneggevolezza d'uso senza interferenze farmacologiche con



i farmaci di comune utilizzo nei soggetti con iperuricemia cronica con o senza deposito di urati. Dato, però, l'elevato costo, il febuxostat non dovrebbe essere routinariamente usato nei soggetti con iperuricemia cronica con o senza depositi di urati<sup>17</sup>, ma solo nei soggetti con intolleranza all'allopurinolo o che, anche al massimo suo dosaggio non sia raggiunto il target uricemico.

Nella gestione del soggetto con iperuricemia asintomatica è bene tenere presente gli effetti uricosurici di cui sono dotati alcuni farmaci di comune utilizzo in medicina generale: il Losartan e il fenofibrato<sup>3</sup>. Il primo andrà preferito, nel soggetto iperuricemico e iperteso agli altri farmaci inibitori del sistema renina-angiotensina.

## Conclusioni

Le evidenze scientifiche più recenti, collocano l'iperuricemia cronica con e senza deposito di urato in una posizione di sempre maggiore importanza nel contesto delle patologie CV conferendogli una responsabilità fisiopatologica non trascurabile in tutte le fasi del continuum cardio-cerebro-renale che va dell'esposizione ai vari fattori di rischio, allo sviluppo di danno d'organo e alla comparsa di eventi cardiaci, cerebrali e renali. Alla luce dell'analisi dei recenti studi<sup>14</sup>, l'iperuricemia cronica, infatti, si comporta in modo non dissimile da fattori di rischio CV tradizionali con i quali spesso si associa in una relazione talmente stretta da lasciare supporre l'esistenza di un nesso patogenetico.

In considerazione di quanto segnalato è importante che il MG prenda atto di questa innovativa impostazione e tenga in considerazione la variabile uricemia agendo con i farmaci consoni al fine di abbassare il valore con l'obiettivo di ridurre in modo significativo il rischio cardio-cerebrovascolare, particolarmente nel sesso femminile. È, d'altro canto, estremamente importante chiarire con forza che, attualmente, non esistono linee guida che con evidenza raccomandino un sistematico intervento, da parte del medico, atto all'abbassamento dei valori uricemici, in particolare nel caso dell'iperuricemia asintomatica.

## Bibliografia

<sup>1</sup> Dincer HE, Dincer AP, Levinson DJ. *Asymptomatic hyperuricemia: to treat or not to treat*. Cleve Clin J Med 2002;69:594-608.

- <sup>2</sup> Neogi T. *Clinical practice: gout*. N Engl J Med 2011;364:443-52.
- <sup>3</sup> Khanna D, Fitzgerald JD, Khanna PP, et al. *American College of Rheumatology guidelines for management of gout. Part 1: systematic nonpharmacologic and pharmacologic therapeutic approaches to hyperuricemia*. Arthritis Care Res 2012;64:1431-46.
- <sup>4</sup> Khan AM. *Indirect coupling between sodium and urate transport in the proximal tubule*. Kidney Int 1989;36:378-84.
- <sup>5</sup> Simkin PA. *Urate excretion in normale and gouty men*. Adv Exp Med Biol 1977;76B:41-5.
- <sup>6</sup> Freedman DS, Williamson DF, Gunter EW, et al. *Relation of serum uric acid mortality and ischemic heart disease. The NHANES I epidemiologic follow-up study*. Am J Epidemiol 1995;141:637-44.
- <sup>7</sup> Wannamethee SG, Shaper AG, Whincup PH. *Serum urate and the risk of major coronary heart disease events*. Heart 1997; 78:147-53.
- <sup>8</sup> Cullerton BF, Larson MB, Kannel WB, et al. *Serum uric acid and risk for cardiovascular disease and death: the Frammingham Heart Study*. Ann Intern Med 1999;131:7-13.
- <sup>9</sup> Brand FN, McGee DL, Kannel WB, et al. *Hyperuricemia as a risk factor of coronary heart disease: the Frammingham Study*. Am J Epidemiol 1985;121:11-18.
- <sup>10</sup> Akkineni R, Tapp S, Tosteson ANA, et al. *Treatment of asymptomatic hyperuricemia and prevention of vascular disease: a decision analytic approach*. J Rheumatol 2014;41:739-48.
- <sup>11</sup> Grayson PC, Kim SY, LaValley et al. *Hyperuricemia and incident hypertension: a systematic review and meta-analysis*. Arthritis Care Res 2011;63:102-10.
- <sup>12</sup> Kim SY, Guevara JP, Kim KM, et al. *Hyperuricemia and risk of stroke: a systematic review and meta-analysis*. Arthritis Rheum 2009;61:885-92.
- <sup>13</sup> Kim SY, Guevara JP, Kim KM, et al. *Hyperuricemia and coronary heart disease: a systematic review and meta-analysis*. Arthritis Rheum 2010;62:170-80.
- <sup>14</sup> Kivity S, Kopel E, Maor E, et al. *Association of serum uric acid and cardiovascular disease in healthy adults*. Am J Cardiol 2013;111:1146-51.
- <sup>15</sup> Zineh I, Mummaneni P, Lyndly J, et al. *Allopurinol pharmacogenetics: assessment of potential clinical usefulness*. Pharmacogenomics 2011;12:1741-9.
- <sup>16</sup> Ye P, Yang S, Zhang W, et al. *Efficacy and tolerability of febuxostat in hyperuricemic patients with or without gout: a systematic review and meta-analysis*. Clin Ther 2013;35:180-9.
- <sup>17</sup> Faruque LI, Ehteshami-Afshar A, Wiebe N, et al. *A systematic review and meta-analysis on the safety and efficacy of febuxostat versus allopurinol in chronic gout*. Semin Arthritis Rheum 2013;43:367-75.

# Medicina d'iniziativa e informatizzazione. Due aspetti essenziali della Best Practice nello screening del diabete mellito tipo 2. Lo studio S.D.P. (Screening Diabete Palermo)

## Riassunto

**Premessa:** l'individuazione dei soggetti ad alto rischio di diabete mellito di tipo 2 (DMT2), da un lato offre la possibilità di una prevenzione primaria basata su interventi sullo stile di vita, dall'altro, attraverso efficaci programmi di screening, consente la diagnosi precoce di DMT2 e delle condizioni di disglucemia.

**Obiettivo:** valutare, nel setting della Medicina Generale, l'efficacia di una strategia di screening opportunistico del DMT2, che attraverso l'uso di strumenti informatici, permetta l'identificazione dei soggetti ad alto rischio di diabete e successivamente la diagnosi precoce di diabete non diagnosticato o di altre condizioni di disglucemia che predicono lo sviluppo futuro della malattia.

**Disegno della ricerca e metodi:** lo studio, di tipo prospettico, è condotto da 20 medici di medicina generale (MMG) che utilizzano la cartella clinica Millewin e il software MilleGPG, due sistemi informatici che interagendo tra loro, permettono attraverso un sistema di indicatori un'attività di audit clinico e gestionale e offrono al medico l'opportunità di gestire il programma di screening con un approccio proattivo secondo i principi della medicina d'iniziativa. Il programma di screening si sviluppa in due fasi: la prima fase consiste nell'individuazione dei soggetti ad alto rischio di diabete, attraverso l'analisi delle banche dati dei MMG; la seconda fase prevede l'esecuzione dei test di screening. Particolare attenzione è stata posta nel sottoporre i soggetti con alterata glicemia a digiuno (IFG) a curva da carico orale di glucosio (OGTT). È noto infatti che una parte non trascurabile dei soggetti con IFG presenta una risposta al carico orale di glucosio compatibile con la diagnosi di DMT2.

**Risultati dopo 14 mesi dall'inizio dello studio:** in una popolazione complessiva di 25.368 soggetti, il 49,99% risultava ad alto rischio di DMT2. Il 39,41% dei soggetti a rischio presentava una "IFG". Un campione di 753 soggetti con IFG è stato quindi sottoposto a "OGTT", sulla base della quale sono stati individuati 119 soggetti, pari al 15,8%, con ridotta tolleranza agli idrati di carbonio (IGT) e 62 soggetti, pari al 8,23 %, con una risposta all'OGTT compatibile con la diagnosi di DMT2.

**Conclusioni:** un approccio proattivo del MMG verso lo screening del diabete e soprattutto l'effettuazione dell'OGTT nei soggetti con IFG, favoriscono la diagnosi precoce del DMT2, riducendo la percentuale dei casi di diabete non diagnosticato. La realizzazione dei programmi di screening consente, inoltre, di identificare i soggetti con condizioni di disglucemia che predicono lo sviluppo futuro del diabete, ai quali dovrebbero essere rivolti interventi di prevenzione. I sistemi informatici, attraverso un'attività di audit clinico, consentono di individuare facilmente i soggetti a rischio di diabete e di migliorare il management del programma di screening.

## Premessa

Il DMT2 è una patologia cronica altamente costosa in termini di morbilità e mortalità, ad alta prevalenza e costantemente in crescita. Dati dell'VIII Report Health Search, l'Istituto di ricerca della SIMG, anno 2013-2014 (14) mostrano un trend di prevalenza crescente, dal 5,9% del 2005 al 7,7% del 2013, con stime più elevate nei maschi rispetto alle femmine e un trend crescente al crescere dell'età; oltre i 75 anni una persona su 5 è affetta da diabete. La preva-

## Tindaro Iraci

Area Metabolica SIMG, Palermo

*Medici di Medicina Generale  
partecipanti allo studio:*

*T. Iraci, S. Campo, G. Consiglio,  
R. D'Alessandro, V. Di Carlo,  
B. Di Silvestre, S. Fasulo, L. Galvano,  
F.P. Lombardo, F. Magliozzo,  
M. Mangione, G. Mazzola,  
V. Mazzola, G. Merlino, U. Pozzecco,  
F. Salamone, S. Sardo, M. Severino,  
M.T. Simonetti, R. Zafonte*

## PAROLE CHIAVE

Screening del diabete non diagnosticato

- Soggetti ad alto rischio di diabete
- Condizioni di disglucemia

Curva da carico orale di glucosio (OGTT) • Medicina d'iniziativa • Informatizzazione

## CORRISPONDENZA

TINDARO IRACI  
iraci.tindaro@virgilio.it

lenza di diabete è inoltre maggiore nei soggetti obesi e in sovrappeso e in quelli che non praticano attività fisica<sup>1,2</sup>.

Risulta quindi evidente, come raccomandato nel Piano Nazionale sulla Malattia Diabetica<sup>13</sup>, la necessità di promuovere interventi di prevenzione. Numerosi trial clinici hanno infatti dimostrato che in soggetti ad alto rischio di diabete, in particolare in quelli con ridotta tolleranza agli idrati di carbonio (IGT), il DMT2 può essere prevenuto o ritardato, attraverso interventi di prevenzione, basati prevalentemente sulle modifiche dello stile di vita (dieta e attività fisica)<sup>1-2</sup>.

La prevenzione del diabete deve tuttavia essere parte integrante di un percorso diagnostico terapeutico che preveda nella prima fase la realizzazione di efficaci programmi di screening.

## Raccomandazioni per lo screening

È oggi scientificamente condivisa la teoria che la diagnosi clinica di DMT2 sia preceduta da una lunga fase asintomatica, durante la quale la malattia può essere diagnosticata solo se attivamente ricercata, attraverso procedure di screening. I programmi di screening raccomandati nella popolazione generale sono quelli rivolti alle persone ad alto rischio di diabete (screening selettivi) ed effettuati in occasione di un controllo medico (screening opportunistici). Lo screening effettuato in ambiente sanitario consente infatti alle persone con test positivo di avere adeguato accesso al follow-up e a processi di cura appropriati. Tuttavia nella *real life* la diagnosi di diabete è spesso tardiva e come evidenziato in letteratura, la percentuale di diabete non diagnosticato varia fra il 30 e il 50%<sup>4</sup>. Un efficace programma di screening dovrà quindi permettere una diagnosi precoce di DMT2 e di quelle condizioni di disglucemia come l'IFG, l'IGT, oppure il riscontro di emoglobina glicata (HbA<sub>1c</sub>) compresa tra 42 mmol/mol (6,0%) e 48 mmol/mol (6,49%)<sup>3,4</sup>, che sebbene non diagnostiche per diabete predicono lo sviluppo futuro della malattia.

La Medicina Generale è unanimemente considerata il setting privilegiato per la realizzazione dei programmi di screening opportunistici, per la diagnosi precoce di diabete non diagnosticato e delle altre condizioni di disglucemia.

Oggi i MMG, dispongono di sistemi informatici che gli consentono di individuare facilmente, i soggetti a rischio di diabete ma anche di gestire proattivamente tutto il programma di screening.

A tal proposito nell'ambito della SIMG di Palermo è stato progettato uno studio di screening del DMT2 "Screening Diabete Palermo".

## Obiettivo

Valutare, nel setting della Medicina Generale, l'efficacia di una strategia di screening opportunistico del DMT2 che attraverso l'uso di strumenti informatici, permetta l'identificazione dei soggetti ad alto rischio di diabete e successivamente la diagnosi precoce di diabete non diagnosticato e delle altre condizioni di disglucemia che predicono lo sviluppo futuro della malattia.

## Disegno della ricerca e metodi

Lo studio di tipo prospettico, iniziato il 1 settembre 2013 è condotto da 20 MMG della Provincia di Palermo. La popolazione dello studio è rappresentata da tutte le persone, escluse quelle con diagnosi nota di diabete, in carico ai suddetti medici.

## Il programma di screening si è sviluppato in due fasi

1° fase: individuazione dei soggetti ad alto rischio di diabete, attraverso l'analisi delle banche dati dei MMG.

2° fase: esecuzione dei test di screening per la diagnosi precoce di DMT2 e delle altre condizioni di disglucemia (IFG/IGT).

Nell'individuare i soggetti a rischio per lo sviluppo di DMT2 particolare rilevanza assume il *Body Mass Index*. Vengono infatti considerati a rischio i soggetti di tutte le età con BMI  $\geq 25$  kg/m<sup>2</sup> e almeno uno dei fattori di rischio noti per diabete (inattività fisica, ipertensione arteriosa, bassi livelli di HDL-C, ipertrigliceridemia, eventi cardiovascolari; nella donna pregresso diabete gestazionale; altre condizioni di insulino-resistenza come la sindrome dell'ovaio policistico e l'*acanthosis nigricans*; evidenza da test precedenti di IFG, IGT e HbA<sub>1c</sub> compresa tra 42 e 48 mmol/mol). In assenza del criterio precedente, per il fatto che l'età rappresenti un fattore di rischio maggiore per diabete, lo screening deve essere iniziato in tutti i soggetti di età  $\geq 45$  anni (Tab. I).

Individuati i soggetti a rischio occorre procedere alla fase di esecuzione dei test di screening: I programmi di screening dei soggetti ad alto rischio di diabete possono essere basati sulla determinazione della glicemia a digiuno, dell'OGTT e dell'HbA<sub>1c</sub>. Il dosaggio della HbA<sub>1c</sub> deve essere standardizzato e allineato alla

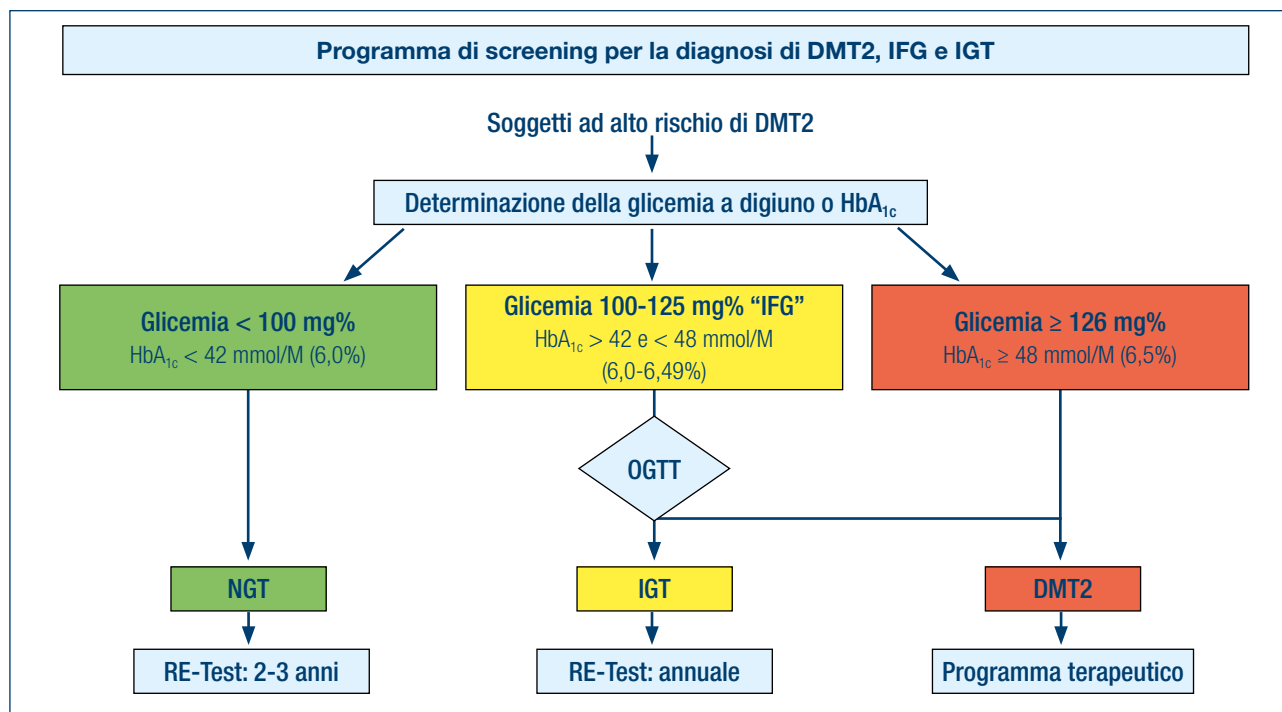
**Tabella I. Soggetti ad alto rischio di diabete (da AMD-SID, 2014).**

### SOGGETTI A RISCHIO DI DIABETE

BMI  $\geq 25$  kg/m<sup>2</sup> e una o più tra le seguenti condizioni:

- inattività fisica
- familiarità di primo grado per diabete tipo 2 (genitori, fratelli)
- appartenenza a un gruppo etnico ad alto rischio
- ipertensione arteriosa ( $\geq 140/90$  mmHg) o terapia antipertensiva in atto
- bassi livelli di colesterolo HDL (< 35 mg/dl) e/o elevati valori di trigliceridi (> 250 mg/dl)
- nella donna: parto di un neonato di peso > 4 kg o pregresso diabete gestazionale
- sindrome dell'ovaio policistico o altre condizioni di insulino-resistenza come l'*acanthosis nigricans*
- evidenza clinica di malattie cardiovascolari
- HbA<sub>1c</sub>  $\geq 39$  mmol/mol (5,7%), IGT o IFG in un precedente test di screening

In assenza del criterio precedente lo screening dovrebbe iniziare all'età di 45 anni



**Figura 1.** Procedure di screening e follow-up dei soggetti ad alto rischio di DMT2.

nuova metodica IFCC (*International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*) ed espresso in mmoli di HbA<sub>1c</sub> per mole di emoglobina totale (mmol/mol). Si deve anche verificare che non sussistano condizioni che possano interferire con l'interpretazione o con il dosaggio dell'HbA<sub>1c</sub> (ad es. emoglobinopatie, anemia, recente trasfusione, splenectomia, uremia, marcata iperbilirubinemia, marcata ipertrigliceridemia, marcata leucocitosi, alcolismo) <sup>4-15</sup>.

In caso di glicemia < 100 mg% o HbA<sub>1c</sub> < 42 mmol/mol si è in una condizione di normale tolleranza al glucosio (NGT).

Se la glicemia sarà ≥ 126 mg% o l'HbA<sub>1c</sub> ≥ 48 mmol/mol in almeno 2 occasioni se sono assenti sintomi tipici della malattia, si pone diagnosi di diabete.

Se la glicemia sarà compresa tra 100 e 125 mg% (IFG) o l'HbA<sub>1c</sub> tra 42 e 48 mmol/mol, è indicata l'OGTT, test che prevede la misurazione della glicemia basale e dopo 120' dal carico orale con 75 g di glucosio <sup>4</sup> (Fig. 1).

L'esecuzione dell'OGTT è un punto centrale del programma di screening, infatti nei soggetti ad alto rischio di diabete con IFG, l'OGTT consente una migliore definizione diagnostica e prognostica; una parte non trascurabile di tali persone presenta infatti valori di glicemia dopo carico, compatibili con la diagnosi di DMT2 (glicemia dopo 120': ≥ 200 mg%) o con la diagnosi di IGT (glicemia dopo 120': 140-199 mg%) <sup>4-6</sup>.

Il programma di screening deve prevedere anche la messa a punto di un regolare follow-up. I soggetti IFG e IGT vanno sottoposti a retest annualmente, i soggetti NGT vanno sottoposti a retest dopo 2-3 anni <sup>4</sup>. Il rationale per stabilire un intervallo di 3 anni nasce dalla evidenza che fa considerare bassa la

probabilità che un soggetto con normale tolleranza al glucosio sviluppi le complicanze del diabete entro 3 anni da un precedente test di screening negativo <sup>16</sup>.

Oggi i MMG, dispongono di sistemi informatici che consentono non solo di individuare i soggetti a rischio ma anche di gestire proattivamente tutto il programma di screening, compreso il monitoraggio nel tempo dei soggetti con IFG, IGT e HbA<sub>1c</sub> 42-48 mmol/mol.

I medici che partecipano allo studio utilizzano la cartella clinica Millewin e il software MilleGPG, due sistemi informatici realizzati su specifiche professionali della Società Italiana di Medicina Generale, che interagendo tra loro, permettono, attraverso un sistema di indicatori, di monitorare e valutare periodicamente i dati dell'attività clinica facendo emergere eventuali criticità clinico gestionali, consentendo quindi al medico di apportare i necessari correttivi.

In MilleGPG è stato realizzato un progetto di audit locale, Audit Palermo, in cui sono stati inseriti 9 indicatori principali (Fig. 2) e altri 30 indicatori per il monitoraggio di sottogruppi, distinti per genere, età e BMI.

Tra gli indicatori principali l'AP 01 identifica i soggetti a rischio di diabete, l'AP 02 quelli con almeno una registrazione di glicemia a digiuno. Ancora vengono monitorati i soggetti con IFG, quelli con IFG sottoposti a curva da carico, e di questi quanti presentano una nuova diagnosi di DMT2 o di IGT.

Alcuni indicatori individuano deficit di appropriatezza; in particolare l'indicatore AP 03 individua i soggetti ad alto rischio senza almeno una registrazione di glicemia a digiuno, l'indicatore AP 07 individua invece i soggetti con IFG non sottoposti a OGTT;



Codice	Indicatore
AP-01	Soggetti ad Alto Rischio Diabete Mellito di Tipo 2
AP-02	Soggetti ad Alto Rischio Diabete Mellito di Tipo 2 con almeno una registrazione di glicemia a digiuno
AP-03	Soggetti ad Alto Rischio Diabete Mellito di Tipo 2 senza almeno una registrazione di glicemia a digiuno
AP-04	Soggetti con glicemia a digiuno $\geq 126$ mg/dL e/o Emoglobina Glicata $\geq 5,5\%$ e diagnosi di Diabete Mellito di Tipo 2
AP-05	Soggetti con IFG (Impaired Fasting Glucose) oppure con Glicemia a digiuno compresa tra 100 mg/dL e 125 mg/dL
AP-06	Soggetti con IFG (Impaired Fasting Glucose) oppure con Glicemia a digiuno compresa tra 100 mg/dL e 125 mg/dL, sottoposti a OGTT (Oral Glucose Tolerance Test)
AP-07	Soggetti con IFG (Impaired Fasting Glucose) oppure con Glicemia a digiuno compresa tra 100 mg/dL e 125 mg/dL, non sottoposti a OGTT (Oral Glucose Tolerance Test)
AP-08	Diagnosi di Diabete Mellito di Tipo 2, in soggetti con IFG (Impaired Fasting Glucose) sottoposti a OGTT (Oral Glucose Tolerance Test)
AP-09A	Diagnosi di IGT (Impaired Glucose Tolerance) in soggetti maschi con IFG (Impaired Fasting Glucose) sottoposti a OGTT (Oral Glucose Tolerance Test)

**Figura 2.**  
Indicatori principali del progetto di ricerca S.D.P.

ne consegue che all'apertura della cartella clinica Millewin viene segnalato, tramite alert clinici, se a un soggetto a rischio di diabete non è stata richiesta la glicemia a digiuno o se a un soggetto con IFG non è stato richiesto l'OGTT, sollecitando quindi il medico a intervenire richiedendo i suddetti esami.

Per ogni indicatore è anche possibile effettuare audit personali e audit di gruppo, con la possibilità di benchmarking tra i medici partecipanti al progetto (Fig. 3).

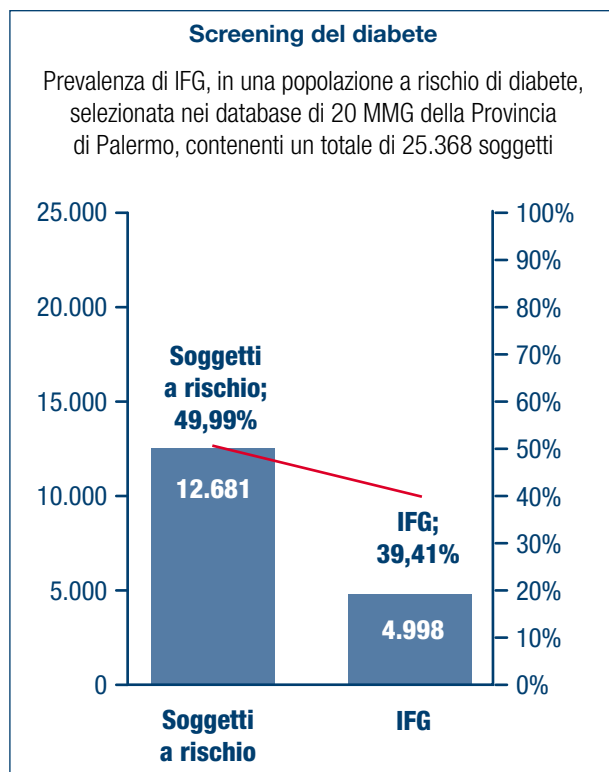
Il MMG sfrutta così al meglio i sistemi informatici di cui dispone e conduce il programma di screening con un approccio proattivo, secondo i principi della medicina d'iniziativa.

## Risultati

I valori numerici dei 9 indicatori principali, dopo 14 mesi dall'inizio dello studio, sono riportati nella Tabella II.



**Figura 3.**  
Esempio di audit di gruppo dell'indicatore AP 01 "Soggetti ad alto rischio di diabete" del progetto di ricerca S.D.P.



**Figura 4.** Prevalenza di IFG nella popolazione a rischio di diabete dello studio S.D.P.

La popolazione complessiva era costituita da 25.368 soggetti, di cui 12.681, pari al 49,99% risultavano ad alto rischio di DM2. Il 39,41% dei soggetti ad alto rischio, corrispondente al 19,7% della popolazione complessiva, presentava un "IFG" (Fig. 4). Questo dato di prevalenza è allineato con i dati della letteratura internazionale dopo l'abbassamento della soglia di normoglicemia a digiuno da 110 a 100 mg%<sup>7-9</sup>.

Un campione di 753 soggetti con IFG, pari al 15,06% della coorte con IFG, è stato quindi sottoposto a "OGTT", sulla base della quale sono stati individuati 119 soggetti, pari al 15,8%, con IGT e 62 soggetti, pari al 8,23%, con una risposta all'OGTT compatibile con la diagnosi di DM2. Di queste percentuali è stato calcolato l'intervallo di confidenza al 95% (Fig. 5).

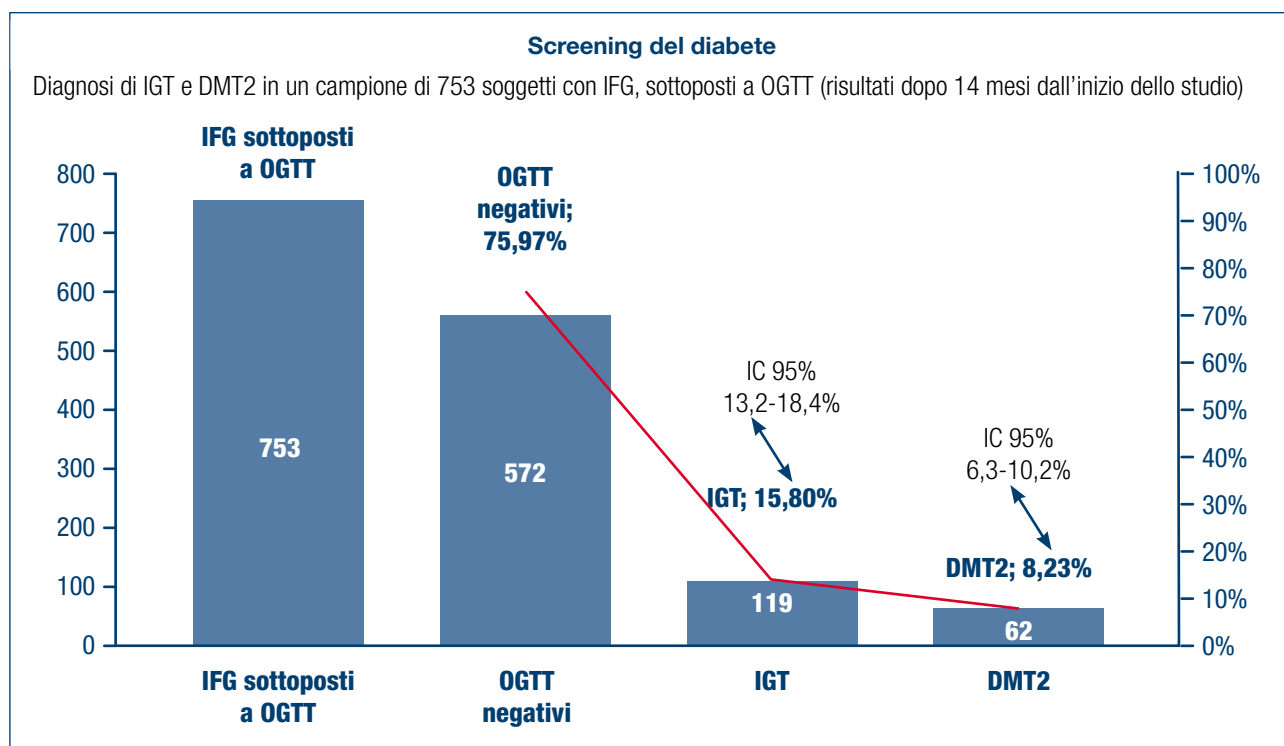
La prevalenza dell'8,23% di soggetti con risposta all'OGTT compatibile con la diagnosi di DM2, potrebbe quindi essere estesa, con le dovute oscillazioni previste dall'intervallo di confidenza (6,3-10,2%), a tutti i soggetti con IFG individuati nello studio, che fossero sottoposti a OGTT.

E ancora, se il modello di screening sperimentato, fosse esteso attraverso una joint action, a tutta la popolazione italiana in carico alla Medicina Generale, il risultato non potrebbe che essere una drastica riduzione del diabete non diagnosticato e l'identificazione di un'ampia popolazione di soggetti con condizioni di disglucemia a cui rivolgere interventi di prevenzione.

Infine nei soggetti con diagnosi di IGT e DM2, formulata sulla base dell'OGTT, è stata effettuata un'analisi per genere, età e BMI (Tab. III).

**Tabella II.** Valori numerici degli indicatori principali dopo 14 mesi dall'inizio dello studio S.D.P.

Codice Indicatore	Descrizione	Numeratore Totale	Denominatore Totale	Totale
AP-01	Soggetti ad alto rischio diabete mellito tipo 2	12681	25368	49,99%
AP-02	Soggetti ad alto rischio diabete mellito tipo 2 con almeno una registrazione di glicemia a digiuno	7668	12681	60,47%
AP-03	Soggetti ad alto rischio diabete mellito tipo 2 senza almeno una registrazione di glicemia a digiuno	5029	12681	39,66%
AP-04	Soggetti con glicemia a digiuno $\geq 126$ mg/dl e/o $HbA_{1c} \geq 6,5\%$ e diagnosi diabete mellito tipo 2	21	12681	0,17%
AP-05	Soggetti con IFG ( <i>Impaired Fast Glucose</i> ) oppure con glicemia a digiuno compresa tra 100 mg/dl e 125 mg/dl	4998	12681	39,41%
AP-06	Soggetti con IFG ( <i>Impaired Fast Glucose</i> ) oppure con glicemia a digiuno compresa tra 100 mg/dl e 125 mg/dl, sottoposti a OGTT ( <i>Oral Glucose Tolerance Test</i> )	753	4998	15,06%
AP-07	Soggetti con IFG ( <i>Impaired Fast Glucose</i> ) oppure con glicemia a digiuno compresa tra 100 mg/dl e 125 mg/dl, non sottoposti a OGTT ( <i>Oral Glucose Tolerance Test</i> )	4245	4998	84,93%
AP-08	Diagnosi di diabete mellito tipo 2, in soggetti con IFG ( <i>Impaired Fast Glucose</i> ) sottoposti a OGTT ( <i>Oral Glucose Tolerance Test</i> )	62	753	8,23%
AP-09	Diagnosi di IGT ( <i>Impaired Glucose Tolerance</i> ), in soggetti con IFG ( <i>Impaired Fast Glucose</i> ) sottoposti a OGTT ( <i>Oral Glucose Tolerance Test</i> )	119	753	15,80%

**Figura 5.**

Diagnosi di IGT e DMT2 in un campione di 753 soggetti con IFG sottoposti a OGTT nello studio S.D.P.

Si conferma nei soggetti diabetici una maggiore prevalenza di maschi 58,06% rispetto alle femmine 41,94%.

Si conferma l'importanza dell'età come fattore di rischio maggio-

**Tabella III.** Analisi per genere, età e BMI dei soggetti con diagnosi di IGT e DMT2 dopo OGTT.

Screening del diabete				
	SOGGETTI CON IGT		SOGGETTI CON DMT2	
	N	%	N	%
<b>GENERE</b>				
Maschi	61	51,26	36	58,06
Femmine	58	48,74	26	41,94
<b>ETÀ</b>				
Età < 45	1	0,84	5	8,06
Età 45-54	10	8,40	4	6,45
Età 55-64	28	23,53	13	20,97
Età 65-74	46	38,66	17	27,42
Età ≥ 75	34	28,57	23	37,10
<b>BMI</b>				
BMI < 25	11	9,24	6	9,68
BMI ≤ 25 < 30	55	46,22	30	48,39
BMI ≥ 30	53	44,54	26	41,94
Totale	119	100,00%	62	100,00%

re di diabete; i soggetti con diabete hanno infatti una prevalenza crescente al crescere dell'età, con valori massimi dopo i 75 anni. Infine per quanto riguarda il BMI, sia i soggetti con IGT che quelli con DMT2, presentano una percentuale molto alta di sovrappeso e obesità, raggiungendo, entrambe le categorie, un valore complessivo di sovrappeso e obesità superiore al 90%. Ciò conferma l'importanza degli interventi di prevenzione, basati sulle modifiche dello stile di vita, finalizzati soprattutto al controllo del peso corporeo.

## Conclusioni

Un approccio proattivo del MMG verso lo screening del diabete e soprattutto l'effettuazione dell'OGTT nei soggetti con IFG, favoriscono la diagnosi precoce del DMT2, riducendo la percentuale dei casi di diabete non diagnosticato.

La realizzazione dei programmi di screening, consente, inoltre, di identificare i soggetti con condizioni di disglicemia che predicono lo sviluppo futuro del diabete, ai quali dovrebbero essere rivolti efficaci interventi di prevenzione basati prevalentemente sulle modifiche dello stile di vita.

I sistemi informatici, attraverso un'attività di audit clinico, consentono di individuare facilmente i soggetti a rischio di diabete e di migliorare il management del programma di screening.

## Bibliografia

- 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>2</sup> Lindstrom J, Peltonen M, Eriksson JG, et al. *High-fiber, low fat diet predicts long term weight loss and decreased type 2 diabetes risk in the Finnish Diabetes Prevention Study*. Diabetologia 2006;49:912-20.
- <sup>3</sup> International Expert Committee. *International Expert Committee Report on the role of HbA<sub>1c</sub> assay in the diagnosis of Diabetes*. Diabetes Care 2009;32:1327-34.
- <sup>4</sup> AMD-SID. *Standard italiani per la cura del diabete mellito 2014* (www.standarditaliani.it).
- <sup>5</sup> Vaccaro O, Ruffa G, Imperatore G, et al. *Risk of diabetes in the new diagnostic category of impaired fasting glucose: a prospective analysis*. Diabetes Care 1999;22:1490-3.
- <sup>6</sup> Vaccaro O, Riccardi G. *Changing the definition of impaired fasting glucose: impact on the classification of individuals and risk definition*. Diabetes Care 2005;28:1786-8.
- <sup>7</sup> American Diabetes Association. *Standards of Medical Care*. Diabetes Care 2006;29(Suppl. 1): S4-42.
- <sup>8</sup> Ramachandran A, Dong Y, Gao W. *Creating a pandemic of prediabetes: the proposed new diagnostic criteria for impaired fasting glycaemia*. Diabetologia 2004;47:1396 -1402.
- <sup>9</sup> *Counterpoint: Impaired Fasting Glucose: the case against the new american diabetes association guidelines*. Diabetes Care 2006;29:1773-5.
- <sup>10</sup> Holman RR, Paul SK, Bethel MA, et al. *10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes*. N Engl J Med 2008;359:1577-89.
- <sup>11</sup> Bonora E, Kiechl S, Willeit J, et al. *Population - based incidence rate-sand risk factors for type 2 diabetes in caucasians: the Bruneck Study*. Diabetes 2004;53:1782-9.
- <sup>12</sup> *Il Diabete in Italia ISTAT* - www.istat.it/it/files/2012/09/Il-diabete-in-Italia.
- <sup>13</sup> *Piano sulla malattia diabetica Ministero della Salute* -www.salute.gov.it/imgs/c\_17\_pubblicazioni\_1885\_allegato.pdf.
- <sup>14</sup> VIII Report Health Search, 2013-2014 - www.healthsearch.it
- <sup>15</sup> Sacks DB. *A1C versus glucose testing: a comparison*. Diabetes Care 2011;34: 518-23.
- <sup>16</sup> Johnson SL, Tabaei BP, Herman WH. *The efficacy and cost of alternative strategies for systematic screening for type 2 diabetes in the U.S. population 45-74 years of age*. Diabetes Care 2005;28:307-11.

## Sezione di autovalutazione

### 1. Quale delle seguenti procedure di screening del diabete tipo 2, è raccomandata dagli *Standard Italiani per la Cura del Diabete?*:

- Misurazione della glicemia a digiuno su plasma venoso in laboratorio
- Dosaggio della HbA<sub>1c</sub> standardizzato e allineato IFCC
- OGTT nei soggetti con alterata IFG, soprattutto in presenza di altri fattori di rischio di diabete
- Tutte le precedenti

### 2. Quale tra le seguenti condizioni di disglicemia ha elevato valore predittivo di sviluppo futuro di diabete tipo 2:

- Alterata IFG
- Ridotta tolleranza agli IGT
- HbA<sub>1c</sub> 42-48 mmol/mol (dosaggio allineato IFCC)
- Tutte le precedenti

### 3. Il follow-up dei soggetti con disglicemia: IFG/IGT/HbA<sub>1c</sub> 42-48 mmol/mol prevede:

- Il monitoraggio annuale della tolleranza glicidica
- Il monitoraggio ogni 2 anni della tolleranza glicidica
- Il monitoraggio ogni 3 anni della tolleranza glicidica
- Nessuna delle precedenti

### 4. Quale ruolo hanno i sistemi informatici nella realizzazione dei programmi di screening del diabete?

- Consentono di individuare facilmente i soggetti a rischio di diabete
- Attraverso l'audit clinico e gestionale consentono di migliorare il management
- Non aiutano a migliorare il livello di performance
- a + b

PACINI  
EDITORE  
MEDICINA

Verifica subito le risposte on line  
[www.pacinimedica.it](http://www.pacinimedica.it)  
nuova sezione dedicata al DIABETE





## Gli standard di cura quarto step: acarbose e insulina basale

**Italo Paolini**

Società Italiana Medicina Generale e delle Cure Primarie, Area Diabetologica

### PAROLE CHIAVE

Acarbose • Terapia diabete tipo 2 • Inibitori alfa glicosidasi

### CORRISPONDENZA

ITALO PAOLINI  
italopaolini@gmail.com

### Riassunto

La terapia farmacologica del diabete tipo 2 richiede l'integrazione tra diverse classi farmacologiche e molecole al fine di ottenere uno stretto controllo metabolico. Quando questo non viene raggiunto con metformina associata a un secondo farmaco delle diverse classi (sulfonilurea/repaglinide/glitazone/gliptina/agonista recettore GLP1/gliflozina) l'uso di acarbose, associato o meno all'insulina basale, rappresenta uno step significativo in alcuni sottogruppi di pazienti. Questo articolo si propone di fornire gli elementi per un uso razionale di questo farmaco tenendo conto delle caratteristiche del paziente e delle specificità farmacologiche della molecola. L'acarbose, che appartiene alla classe degli inibitori dell'alfa-glicosidasi, consociuti da oltre 20 anni, è una molecola, di derivazione batterica che, grazie alla sua struttura simil-saccaridica, inibisce reversibilmente l'azione degli enzimi alfa-glucosidasi, nella normale digestione dei di- e polisaccaridi introdotti con gli alimenti. Si determina quindi una diminuzione nell'assorbimento di glucosio, che riduce l'aumento della glicemia post-prandiale. L'acarbose e i futuri farmaci della stessa classe, presentano diverse peculiarità da conoscere e sfruttare come armi terapeutiche. In particolare migliora il controllo glicemico agendo prevalentemente sui picchi glicemici post-prandiali; può essere associato ad altri farmaci antidiabetici e alla terapia insulinica basale contrastando l'aumento del peso corporeo proprio dell'uso di insulina; ha dei moderati effetti gastrointestinali che possono essere ridotti iniziando la terapia con bassi dosaggi; è particolarmente efficace nelle popolazioni asiatiche e dell'Europa occidentale; ha effetti positivi anche sul metabolismo dell'acido urico, mostra diversi effetti metabolici favorevoli su fattori di rischio cardiovascolare.

### Introduzione

L'approccio terapeutico farmacologico, al paziente con diabete tipo 2, deve mirare allo stretto controllo della glicemia al fine di ridurre il rischio d'insorgenza o peggioramento delle complicanze microvascolari e cardiovascolari (CV) a lungo termine<sup>1</sup>. Emoglobina glicata, glicemia a digiuno e glicemia post-prandiale sono la triade che ci consente di adattare la terapia al fenotipo del paziente per ottenere i necessari risultati sul controllo metabolico.

Con il passare degli anni, per mantenere il controllo metabolico, è necessario ricorrere a una politerapia farmacologica che, a fronte delle numerose opzioni terapeutiche disponibili, richiede un'accurata valutazione delle caratteristiche del paziente per l'ottimizzazione terapeutica. L'età del paziente, la durata della malattia diabetica, il contesto socioeconomico e psichico del paziente, le sue comorbidità, la presenza di complicanze microangiopatiche e CV, la tollerabilità individuale ai diversi farmaci usati guideranno nella scelta orientata al miglior controllo metabolico associato a basso impatto sul peso corporeo, riduzione del rischio di ipoglicemie, azione favorevole sui diversi fattori di rischio CV.

I risultati di importanti trial degli ultimi decenni hanno delineato i contorni delle linee guida di trattamento. Nel 1998<sup>1</sup> lo studio UKPDS<sup>2</sup> ha permesso di osservare una riduzione di retinopatia e nefropatia (complicanze microvascolari) pari al 37% per ogni punto percentuale di riduzione dell'emoglobina glicata. Lo stesso studio, nelle successive analisi dopo la sua interruzione, ha mostrato che i soggetti che erano stati originariamente randomizzati alla terapia intensiva avevano una riduzione statisticamente significativa del rischio per tutti gli end-point

correlati al diabete (riduzione del 14% del rischio di infarto, del 12% per ictus, del 16% per scompenso cardiaco) compresi l'infarto miocardico e la morte da qualsiasi causa a 10 anni, e conduce alle conclusioni che sono fondamentali:

- il trattamento intensivo iniziato precocemente che mantiene effetti positivi negli anni anche dopo la sospensione;
- l'uso di metformina come primo farmaco.

La valutazione degli effetti del controllo glicemico intensivo sugli outcome CV nei soggetti (in particolare anziani) con diabete tipo 2 rimane ancora da chiarire definitivamente. Tre trial successivi hanno cercato di migliorare le conoscenze: lo studio *The action in diabetes and vascular disease: preterax and diamicron modified-release controlled evaluation* (ADVANCE) e lo studio *Veteran affairs diabetes trial* (VADT) hanno concluso che il controllo glicemico intensivo (i target di Hb glicata erano, rispettivamente, 6,5 e 6%) non conduce a benefici sugli outcome CV<sup>3,4</sup>.

Il terzo, lo studio *Action to control cardiovascular risk in diabetes* (ACCORD) con target di Hb glicata < 6% è stato interrotto prima del termine per un aumento statisticamente significativo della mortalità inclusa quella per cause CV<sup>5</sup>.

## Gli step terapeutici

Le raccomandazioni delle principali società scientifiche diabetologiche<sup>1,6,7</sup> vede il riconoscimento del ruolo della terapia insulinica, anche precoce, nella progressione del diabete tipo 2 accanto alla premessa fondamentale che le diverse risorse terapeutiche farmacologiche e devono essere individualizzate mediante un approccio "patient centered" che adatta gli obiettivi di cura alle caratteristiche dell'individuo e alla valutazione rischio/beneficio, in particolare nei soggetti più vulnerabili.

La metformina è universalmente riconosciuta, in assenza di specifiche controindicazioni, come il farmaco di prima scelta insieme alle necessarie modifiche comportamentali dello stile di vita. In caso di mancato raggiungimento del controllo metabolico dopo un periodo di circa tre mesi si consiglia l'inserimento di un secondo farmaco scelto in base alle caratteristiche del paziente, tra i farmaci antidiabetici orali delle diverse classi, comprendendo anche l'eventuale ricorso alla terapia insulinica precoce. In caso di mancato raggiungimento del target metabolico dopo tre mesi è prevista la combinazione di tre farmaci con il necessario inserimento di terapia insulinica, di solito basale. In particolare la terapia insulinica, iniziando con bassi dosaggi (0,1-0,2 U/kg) è raccomandata nei pazienti con emoglobina glicata > (9%) o valori glicemici a digiuno > 300 mg/dl. La terapia con inibitori dell'alfa-glicosidasi (al momento rappresentata solo dall'uso di acarbose) può risultare utile nelle situazioni in cui si determina discrepanza tra valori ottimali della glicemia a digiuno e livelli di emoglobina glicata elevati con possibile effetto da parte dell'iperglicemia post-prandiale. In termini quantitativi l'acarbose determina<sup>8</sup> riduzione dei livelli di emoglobina glicata pari allo 0,8% circa, una riduzione della glicemia post-prandiale di circa 41 mg/dl e una riduzione della glicemia a digiuno di circa 20 mg/dl. Inoltre la terapia con questo farmaco si associa, in maniera statisticamente significativa, con una riduzione dell'insulinemia post-prandiale.

## Meccanismo di azione e modalità di assunzione di acarbose

L'acarbose<sup>8</sup> è un oligosaccaride derivato dal ceppo fungino *actinoplanes*, che inibisce competitivamente e reversibilmente gli enzimi alfa-glicosidasi, situati nell'orletto a spazzola della mucosa dell'intestino tenue, con la funzione di elaborare gli oligosaccaridi, di e trisaccaridi a monosaccaridi. L'inibizione di questa attività enzimatica, provocata dall'acarbose, determina un ritardo nella idrolisi e digestione intestinale di carboidrati complessi con conseguente ritardo nell'assorbimento di glucosio e attenuazione del picco glicemico post-prandiale. Inoltre acarbose esercita lo stesso grado di blocco non reversibile a livello dell'alfa-amilasi pancreatica, che idrolizza amidi complessi a oligosaccaridi nel lume dell'intestino tenue. La molecola è assorbita in minima quantità (2% circa) e viene quindi escreto nelle feci, per lo più immutato. Una quota variabile, fino a un massimo del 30% è metabolizzata mediante una fermentazione da parte del microbiota del colon. La durata dell'azione del farmaco è di circa 6 ore e l'assunzione maggiormente efficace è quella ad inizio pasto. L'adattamento da parte dell'intestino tenue all'azione della molecola richiedono diverse settimane durante le quali sono effetti comuni la flatulenza, i dolori addominali post-prandiali, diarrea, dispepsia e nausea, in misura direttamente proporzionale all'introito alimentare di carboidrati. Questi effetti, legati al meccanismo di azione dell'acarbose, possono essere ridotti e minimizzati: con una stretta osservanza dietetica circa l'assunzione di carboidrati semplici a favore di quelli complessi, meglio se integrali; iniziando con i dosaggi più bassi (50 mg) di acarbose sino ad arrivare alla dose media di 100 mg T.I.D.

Il farmaco è controindicato in gravidanza, durante l'allattamento e fino all'età di 18 anni.

Altre controindicazioni sono l'insufficienza renale con clearance della creatinina < 25 ml/min, le malattie infiammatorie intestinali croniche (MICI), stati occlusivi e subocclusivi, e stati di malassorbimento.

## Acarbose e fattori di rischio CV

L'incertezza sugli effetti positivi sugli outcome CV nella terapia del diabete tipo 2 rende particolarmente interessanti gli effetti di diversi farmaci, tra cui acarbose, su fattori di rischio CV ed endpoint surrogate.

La riduzione post-prandiale della glicemia, che è il principale risultato dell'assunzione di acarbose, conduce, indirettamente, a un aumento dell'insulino-sensibilità<sup>9</sup> poiché la ridotta esposizione ad alti livelli glicemici riduce la risposta insulinica post-prandiale riducendo la down-regulation dei recettori insulinici e la conseguente resistenza all'insulina stessa.

Il meccanismo di azione dell'acarbose risulta essere particolarmente adatto al sinergismo di azione con altri farmaci antidiabetici quali metformina, sulfoniluree, inibitori DPP-4, GLP-1 agonisti, e insulina<sup>10</sup>.

In particolare gli inibitori dell'alfa glicosidasi aumentano i livelli circolanti di ormone GLP-1 attivo, con un'azione di potenziamen-

**Tabella I.** Effetti acarbose su fattori di rischio CV.

Riduzione glicemia post-prandiale e variabilità glicemica
Aumento della sensibilità all'insulina
Azione favorente sul rilascio di GLP-1
Aumento post-prandiale di CCK e PYY; riduzione post-prandiale di Grelina
Impatto e sinergia con l'azione metabolica sui carboidrati del microbiota
Azione favorente una moderata perdita di peso
Attenuazione dell'aumento di peso legato alla terapia insulinica
Riduzione del grasso viscerale
Associazione con valori pressori più bassi, aumento di HDL colesterolo e riduzione di LDL e trigliceridi post-prandiali
Inibizione dell'attivazione piastrinica

to dell'effetto degli inibitori del DPP-4. Allo stesso tempo, si riduce il livello dell'ormone polipetidico insulinotropo (GIP) <sup>12</sup>.

Oltre agli effetti sulle incretine e il potenziamento degli effetti CV favorevoli degli inibitori dei peptidi DPP-4, acarbose ha un impatto su altri peptidi intestinali aumentando la secrezione post-prandiale di colecistochinina e peptide YY con riduzione della secrezione post-prandiale di Grelina e conseguente riduzione dell'appetito e maggior senso di sazietà <sup>12</sup>. Questi effetti sui peptidi intestinali, unitamente alla riduzione della secrezione insulinica post-prandiale, possono spiegare la modesta riduzione di peso corporeo osservata in durante l'assunzione di acarbose. Acarbose ha dimostrato, in confronto con inibitori DPP-4 una significativa differenza nella riduzione del peso corporeo e questo effetto favorevole è presente anche quando in contemporanea vengono somministrati farmaci, quali insulina, che conducono ad aumento del peso corporeo <sup>13 14</sup>.

La perdita di peso avviene preferenzialmente a spese del grasso viscerale che rappresenta uno dei parametri maggiormente correlati al rischio CV <sup>15</sup>.

Altro aspetto interessante è quello legato alle variazioni del microbiota. Il microbiota intestinale umano si sviluppa subito dopo la nascita, dipende dal numero e dal tipo di microrganismi con cui viene a contatto nei primi anni di vita e dal patrimonio genetico individuale. La complessità delle interazioni che si vengono a creare all'interno dell'intestino e la molteplicità delle specie microbiche presenti in natura, rendono unico il microbiota di ogni singolo individuo. Questa popolazione, unica e specifica, è caratterizzata da un core che si mantiene relativamente stabile nel tempo. Sembra essere presente un aumento del bifidobatterio fecale intestinale nei soggetti che assumono acarbose con un azione sinergica nel complesso metabolismo dei carboidrati <sup>16</sup>.

Le differenze del microbiota potrebbero contribuire a spiegare la maggior efficacia di acarbose in popolazioni di diversa provenienza geografica (Asia ed Europa occidentale).

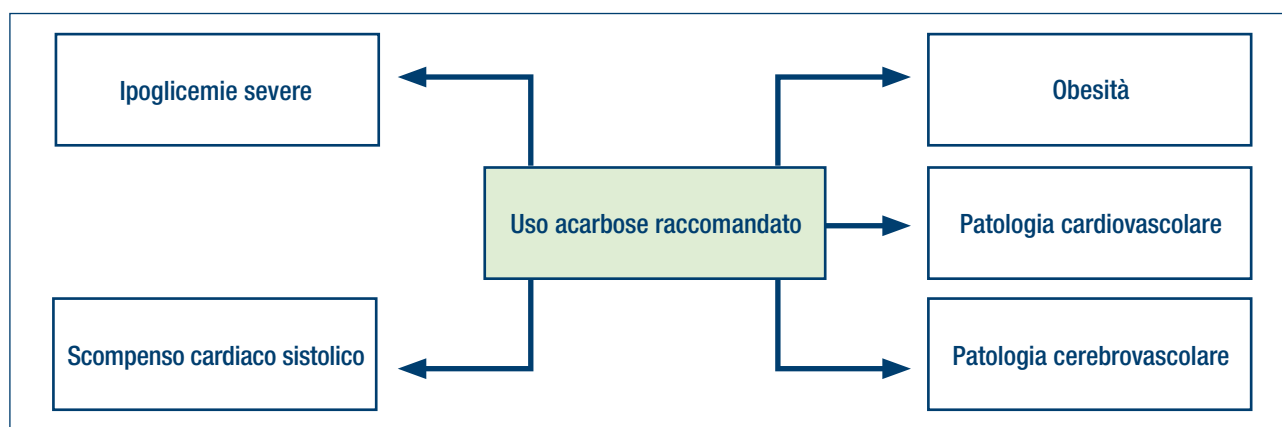
Sempre nella valutazione delle modificazioni indotte dall'acarbose sui fattori di rischio CV, i suoi rapporti con la pressione arteriosa.

Uno studio rivolto ai soggetti con ridotta tolleranza glucidica, lo STOP-NIDDM trial, ha condotto all'osservazione di una riduzione di nuove diagnosi di ipertensione e una riduzione dei valori pressori nei soggetti in trattamento con acarbose <sup>17</sup>.

Analogia riduzione dei valori pressori si è osservata nella meta-analisi del MeRia study (*meta-analysis of risk improvement under acarbose*) <sup>18</sup> che ha esaminato, attraverso i dati di sette studi randomizzati e controllati, gli effetti dell'acarbose sulla mortalità e morbilità CV in pazienti con diabete tipo 2 che hanno assunto il farmaco per almeno 52 settimane. Questo criterio di selezione ha creato alcune discussioni in merito, ma, in definitiva, lo studio ha confermato gli effetti favorevoli emersi dal trial STOP-NIDDM, riguardante soggetti con ridotta tolleranza glucidica.

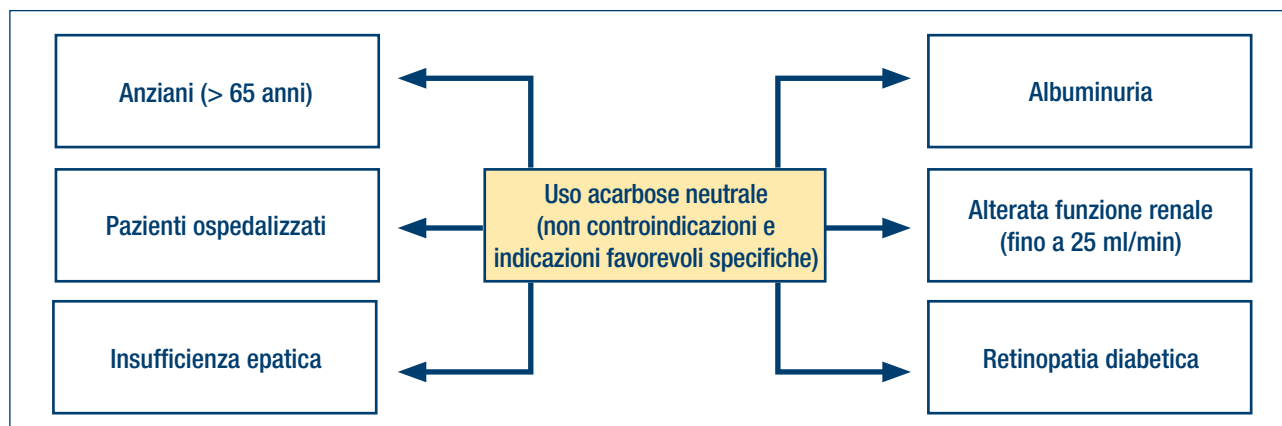
Ulteriori delucidazioni sull'impatto di questa azione sui valori pressori da parte dell'acarbose, potranno venire dall'*acarbose cardiovascular trial*, in corso di svolgimento e che dovrebbe concludersi nel 2018.

L'osservazione di un aumento del colesterolo HDL, una riduzione dei trigliceridi (legata alla ridotta lipogenesi epatica) e una ridu-

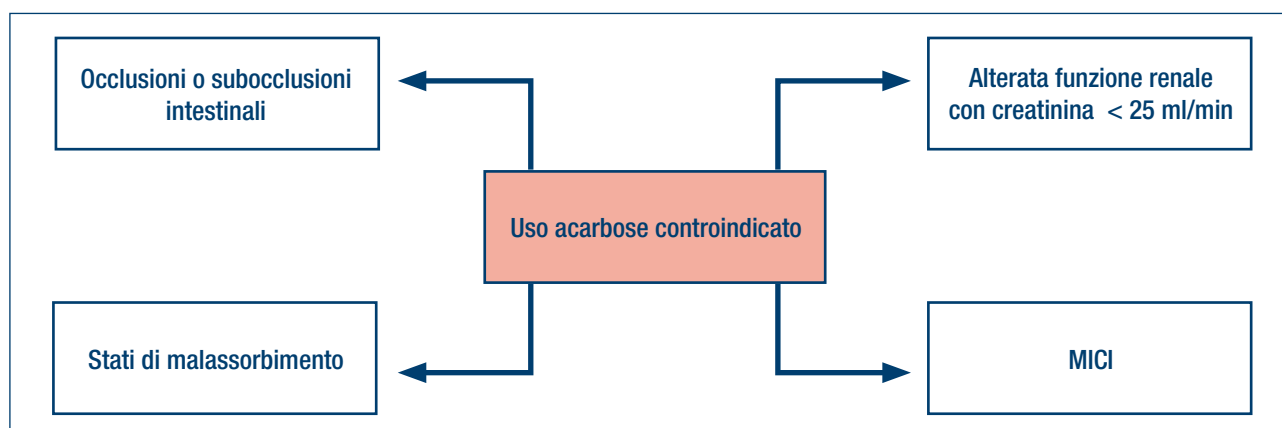


**Figura 1.** Condizioni nelle quali l'uso di acarbose ha specifiche indicazioni.





**Figura 2.**  
Situazioni e comorbidity in cui acarbose è “neutrale”.



**Figura 3.**  
Comorbidity che controindicano l'uso di acarbose.

zione del LDL colesterolo derivano dal trial STOP-NIDDM e da una metanalisi che ha confrontato gli effetti dei diversi farmaci antidiabetici sul metabolismo lipidico <sup>19</sup>.

L'ACE trial (<https://www.dtu.ox.ac.uk/ace/>) contribuirà a definire ulteriormente il reale impatto favorevole sugli outcome CV da parte dell'acarbose. Questo è un trial randomizzato, controllato, in doppio cieco, *versus* placebo, che prevede l'arruolamento di circa 7.500 soggetti con alterata glicemia a digiuno e malattia coronarica. I pazienti sono randomizzati ad acarbose 50 mg. T.I.D. o placebo e gli outcome primari sono la morte per cause CV, infarto miocardico o stroke; outcome secondari la morte da ogni causa e lo sviluppo di diabete.

## Conclusioni

La scelta di inserire un inibitore dell'alfa-glucosidasi nella politerapia farmacologica del diabete tipo 2, deriva dalla valutazione globale del paziente. Vi sono alcune situazioni (Fig. 1) nelle quali l'uso del farmaco ha specifiche indicazioni e tra queste meritano menzione la presenza di patologia cardiovascolare-cerebrovascolare per gli specifici effetti del farmaco sui diversi fattori di

rischio CV, e la presenza di obesità e insulino-resistenza, visti gli effetti insulino-sensibilizzanti della molecola.

In altre situazioni acarbose può essere scelto, in base alla valutazione complessiva del curante, ma senza specifiche indicazioni favorevoli l'uso (Fig. 2).

La Figura 3 mostra invece le situazioni nelle quali l'uso del farmaco è decisamente controindicato, ovvero la presenza di malattie croniche intestinali e una funzione renale gravemente compromessa con una clearance creatinina < 25 ml/min.

Si tratta quindi, come sempre, di conoscere e valutare adeguatamente le caratteristiche del paziente e delle diverse molecole, tra cui acarbose, per tendere all'ottimizzazione delle scelte terapeutiche.

## Bibliografia

- <sup>1</sup> SID-AMD. *Standard Italiani per la Cura del Diabete Mellito 2014. Nuova edizione 2014* - [www.aemmedi.it/pages/linee-guida\\_e\\_raccomandazioni/](http://www.aemmedi.it/pages/linee-guida_e_raccomandazioni/).
- <sup>2</sup> UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Intensive blood glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type*

- 2 diabetes. uk prospective diabetes study (UKPDS) group. *Lancet* 1998;352:837-53.
- <sup>3</sup> Duckworth W, Abraira C, Moritz T, et al. *Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes*. *N Engl J Med*. 2009;360:129-39.
- <sup>4</sup> Patel A, MacMahon S, Chalmers J, et al. *Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes*. *N Engl J Med* 2008;358:2560-72.
- <sup>5</sup> Gerstein HC, Miller ME, Byington RP, et al. *Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes*. *N Engl J Med* 2008;358:2545-59.
- <sup>6</sup> Garber AJ, Abrahamson MJ, Barzilay JI, et al. *AACE comprehensive diabetes management algorithm 2013*. *Endocr Pract* 2013;19:327-36.
- <sup>7</sup> Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, et al. *Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach. Position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD)*. *Diabetologia* 2012;55:1577-96.
- <sup>8</sup> Van de Laar FA, Lucassen PL, Akkermans RP, et al. *Alpha-glucosidase inhibitors for patients with type 2 diabetes: results from a Cochrane systematic review and meta-analysis*. *Diabetes Care* 2005;28:154-63.
- <sup>9</sup> Bischoff H. *The mechanism of alpha-glucosidase inhibition in the management of diabetes*. *Clin Invest Med* 1995;18:303-11.
- <sup>10</sup> Standl E, Theodorakis MJ, Erbach M et al. *On the potential of acarbose to reduce cardiovascular disease*. *Cardiovascular Diabetology* 2014;13:81.
- <sup>11</sup> Standl E, Schnell O. *Alpha-glucosidase inhibitors 2012 – cardiovascular considerations and trial evaluation*. *Diab Vasc Dis Res* 2012;9:163-9.
- <sup>12</sup> Holman RR, Cull CA, Turner RC. *A randomized double-blind trial of acarbose in type 2 diabetes shows improved glycemic control over 3 years (U.K. Prospective Diabetes Study 44)*. *Diabetes Care* 1999;22:960-4.
- <sup>13</sup> Yabe D, Watanabe K, Sugawara K, et al. *Effects of sitagliptin, acarbose and sulfonyleureas on postprandial levels of GLP-1 and GIP in Japanese patients with type 2 diabetes*. *Diabetologia* 2011;54(Suppl 1):S342.
- <sup>14</sup> Schnell O, Sheu WH, Watada H, et al. *An alpha-glucosidase inhibitor, acarbose, reduces body weight irrespective of glycemic control status*. *Diabetes* 2013;62(Suppl 1):A553.
- <sup>15</sup> Nakhaee A, Sanjari M. *Evaluation of effect of acarbose consumption on weight losing in non-diabetic overweight or obese patients in Kerman*. *J Res Med Sci* 2013;18:391-4.
- <sup>16</sup> Shimabukuro M, Higa M, Yamakawa K, et al. *Migliitol, alpha-glycosidase inhibitor, reduces visceral fat accumulation and cardiovascular risk factors in subjects with the metabolic syndrome: a randomized comparable study*. *Int J Cardiol* 2013;167:2108-13.
- <sup>17</sup> Liu HX, Li J, Liu B, et al. *Effect of acarbose on fecal bifidobacteria content in patients with type 2 diabetes mellitus*. *Chin J Endocrinol Metab* 2011;27:47-50.
- <sup>18</sup> Chiasson JL, Josse RG, Gomis R, et al. *Acarbose treatment and the risk of cardiovascular disease and hypertension in patients with impaired glucose tolerance: the STOP-NIDDM trial*. *JAMA* 2003;290:486-94.
- <sup>19</sup> Hanefeld M, Gagatay M, Petrowitsch T, et al. *Acarbose reduces the risk for myocardial infarction in type 2 diabetic patients: meta-analysis of seven long-term studies*. *Eur Heart J* 2004;25:10-6.
- <sup>20</sup> Monami M, Vitale V, Ambrosio ML, et al. *Effects on lipid profile of dipeptidyl peptidase 4 inhibitors, pioglitazone, acarbose, and sulfonyleureas: meta-analysis of placebo-controlled trials*. *Adv Ther* 2012;29:736-46.
- <sup>21</sup> Tschöpe D, Hanefeld M, Meier JJ, et al. *The role of co-morbidity in the selection of antidiabetic pharmacotherapy in type-2 diabetes*. *Cardiovasc Diabetol* 2013;12:62.
- <sup>22</sup> Derosa G, Maffioli P. *Efficacy and safety profile evaluation of acarbose alone and in association with other antidiabetic drugs: a systematic review*. *Clin Ther* 2012;34:1221-36.

## Sezione di autovalutazione

**1. L'effetto della terapia con acarbose sui livelli di emoglobina glicata è, mediamente, pari a:**

- a. 1,8%
- b. 3%
- c. 0,8%
- d. 0,3%

**2. L'uso di acarbose è controindicato in presenza di una delle seguenti condizioni, quale?**

- a. Scompenso cardiaco sistolico
- b. Colite ulcerosa
- c. Ripetute ipoglicemia
- d. Clearance creatinina uguale a 40 ml/min

**3. La dose media giornaliera di acarbose è pari a:**

- a. 300 mg
- b. 150 mg
- c. 450 mg
- d. 600 mg

**4. Gli inibitori dell'alfa glucosidasi hanno rispetto all'insulina:**

- a. Aumento della sensibilità all'insulina
- b. Riduzione della sensibilità all'insulina
- c. Non hanno effetto sulla sensibilità all'insulina
- d. Aumento dell'insulino-resistenza

PACINI  
EDITORE  
MEDICINA

Verifica subito le risposte on line  
[www.pacinimedica.it](http://www.pacinimedica.it)  
nuova sezione dedicata al DIABETE



# Quando l'amore ti fa pensare al diabete. Picchi glicemici postprandiali, balanopostite diabetica e acarbose nel diabete tipo 2 Paziente in trattamento con metformina e basale che ha iperglicemia postprandiale, aggiunta di acarbose

## Corrado Artale

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

### OBIETTIVI

- Saper riconoscere i segni clinici di scompenso metabolico in assenza di dati completi di laboratorio
- Conoscere la relazione tra i picchi iperglicemici postprandiali e patologia cardiovascolare
- Ricerca delle chiavi di lettura del progredire della malattia diabetica tramite l'interpretazione dei valori di emoglobina glicata, comprendendone le relazioni con le glicemie a digiuno e postprandiali
- Saper utilizzare i presidi farmacologici adatti a contrastare l'elevazione dei valori glicemici durante il periodo postprandiale nei diversi tipi di diabetici
- Contributi percentuali della glicemia a digiuno e postprandiale sul valore dell'emoglobina glicata

### CORRISPONDENZA

CORRADO ARTALE  
corrado.artale@gmail.com

## 1° step: Il diabete, all'improvviso

Fra i più gradevoli pazienti che abbia mai avuto, il signor Giancarlo, irradia simpatia e raccoglie identici sentimenti nei rapporti con gli altri. Figlio di due diabetici tipo due, ora anziani, sempre in discreto sovrappeso (alto 182 cm, pesa 95 kg, *body mass index* 28,7, circonferenza vita = 102 cm), ha conseguito una laurea prestigiosa che l'ha condotto presto a un buon lavoro importante, anche se sedentario.

Si è scoperto diabetico anche lui, come i genitori, durante l'unica malattia seria che abbia mai avuto. Cinque anni orsono, da un'apparente banale virus respiratorio, all'età di quarantasette anni, si sviluppò un'insidiosa broncopolmonite, quasi apiretica, che lo rese debolissimo e prostrato per più di dieci giorni. Forti dosi di steroidi e di antibiotici non procurarono immediatamente un sollievo, anzi divenne sempre più astenico, tossicoloso, deperito.

Proprio in quei giorni si accorse che aveva necessità di urinare quasi ogni ora e di notte si alzava fino a quattro volte, cose mai accadute prima. Aveva sempre la bocca asciutta e doveva bere in continuazione. Scopri da solo che era in preda ad uno scompenso diabetico: il glucometro dei suoi genitori gli tolse ogni dubbio: 360 mg/dl!

### Domande

- Perché un esordio così drastico, grave e improvviso in un soggetto a rischio di diabete per cause genetiche e ambientali?
- Era possibile già da qualche tempo sospettare in questa persona una condizione diabetica misconosciuta?
- È stato un errore non prescrivere prima una curva da carico orale di glucosio? È possibile che fino a pochi mesi prima della broncopolmonite le sue glicemie a digiuno fossero nella norma?

### Risposte

- Verosimilmente il paziente già si trovava, senza saperlo, nella condizione di una probabile alterata tolleranza al glucosio (IGT) oppure con una forma di diabete latente, vista l'assenza nell'anamnesi di esami specifici. Annualmente eseguiva dei controlli di laboratorio, richiesti dal datore di lavoro, e non riferisce mai glicemie a digiuno patologiche. La concomitanza di una grave infezione e di un trattamento steroideo a dosi sostenute ha sicuramente svelato una condizione metabolica ancora latente. La terapia steroidea ha la maggiore responsabilità nell'aver determinato lo scompenso glico-metabolico<sup>1 2 5 6</sup>.
- La sua condizione di predisposizione doveva indurre il suo medico a prescrivere una curva da carico già da qualche anno, proprio per la contemporaneità dei fattori di rischio di questo paziente.
- Volendo porre attenzione al rapporto fra glicemia a digiuno, emoglobina glicata e glicemia postprandiale (*la triade glicemica*), bisogna rilevare come nelle fasi cosiddette pre-cliniche, in cui le glicemie a digiuno sono sostanzialmente accettabili o solo lievemente alterate, è la glicemia postprandiale a determinare il valore dell'emoglobina glicata. Solo con l'aggravarsi della malattia e dello scompenso metabolico, con glicemie > 8%, che le glicemie a digiuno diventano significative per l'incremento del valore numerico dell'emoglobina. Inoltre è fondamentale rilevare come nella ridotta tolleranza al glucosio, prima che sopravvenga il diabete, le glicemie a digiuno appaiono normali mentre le glicemie post-



prandiali possono variare moltissimo, con picchi frequenti oltre il valore soglia di 140 mg/dl.

Man mano che la malattia diabetica si aggrava, come d'altronde naturale nel suo decorso tipico, si ha, prima, una lunga fase misconosciuta di prevalente alterazione delle glicemie postprandiali, poi la comparsa di glicemie alterate sempre più a digiuno e infine un'iperglicemia notturna.

Pare qui opportuno ribadire che, per valori di emoglobina glicata < 7,3%, il contributo percentuale delle glicemie postprandiali nel determinare questo valore sia del 70%, mentre le glicemie a digiuno contribuiscono per il restante 30%. Si vuol ribadire, perciò, che il valore stesso dell'emoglobina glicata orienta il medico nel discernere quali delle glicemie del paziente siano prevalentemente alterate<sup>7</sup>.

## 2° step: Un'imbarazzante complicità svela una condizione pericolosa

Chiesto il mio aiuto, accettò di buon grado il consiglio di iniziare un trattamento in urgenza con quattro iniezioni al giorno, tre di un analogo rapido insulinico aspart e una di ritardata glargine. In poche settimane rientrò in un compenso metabolico accettabile e iniziò una terapia combinata con dosi progressive di metformina a partire da 500 mg 3/die, fino a raggiungere in poche settimane 850 mg in tre somministrazioni refratte. Dodici unità di insulina glargine serali costituiscono la sua ulteriore tutela per assicurarsi un compenso accettabile.

- Riacquistato lo stato di salute preesistente, ha cominciato a diradare i nostri incontri e a non rispettare i nostri appuntamenti quadrimestrali per il monitoraggio della sua malattia e delle eventuali complicanze. I suoi diari glicemici mostrano delle glicemie "random" accettabili a digiuno al mattino, con qualche valore sporadico elevato due ore dopo i pasti. L'emoglobina glicata nell'ultimo anno varia tra 6,6, 6,8, 6,5%, la microalbuminuria è assente, nessuna complicanza nota della malattia al momento della diagnosi.

Diversi interventi educativi sullo stile di vita, sulla lotta al sovrappeso, sul mantenimento di un minimo programma di attività fisica, hanno determinato un modesto dimagrimento nei primi tempi. Tale progresso si è poi pregiudicato negli ultimi mesi con un ritorno al peso corporeo precedente l'esordio della malattia.

Ultimamente la sua qualità di vita è messa alla prova da un trasferimento per cause di lavoro che lo porta cinque giorni a settimana in una città vicina, dove è costretto a un tenore di vita poco salubre sia dal punto di vista alimentare che motorio.

Ha dovuto assumere una badante per gli anziani genitori e può trascorrere solo i week-end in casa propria. Ecco uno dei motivi che lo porta lontano anche dal medico e dal monitoraggio del suo diabete.

Non tutte le avversità, però, sono venute per danneggiarlo.

È accaduto che una splendida collega, nella nuova sede di lavoro, si sia innamorata di lui e viceversa.

Non si è mai sposato, ha sempre avuto delle fidanzate e delle amiche intime ma mai aveva provato i morsi dell'amore vero.

Questa volta, sarà l'avvenenza indiscutibile della sua collega, i quindici anni di differenza d'età, le opere occulte di Cupido ma il dottor Giancarlo è cotto a puntino.

Ormai ci vediamo per le visite nei periodi festivi e feriali e, proprio durante le vacanze natalizie, ho l'onore e il piacere di conoscere la nuova fidanzata del mio paziente.

Ha tutti i motivi per esserne orgoglioso e me ne rendo conto, la signora è veramente notevole, radiosa, attraente!

Il mio paziente è un po' impacciato dopo i convenevoli, non ha potuto fare gli esami che mi doveva, mi promette che li farà il giorno dopo e in settimana tornerà in visita.

Tre giorni dopo è davanti a me ma è solo.

Avevo percepito una vaga inquietudine la volta precedente e, prima di dare uno sguardo agli esami, lo invito a dirmi se non ci sia qualcosa che lo preoccupi.

Dal momentaneo disagio, tradito dalle sue espressioni non verbali, sono certo che c'entra la sessualità.

Ho indovinato ... ma solo in parte.

"Da più di un mese avverto un fastidioso bruciore misto a prurito alla base del glande, avere rapporti sessuali mi procura dolore e fastidio e, se mi consente, le faccio vedere che brutto aspetto desquamato ha questa parte del mio pene. Mi vergogno di questa cosa! Mai avuto nessuna malattia sessuale in vita mia, proprio in questo periodo mi doveva venire?"

Il caro dottor Giancarlo ha tutte le ragioni per allarmarsi, il suo solco balano-prepuziale è arrossato, desquamato, fissurato, anche il glande è interessato da chiazze eritematose di varia forma e qualche lieve fissurazione.

Da qualche mese si è accorto che ha necessità di urinare più spesso e in maniera più abbondante, a volte è costretto a svegliarsi due volte per notte. Non accade tutti i giorni ma questo fatto lo aveva già inquietato.

Il suo peso, 97 kg, è cresciuto e ha superato quello alla diagnosi, così anche la sua circonferenza vita, 104 cm.

Confessa che non solo ha omesso i controlli quadrimestrali dei suoi parametri di laboratorio ma non ha più fatto alcuna determinazione di glicemia capillare da quando si è dovuto trasferire per lavoro.

Mentre registro sulla sua cartella clinica gli esami che finalmente mi porta, gli spiego il nesso di alcuni parametri con questo suo nuovo imbarazzante disturbo.

Glicemia a digiuno = 123 mg/dl.

Creatininemia = 0,99 mg/dl.

Emoglobina glicata = 7,5%.

Trigliceridi = 203 mg/dl.

Colesterolo totale = 208 mg/dl.

Colesterolo HDL = 49 mg/dl.

Colesterolo LDL = 118,4.

Microalbuminuria = assente.

Esame delle Urine = glicosuria: +---.

"Come vede, dottore, non è poi così terribile la mia glicemia a digiuno, perché dice che c'entra il diabete con questa imbarazzante situazione? Perché questa glicata è così alta quando altre volte con glicemie simili non lo era?"

"È una risposta che daremo insieme: determini le glicemie due

ore dopo ogni pasto per una settimana durante queste ferie natalizie e mi porti un diario con i risultati.”

Nel frattempo do una serie di consigli igienici e terapeutici per soccorrerlo nelle parti intime.

### Domande

- È corretto l'approccio terapeutico durante l'episodio acuto di scompenso e quello successivo?
- È verosimile che le glicemie postprandiali divenissero sempre più un problema in un diabetico di questo tipo?
- È vero che le glicemie postprandiali elevate sono un fattore di rischio additivo per complicanze vascolari nei diabetici e nelle persone con IGT?

### Risposte

- Entrambe le strategie di cura sono corrette. La prima era dettata dalle condizioni di post-acuzie infettiva e dallo scompenso indotto dagli steroidi e obbedisce a tutte le linee guida esistenti per un diabete che esordisca con uno scompenso acuto (glicemie random comprese fra 270 e 370 mg/dl).
- La terapia post scompenso si è dimostrata adeguata al controllo della malattia, supportando il paziente sia dal lato della resistenza insulinica con la metformina, sia nella sua comprovata deficienza d'incremento insulinico come l'episodio di scompenso aveva svelato.
- Il punto debole della strategia usata (metformina 2,5 g/die - insulina glargine basale dodici unità) è proprio quello di non poter supportare il paziente nell'affrontare i picchi glicemici postprandiali, sia per il deficit incretino che per lo sfasamento temporale dei due picchi (insulinemico e glicemico). Se a questo si aggiunge la non aderenza del paziente alle prescrizioni dietetiche e dello stile di vita, si comprende come spesso nella fase postprandiale si verificassero glicemie che, superando la soglia renale, causavano glicosuria.
- Si stima che la diagnosi clinica di diabete sia mediamente preceduta da una fase asintomatica della durata di circa sette anni, durante i quali l'iperglicemia esercita la sua azione patologica a livello dei tessuti bersaglio, così che alla diagnosi clinica sono spesso già presenti le complicanze della malattia. Da circa trenta anni vi è ampia letteratura in questo senso<sup>8,9</sup>.

Infatti, è frequente che i pazienti presentino già complicanze croniche della malattia al momento in cui viene posta la diagnosi.

Si vuole qui riportare quanto dichiarato sulle “Linee guida per la gestione della glicemia postprandiale” dell’“International Diabetes Federation” per quanto riguarda le raccomandazioni nel 2007:

- l'iperglicemia postprandiale e dopo carico orale con glucosio è fattore di rischio indipendente per la malattia macrovascolare. Livello 1+;
- l'iperglicemia postprandiale è correlata a un aumento dello spessore intima-media della carotide (IMT). Livello 2+;
- l'iperglicemia postprandiale causa stress ossidativo, infiammazione e disfunzione endoteliale;
- l'iperglicemia postprandiale è dannosa e va corretta; il glucosio plasmatico a due ore dopo i pasti non dovrebbe superare 140 mg/dl, evitando comunque il rischio d'ipoglicemia;
- l'auto-monitoraggio della glicemia va tenuto in considerazione,

poiché ora è il metodo più pratico per monitorare la glicemia postprandiale;

- l'efficacia dei regimi terapeutici andrebbe monitorata con la frequenza necessaria a guidare la terapia verso il raggiungimento del target del glucosio plasmatico postprandiale<sup>7</sup>.

## 3° step: Il diabete ha fatto bene a quest'amore!

Dopo una settimana il dottor Giancarlo arriva preoccupato in studio con il diario glicemico.

Sebbene sostiene di aver osservato una dieta attenta ai criteri e quantità concordati, buona parte delle glicemie postprandiali superano i 160 mg/dl, con sei valori > 200 mg/dl.

Mentre gli spiego che la causa della sua balanopostite sta lì e che quei dati spiegano il valore della glicata di 7,5%, gli fornisco i presupposti scientifici per comprendere che il tipo di terapia che ha praticato sinora con la metformina e l'insulina basale la sera, non può mai riportare alla normalità il deficit incretino insulinico tipico del diabete tipo due nella fase precoce postprandiale. Il glucosio non utilizzato dalle cellule rimane in circolo e viene eliminato per via urinaria, aumentando le minzioni per il suo effetto osmotico e, depositandosi nel solco balano-prepuziale in piccolissime quantità, favorendo lo sviluppo di germi e miceti: da qui la sua fastidiosa complicanza.

Decidiamo di aggiungere alla metformina (2,5 g in tre somministrazioni refratte) e all'insulina basale glargine (16 unità prima di dormire) acarbose da 50 milligrammi in compresse all'inizio di ogni pasto principale.

Conoscendo il livello culturale del mio paziente, so che comprenderà pregi e limiti di questo farmaco. Tanto per evitargli ulteriori imbarazzi nell'intimità con la nuova amatissima compagna, prudentemente lo invito ad aumentare gradualmente la quantità del farmaco nuovo per studiarne la tollerabilità. L'eventualità di soffrire di flatulenza o diarrea diventa più probabile se si consumano cibi contenenti zuccheri in discreta quantità. La nuova medicina, infatti, evita che questi zuccheri siano assorbiti e li lascia a fermentare nell'intestino, da qui i disturbi, da una parte e i pregi, dall'altra. Il farmaco favorirà un ulteriore dimagrimento e lo terrà lontano dai piccoli abusi di dolci, puniti dopo alcune ore da flatulenza e diarrea, eventi sicuramente aborriti dal dottor Giancarlo. L'amore fa sempre miracoli.

Così, già dopo quarantacinque giorni, il dottor Giancarlo ritorna dalla città vicina alla nostra, dove lavora, apposta per commentare il diario glicemico. Non ci sono più glicemie postprandiali maggiori di 140 mg/dl, ha perso tre chilogrammi, trova ogni giorno il tempo di fare una passeggiata a passo svelto, la sua balanopostite è scomparsa.

Rinuncio ad aumentare l'acarbose a cento milligrammi tre volte al giorno, come mi ero ripromesso, e lo invito a rideterminare l'emoglobina glicata per le prossime vacanze pasquali.

Proprio per Pasqua ritorna con la sua deliziosa fidanzata: la felicità, come il sole, non si può oscurare e qui proprio brilla agli occhi di tutti.

Il mio caro amico e paziente ora pesa novanta chili, cinque chili

in meno dalla diagnosi e sette meno dall'ultimo anno, ha riacquisito tutta la sua contagiosa bonomia e simpatia.

Mi consegna orgoglioso il suo 5,9% di glicata insieme all'invito alle sue nozze di lì a due mesi.

Che bella cosa: se è vero che, a volte, l'amore fa pensare al diabete, il diabete ha fatto bene a quest'amore!

### Domande

- È indicato l'acarbose in un paziente trattato con metformina e un'insulina ritardata basale?
- Vista la relazione tra glicemie postprandiali elevate e alterazioni dell'endotelio intimale, questo farmaco può avere azioni positive sul rischio cardiovascolare dei diabetici?

### Risposte

- L'acarbose è indicato per correggere l'iperglicemia postprandiale nei diabetici di tipo due, anche in associazione a metformina e insulina. L'acarbose (un oligosaccaride di origine microbica in commercio in Italia dal 1995) è un antidiabetico orale con un peculiare meccanismo d'azione. Esso, infatti, inibisce l' $\alpha$ -glucosidasi dell'orletto a spazzola intestinale, enzima deputato alla degradazione degli oligo- e polisaccaridi presenti nella dieta. L'inibizione di questo enzima comporta un ritardo dose-dipendente nella digestione dei carboidrati, per cui il glucosio da essi derivante è liberato e assorbito più lentamente nel circolo sanguigno. Gli effetti farmacologici dell'acarbose, pertanto, sono i seguenti:
  - Riduzione prevalente della glicemia postprandiale.
  - Miglioramento dell'HbA<sub>1c</sub>: in media -0,86% (range 0,6-1,4%).
  - Assenza d'ipoglicemia (in caso d'ipoglicemia causata da altri antidiabetici associati, non utilizzare saccarosio ma glucosio o fruttosio).

L'acarbose si può associare con qualsiasi altro ipoglicemizzante e in alcuni studi è stato associato anche all'insulina, laddove vi erano difficoltà a raggiungere il target della glicemia postprandiale <sup>11</sup>.

Molto interessanti sono, da questo punto di vista, i risultati del già citato studio STOP-NIDDM relativamente agli end-point secondari, rappresentati dagli eventi cardiovascolari (CV) maggiori e dall'ipertensione. Nel gruppo trattato con acarbose, rispetto al gruppo placebo, si è osservata una riduzione del rischio d'infarto acuto del miocardio del 91%, una minore incidenza della comparsa d'ipertensione e, in generale, una riduzione di tutti gli eventi CV <sup>12</sup>.

Una metanalisi di sette studi randomizzati, controllati con placebo, in doppio cieco, con durata minima del trattamento di cinquantadue settimane, ha dimostrato una significativa riduzione del rischio per tutte le categorie di eventi CV (infarto e altri eventi CV) nei pazienti con DMT2 trattati con acarbose <sup>12,13</sup>. In un sot-

togruppo (n = 132) di soggetti facenti parte sempre dello studio STOP-NIDDM, è stata effettuata un'analisi per verificare l'efficacia dell'acarbose nel far diminuire la progressione dello spessore dell'intima-media carotidea <sup>10</sup>.

### Bibliografia

- 1 Bartolozzi G. *I meccanismi di azione dei corticosteroidi*. Medico e Bambino pagine elettroniche 2005;8(10) - [http://www.medicoebambino.com/\\_glicocorticoidi\\_inflammatione\\_recettori\\_mapk](http://www.medicoebambino.com/_glicocorticoidi_inflammatione_recettori_mapk)
- 2 *Metabolismo del cortisolo e l'intolleranza al glucosio*. Diabetes Res Clin Pract 2002;58:87-96 [J Clin Endocrinol Metab 2003].
- 3 Funnell MM, Anderson RM. *MSJAMA: the problem with compliance in diabetes*. JAMA 2000;284:1709.
- 4 Associazione Medici Diabetologi (AMD) - Società Italiana di Diabetologia (SID). *Standard italiani per la cura del diabete mellito 2014*.
- 5 Grimble RF. *Inflammatory status and insulin resistance*. Curr Opin Clin Nutr Metab Care 2002;5:551-9.
- 6 Singh JM, Palda VA, Stanbrook MB, et al. *Corticosteroid therapy for patients with acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review*. Arch Intern Med 2002;162:2527-36.
- 7 Ceriello A, Colagiuri S. *International Diabetes Federation guidelines for management of postmeal glucose: a review of recommendations*. Diabet Med 2008;25:1151-6.
- 8 Cavalot F, Petrelli A, Traversa M, et al. *Postprandial blood glucose is a stronger predictor of cardiovascular events than fasting blood glucose in type 2 diabetes mellitus, particularly in women: lessons from the San Luigi Gonzaga Diabetes Study*. J Clin Endocrinol Metab 2006;91:813-9.
- 9 Sorkin JD, Muller DC, Fleg JL, et al. *The relation of fasting and 2h postchallenge plasma glucose concentrations to mortality: data from the Baltimore Longitudinal Study of Aging with a critical review of the literature*. Diabetes Care 2005;28:2626-32.
- 10 Chiasson JL, Gomis R, Hanefeld M, et al. *The STOP-NIDDM Trial: an international study on the efficacy of an alpha-glucosidase inhibitor to prevent type 2 diabetes in a population with impaired glucose tolerance: rationale, design, and preliminary screening data. Study to Prevent Non-Insulin-Dependent Diabetes Mellitus*. Diabetes Care 1998;21:1720-5.
- 11 Kelley DE, Bidot P, Freedman Z, et al. *Efficacy and safety of acarbose in insulin-treated patients with type 2 diabetes*. Diabetes Care 1998;21:2056-61.
- 12 Hanefeld M, Gagatay M, Petrowitsch, et al. *Acarbose reduces the risk for myocardial infarction in type 2 diabetes patients: metanalysis of seven long-term studies*. Eur Heart J 2004;25:10-6.
- 13 Hanefeld M, Chiasson JL, Koeler C, et al. *Acarbose slows progression of intima-media thickness of the carotid arteries in subjects with impaired glucose tolerance*. Stroke 2004;35:1073-8.

## Report 31° Congresso Nazionale SIMG Firenze 27-29 novembre 2014

**Gerardo Medea**

Responsabile nazionale  
Area Metabolica SIMG

Si è svolto a Firenze dal 27-29 novembre il 31° Congresso Nazionale della SIMG.

Numerose le novità che hanno caratterizzato l'evento. Il più importante certamente è stato l'annuncio da parte del Presidente Cricelli circa il cambio di nome dell'associazione che non si chiamerà più semplicemente "Società Italiana di Medicina Generale ...", ma anche "... delle cure primarie".

SIMG, infatti, intende garantire a tutti i cittadini l'accesso alla nuova organizzazione territoriale delle cure primarie anche in collaborazione con altre Associazioni della medicina del territorio e della Sanità Pubblica.

A tal proposito il presidente Cricelli ha dichiarato. "Abbiamo proposte e idee precise sulle politiche sanitarie, sulla sostenibilità del sistema e sui nuovi modelli delle cure primarie. In particolare abbiamo una consolidata esperienza dei percorsi di formazione dei MMG. Abbiamo quindi pensato che anche nel nome, la nostra società scientifica debba quindi riflettere l'evoluzione profonda della nostra professione: da medici di medicina generale a medici delle cure primarie".

L'evento congressuale è stata anche un'occasione per presentare alcune originali e importanti iniziative scientifiche. Tra esse rammentiamo le due più significative: i progetti *Viola* e *Psychè*.

Secondo l'Istat (dati 2008) le donne comprese fra i 16 e i 70 anni che hanno subito violenza fisica e sessuale sono il 14,3% e perciò le donne vittime di violenze che frequentano gli studi dei medici di medicina generale variano da un numero che oscilla tra le 115 e le 120. Però solo il 30% di queste ne parla con il proprio medico di famiglia. Le motivazioni di questa ritrosia sono diverse: un po' perché pensano che il medico di medicina generale (MMG) non se ne occupi e un po' perché non ricevono domande dirette sul tema.

Il progetto *Viola* appunto è un'iniziativa che vuole invitare le donne a parlare con il proprio medico in caso subiscano delle violenze. Il fenomeno è, infatti, sottostimato e sottovalutato, ma è drammatico se consideriamo che nel 2013 si sono registrati in Italia 179 femminicidi, nel 70% dei casi all'interno delle mura domestiche, e che la violenza domestica è la seconda causa di morte nelle donne in gravidanza.

Il progetto *Psychè*, invece, ha l'obiettivo di trasferire ai camici bianchi del territorio le conoscenze diagnostiche e terapeutiche per la gestione del paziente con depressione (e disturbo bipolare).

Il tema politico centrale del 31° Congresso SIMG è stato il cooperativismo e l'apertura della medicina di famiglia a mutue e assicurazioni, a nuove competenze, a una diversa gestione dello studio. Per il Presidente Cricelli, infatti, "il configurarsi di Aft e Uccp al posto di gruppi e reti, lungi dal far tramontare il cooperativismo in medicina generale, gli darà nuovo impulso perché c'è bisogno di configurare nuovi servizi sul territorio. Le cooperative offrono al medico la possibilità di erogare le nuove prestazioni, ma devono essere oggetti di libera imprenditoria e possono aiutare la professione a intercettare un'offerta privata di servizi territoriali che ormai è inevitabile". Agganciato a questa innovativa visione della professione del medico di famiglia è il lancio di un'altra importante iniziativa della SIMG: la scuola di alta formazione che si occuperà appunto di formare i professionisti capaci di governare questi nuovi processi all'interno delle forme associative ed organizzative delle cure primarie e che avranno avanzate competenze cliniche ed organizzative.

Anche quest'anno il congresso si è caratterizzato per una consistente partecipazione dei

**CORRISPONDENZA**

GERARDO MEDEA  
medea.gerardo@simg.it



MMG provenienti da tutta Italia, e soprattutto per la presenza di un folto gruppo (oltre 500!) di giovani medici in formazione o in attesa della convenzione con il SSN.

Rimane, infatti, sempre forte la convinzione che la professione come pure la nostra società scientifica abbiano bisogno di forze “fresche” che siano in grado di fornire nuovi impulsi e un rinnovato entusiasmo.

Sempre robusto il contributo offerto al congresso dall'area metabolica. Tutte le sessioni si sono svolte utilizzando esclusivamente un approccio interattivo (talk show) e svariati strumenti multimediali.

Nella principale sessione dell'area i relatori (Matteo Monami, Antonio Nicolucci, Marco Passamonti, Lorenzo Zanini) si è trattato in modo approfondito il tema delle ipoglicemie (“Terapia antidiabetica e ipoglicemie: vecchio problema nuove soluzioni) sia dal punto di vista clinico che del peso economico, per fornire ai MMG informazioni, supporti e motivazioni per superare la “paura” di questa complicanza, che è una barriera importante e limitante sia per il medico sia per il paziente.

Molto partecipata è stata anche quest'anno la sessione dedicata alle patologie tiroidee (“... dottore ... non avrò mica la tiroide?! ...”) e in particolare all'ipotiroidismo. I problemi tiroidei sono ai primi posti per numero di accessi negli ambulatori di medicina generale (MG) e in molti casi (come l'ipotiroidismo) essi sono totalmente a carico dei medici di famiglia. Il dibattito con gli esperti invitati (Antonio Gasbarrini, Renato Guglielmi, Italo Paolini, Ilenia Pirola, Francesca Caselani) è stato particolarmente vivace anche su argomenti “fuoritema” come il ruolo nell'organismo del microbiota intestinale dal momento che si è scoperta la sua implicazione non solo nelle malattie che classicamente interessano il tratto gastrointestinale (colon irritabile, ecc.), ma anche in pato-

logie apparentemente molto lontane, come ad esempio l'obesità, il diabete, la schizofrenia, oltre che nell'assorbimento dei farmaci incluso la levotiroxina.

Molto “speciale” è stata, infine, la sessione dedicata all'uso dei farmaci generici in diabetologia (“La medicina narrativa in diabetologia a supporto della personalizzazione e umanizzazione della cura” con S. Giustini, L. Canciani, D. Artale, T. Iraci). La sessione, era collegata a un concorso (“Racconta il tuo Diabete”) destinato alle persone con diabete che sono state invitate a raccontare “le esperienze in particolar modo positive, la storia, le sensazioni e il vissuto determinati dalla propria condizione di malattia”, e che potessero essere rappresentativi della complessità del diabete e servire di incoraggiamento, aiuto e sostegno psicologico e morale ad altre persone con diabete e/o ai loro familiari. Durante la sessione sono stati premiati i 4 racconti più belli, poi magistralmente drammatizzati e recitati dal dott. Renato Giordano, attore e diabetologo.

Come nelle precedenti edizioni, l'area metabolica è stata coinvolta in molte altre sessioni del congresso in particolare quelle pertinenti l'area cardiovascolare, quali per esempio il talk show sulla nota 13 dal titolo provocatorio “Omega 3: la nota 13 ti ha confuso le idee? ... Noi vogliamo fare chiarezza!” e gestito a 4 voci da G. D'Ambrosio, P. Navarra, A. Poscia, S. Totaro.

Un'ultima nota piacevole riguarda il nostro collaboratore dell'Area Metabolica, dott. Dino Artale, che ha vinto il primo premio della sezione poster, relativo alla comunicazione in ambito scientifico. Ora l'appuntamento è per il 2015. Si potrà fare una prima valutazione circa gli effetti delle proposte e iniziative della SIMG (cooperativismo, scuola di alta formazione, ecc.) sui nuovi assetti organizzativi delle cure primarie.

## Uricemia e nutrizione

### La malattia di “papi e re” diventa ... popolare

C'era una volta “la gotta”, una malattia un tempo considerata quasi esclusiva delle classi agiate (vedi Figura al lato), ma che da molti secoli flagella l'umanità e non solo, visto che probabilmente anche dinosauri carnivori come il T. Rex ne soffrivano. Sappiamo da almeno 150 anni che questa dolorosa forma di artrite è causata da un eccesso di acido urico che nelle articolazioni “precipita” (cioè si solidifica in forma di cristalli), innescando la classica reazione acuta con tumefazione, rossore e dolore violento nelle articolazioni colpite. I cristalli di urato possono precipitare anche nei tessuti molli (formando i cosiddetti “tofi”), e nei reni, dove provocano la formazione di calcoli e, alla lunga, una nefropatia con possibile evoluzione verso l'insufficienza renale.

Non si tratta però di un problema che interessa solo reni e articolazioni. In questi ultimi anni gli studiosi hanno approfondito il rapporto esistente tra iperuricemia e le cosiddette “patologie della civiltà” come aterosclerosi e le malattie cardiovascolari. In effetti l'iperuricemia accompagna spesso quel grappolo di anomalie come la ridotta tolleranza ai carboidrati, l'obesità e l'ipertensione che viene denominato “sindrome metabolica”. Non a caso, iperuricemia e gotta sono letteralmente esplose negli ultimi decenni proprio in popolazioni in via di sviluppo dove però è aumentata rapidamente la disponibilità di cibo e la sedentarietà. Lo stile di vita moderno è il principale responsabile di questa diffusione, basti pensare, ad esempio, che una fiera popolazione di ex-guerrieri e cacciatori come i maori della Nuova Zelanda deve sopportare una prevalenza di iperuricemia del 17% (per capirci, quasi due persone su dieci), contro il 7,5% della popolazione di controllo. Contrariamente al passato, al giorno d'oggi iperuricemia e obesità sono maggiormente presenti nelle classi più disagiate, più esposte a una alimentazione di qualità scadente e alla sedentarietà. Per questi e altri motivi sono sempre più numerosi gli studi che suggeriscono come l'iperuricemia vada corretta anche se non sono presenti le classiche manifestazioni articolari come la “gotta”. Abbiamo farmaci efficaci nel ridurre l'iperuricemia, ma l'aspetto nutrizionale è fondamentale.

### Nutrizione e iperuricemia: non solo un problema di “carne”

Nell'immaginario popolare la gotta è sempre stata associata a un eccessivo consumo di carne e di proteine in generale, ma le cose non stanno precisamente in questi termini. L'iperuricemia è il risultato di uno squilibrio fra elevata produzione interna di purine (le molecole alla base della produzione di acido urico), e una ridotta eliminazione delle purine stesse. Di conseguenza andrebbe ridotta l'introduzione di cibi ad elevato



contenuto di purine come frutti di mare, frattaglie, pesce azzurro e carni. Però forse non tutti sanno che anche i legumi sono estremamente ricchi di purine: le lenticchie, ad esempio, ne contengono quasi tre volte di più della carne di vitello. Al contrario i latticini, pur ricchi di proteine, avrebbero un'azione protettiva nei confronti della gotta.

In realtà, anche adottando una dieta a bassissimo contenuto di purine (che fra l'altro sarebbe estremamente monotona), i risultati non sono un granché: al massimo l'uricemia viene ridotta di circa 1 mg/dl (i valori normali dell'uricemia sono compresi fra 3 e 7 mg/dl). È invece fondamentale la riduzione drastica dell'introito di vino, birra e qualunque altro genere di alcolico, visto che l'alcool aumenta la produzione di acido urico e ne riduce l'eliminazione renale. La birra risulta particolarmente dannosa perché ricca di purine a causa del suo contenuto in lieviti. È invece sempre valido il consiglio di aumentare l'apporto di acqua (almeno un litro e mezzo al dì), in modo da diminuire il rischio di calcoli renali.

Sul banco degli “imputati” è recentemente salito un nutriente che certa pubblicità spaccia come “benefico” sempre e comunque: il fruttosio. Il fruttosio è contenuto nel comune zucchero da cucina, ma è usato massicciamente anche come dolcificante nell'industria alimentare (si pensi ad esempio alle bibite gassate o a certi prodotti da forno industriali). Esiste una relazione precisa fra livelli di acido urico e contenuto di fruttosio nella dieta, che va quindi riportato a livelli ragionevoli. In generale si ottengono risultati lusinghieri adottando un regime ipocalorico equilibrato volto a combattere l'obesità, condizione clinica frequentemente associata all'iperuricemia.

Riassumendo, un regime alimentare volto a combattere l'iperuricemia deve essere normocalorico (o ipocalorico se si è in sovrappeso), a basso contenuto di purine, e soprattutto, di zuccheri semplici come il fruttosio.

Maurizio Sudano, Franco Gregorio

# CONCORSO FOTOGRAFICO



organizzato dalla rivista **MEDIA**



## “Fotografiamo **il Diabete**”

**Primo classificato**

### “**Più frutta meno diabete**”

*Francesca Caselani*



**Vedi tutte le foto che hanno  
partecipato al concorso**



PACINI  
EDITORE  
MEDICINA

*Da 15 anni accanto ai  
Medici che curano il diabete*

[www.pacinimedica.it](http://www.pacinimedica.it)





**TUTTO DIABETE**

**NOTIZIE DAL MONDO DEI DEVICE**

**NOTIZIE DAL MONDO DEL FARMACO**

**FOCUS**





## Barbara Carabba

Specialista in endocrinologia  
e malattie del ricambio-diabetologia  
CAD territoriale RMB

### CORRISPONDENZA

BARBARA CARABBA  
barbara.carabba@libero.it

# L'importanza della flessibilità terapeutica per migliorare aderenza alla terapia nel diabete tipo 2

S.V. è un uomo di 57 anni, libero professionista nell'ambito dell'edilizia, con un'attività lavorativa impegnativa con orari irregolari, moderato fumatore e bevitore, sedentario, separato. Giunge al nostro ambulatorio nell'aprile 2013 inviato dal medico di medicina generale (MMG) dopo un riscontro occasionale di iperglicemia effettuato con il glucometro della madre.

Alla prima visita nell'aprile 2013 il paziente si presentava con un indice di massa corporea (BMI) pari a 29 kg/m<sup>2</sup> (88 kg per 173 cm altezza), circonferenza vita 110 cm, pressione arteriosa (PA) 150/90 mmHg, glicemia 190 mg/dl, HbA<sub>1c</sub> 8,3%, colesterolo totale 245 mg/dl, colesterolo HDL 35, trigliceridi 210 mg/dl, colesterolo LDL 168, creatinemia 0,9 mg/dl, nella norma il resto delle analisi.

Riferiva familiarità per diabete mellito e malattie cardiovascolari (madre affetta da diabete mellito con vasculopatia cerebrale cronica, padre deceduto per infarto miocardico acuto a 63 anni).

Si inizia terapia con metformina 1000 x 2/die, simvastatina 20 mg/die, ramipril 5 mg/die, si danno informazioni dietetiche e di stile di vita. Si prescrivono analisi di controllo a 3 mesi, consigliando di fare autocontrollo glicemico; si prescrive visita cardiologica + ECG, ecodoppler TSA, visita oculistica con esame del fondo oculare (FO).

Alla visita successiva, nel settembre 2013, il paziente torna a controllo con le seguenti analisi: glicemia 170 mg/dl, HbA<sub>1c</sub> 8%, assetto lipidico non ancora a target (LDL pari a 155 mg/dl). I parametri antropometrici non si sono modificati, PA 125/85 mmHg. Il paziente non riporta autocontrollo glice-

mico, perché riferisce di non avere possibilità di farlo, ne ha assunto la terapia con regolarità. Ha leggermente incrementato l'attività fisica, ma stando fuori casa sia per pranzo sia spesso a cena non ha seguito attentamente le indicazioni dietetiche.

Nei limiti gli accertamenti richiesti ove si escluda un inspessimento delle carotidi comuni, seppur emodinamicamente non significativo.

Si rinforza lo stile di vita, suggerendo di aumentare l'attività fisica, si insiste sull'importanza dell'autocontrollo glicemico domiciliare e si modifica la terapia:

- metformina 1000 1 x 2/die;
- liraglutide 1,2 mg/die;
- rosuvastatina 10 mg;
- ramipril 5 mg.

Torna dopo 7 mesi (ha mancato un appuntamento per motivi di lavoro) nel marzo 2014.

Riferisce nausea e dolori addominali in seguito all'assunzione di liraglutide a dosaggio pieno di 1,2 e di aver quindi assunto il farmaco in maniera non regolare.

Ha assunto la metformina al mattino con discreta regolarità e ha eseguito saltuariamente la misurazione della glicemia la mattina a digiuno.

Le analisi mostrano: HbA<sub>1c</sub> 7,8%, colesterolo LDL 115 mg/dl, nella norma le altre analisi. Le poche glicemie effettuate mostrano glicemie a digiuno mediamente intorno a 160 mg/dl.

Il paziente è riuscito a perdere 2 kg di peso corporeo mantenendo comunque un BMI di franco sovrappeso, la circonferenza vita si è lievemente ridotta (99 cm), la PA pari a 125/85 mmHg.

Visti i lievi risultati positivi ottenuti dal paziente, sebbene gli obiettivi da raggiungere per un paziente relativamente giovane, sia come età sia come storia di malattia, in assenza di complicanze sarebbero più stringenti, non vogliamo inserire una sulfanilurea per paura delle ipoglicemie (il paziente lavora in cantieri, su impalcature e non assume i pasti in modo regolare), decidiamo di rinforzare l'aspetto dello stile di vita e alimentare e si suggerisce di assumere regolarmente liraglutide, perché i disturbi dovuti al farmaco nel tempo si dovrebbero attenuare.

Torna a controllo nel settembre 2014 con il compenso glicometabolico sostanzialmente invariato: HbA<sub>1c</sub> 7,8%, BMI 29 kg/cm<sup>2</sup>, PA 125/85 mmHg. Il paziente lamenta ancora nausea associata all'assunzione del farmaco, che assume in maniera discontinua.

Si decide dunque di modificare terapia con:

- exenatide 1 volta a settimana;
- metformina 1000 mg 1 x 2/die;
- invariata la restante terapia.

Rivediamo il paziente nel gennaio 2015.

Le analisi effettuate mostrano glicemia 135 mg/dl e HbA<sub>1c</sub> 7,0%. Il paziente ha tollerato la terapia exenatide settimanale che ha portato, oltre che a un miglioramento del compenso glicemico, anche a una perdita di peso, che attualmente è di 81 kg.

Si rinforza lo stile di vita e l'attività fisica e si rinvia a un controllo tra 4/6 mesi mantenendo la stessa terapia.

È stato difficile, in questo paziente, ottenere subito un discreto compenso gli-

cometabolico; ciò probabilmente è stato causato da orari lavorativi irregolari e da una vita personale anch'essa non routinaria. Il paziente ha sempre avuto difficoltà a seguire un regime dietetico corretto e ad assumere correttamente la terapia via via somministratagli.

Con l'introduzione dell'exenatide una volta a settimana si è riusciti a ottenere un'aderenza alla terapia da parte del paziente, con conseguente miglioramento del quadro glicometabolico. La scarsa aderenza alla terapia può rappresentare

un ostacolo per il raggiungimento di un compenso glicemico ottimale ed è spesso dovuta alla complessità degli schemi terapeutici; studi hanno dimostrato che terapie con minori somministrazioni sono associate a una maggiore aderenza<sup>1</sup>. Inoltre la comparsa in misura minore di effetti collaterali gastrointestinali ha sicuramente permesso al paziente di continuare la terapia, cosa che non è successo con la liraglutide<sup>2</sup>. Il caso clinico del nostro paziente è emblematico di come una terapia semplice ma efficace pos-

sa portare al raggiungimento di un buon compenso glicometabolico.

### **Bibliografia**

- <sup>1</sup> Pollack M, Chastek B, Williams S, et al. *Impact of treatment complexity on adherence and glycemic control: an analysis of oral antidiabetic agents*. J Clin Outcomes Manag 2010;17:257-65.
- <sup>2</sup> Buse JB. *Exenatide once weekly versus liraglutide once daily in patient with type 2 diabetes (DURATION-6): a randomised, open-label study*. Lancet 2013;381:117-24.

## Antonello Carboni

Dirigente medico Struttura Complessa a valenza aziendale di Diabetologia e malattie metaboliche, ASL 2 di Olbia

### CORRISPONDENZA

ANTONELLO CARBONI  
acarboni@aslolbia.it

# Rapido effetto di riduzione ponderale e normalizzazione dei valori glicemici con exenatide LAR in paziente diabetica obesa in precedente terapia insulinica intensiva

Il diabete tipo 2 è caratterizzato da insulino-resistenza e da comorbidità che possono condizionare l'utilizzo dei vari farmaci insulino-sensibilizzanti.

La sig.ra SM, di 66 anni, è affetta da diabete tipo 2 dal 1985, complicato da retinopatia già laser-trattata, obesità di III grado, lieve insufficienza renale cronica (IRC), pregresso infarto miocardico acuto, scompenso cardiaco Classe 1 NYHA e sindrome ansioso-depressiva.

Ha praticato dalla diagnosi terapia insulinica multiiniettiva (insulina umana regolare 10 + 15 + 10 UI e NPH 16 UI), associata per brevi periodi a metformina a basso dosaggio, sospesa per polmonite o scompenso cardiaco. Nell'ultimo anno si evidenziava ulteriore aumento ponderale e discreto compenso glicemico complessivo con ripetute lievi ipoglicemie notturne e dopo i pasti.

A ottobre 2014 gli esami ematochimici mostravano HbA<sub>1c</sub> 7,5%, lieve IRC [calcolo della velocità di filtrazione glomerulare (eGFR) 52 ml/min MDRD (*modification of diet in renal disease*)], peso 99 kg e indi-

ce di massa corporea (BMI) 47 kg/m<sup>2</sup>. Il diario glicemico mostrava ampia variabilità a digiuno (da 60 a 170 mg/dl) e valori dopo i pasti entro 150 mg/dl con alcune lievi ipoglicemie nonostante riduzioni progressive delle dosi di insulina (lyspro 12 + 17 + 15 UI e glargine progressivamente da 44 a 36 UI).

Viste le ipoglicemie ripetute, la verosimile residua produzione di insulina e la marcata insulino-resistenza legata all'obesità e il progressivo incremento ponderale da iperinsulinizzazione, si decide di sostituire l'insulina prandiale (44 UI) con exenatide LAR 2 mg/settimana e gliclazide RM 60 mg/die a colazione, continuando per 4 settimane l'insulina basale glargine a dose dimezzata (18 UI).

Dopo 4 settimane di questa terapia si evidenziava calo ponderale di 6,6 kg, valori glicemici tra 130 e 140 mg/dl a digiuno e costantemente inferiori a 140 mg/dl dopo i pasti, assenza di ipoglicemie. Si è assistito inoltre a un netto ed evidente miglioramento del tono dell'umore (la paziente non aveva mai sorriso durante le visite precedenti).

Si è consigliato alla paziente di sospendere la terapia insulinica basale e continuare con la restante terapia.

Al controllo dopo altre 4 settimane il peso si era ridotto di altri 2 kg, le glicemie a digiuno restavano entro 120 mg/dl e dopo i pasti entro 150 mg/dl, in assenza di ipoglicemie.

Questo è un caso di evidente efficacia in breve periodo dell'exenatide LAR, usata in persona che ha sempre praticato terapia insulinica intensiva a dosi progressivamente crescenti per marcata insulino-resistenza.

Gli effetti positivi riguardano: il calo ponderale rapido e netto, senza effetti collaterali; il miglioramento del compenso glicemico con scomparsa delle ipoglicemie e riduzione della variabilità glicemica; riduzione della spesa farmaceutica per sospensione della terapia insulinica ad alto dosaggio e riduzione dei presidi per l'automonitoraggio; soggettivo e oggettivo miglioramento del tono dell'umore e della qualità della vita della paziente.

## Caso clinico: un diabete insolito

Il sig. Angelino 53enne coniugato con prole, disoccupato non fuma e non beve alcolici, buon mangiatore segue una dieta normovariata. Ha familiarità positiva per diabete mellito tipo 2 (T2DM) (padre).

In anamnesi figura epatite da virus A in età giovanile. A 37 anni diagnosi di macroadenoma ipofisario prolattino-secerente, trattato con terapia chirurgica e radiante. Successivo trattamento farmacologico con cabergolina proseguito fino a 49 anni, poi sospeso per TAC sella turcica negativa e normalizzazione dei livelli sierici di prolattina; follow-up radiografico e di laboratorio negativo confermato a tutt'oggi. Nella norma il restante quadro ormonale dell'adenoipofisi. Ipercolesterolemia in terapia con fluvastatina 80 mg/die.

A 48 anni formulata diagnosi laboratoristica di diabete mellito (OGTT: glicemia a digiuno 126 mg/dl, dopo 120 minuti dal carico glicemia 206 mg/dl) consigliata dieta povera di carboidrati e raccomandato follow-up diabetologico.

Al controllo ambulatoriale successivo non effettuato nei tempi prestabiliti si documenta all'età di 51 anni HbA<sub>1c</sub> 6,6%, glicemia a digiuno 125 mg/dl con conferma del trattamento dietetico, glicosuria assente.

Si presenta in ambulatorio di diabetologia per grave scompenso glicometabolico (glicemia a digiuno 255 mg%) associato a sintomatologia tipica (calo ponderale, poliuria e polidipsia). Viene impostata terapia con metformina al dosaggio di 2 g/die dopo breve parentesi di trattamento con glimepiride interrotta per ipoglicemie ricorrenti. Esame obiettivo: buone condizioni generali, peso kg 61,5, altezza 159 cm, indice di massa corporea (BMI) 24,4, pressione ar-

teriosa omerale (PAO) 150/90, Fc 60r, polsi periferici presenti nei punti di repere, no soffi carotidei, no deficit neurologici.

Il paziente per motivi personali sfugge ai controlli ambulatoriali programmati e si ripresenta a distanza di un anno per riscontro di ipertensione arteriosa per la quale viene suggerita terapia con irbesartan 150 mg/die. Si documenta inoltre compenso glicometabolico soddisfacente con HbA<sub>1c</sub> 6,8%, assenza di glicosuria, glicemia basale 159 mg/dl e post-prandiale 162 mg/dl e stabilità del peso. Si conferma il trattamento antidiabetico in corso.

A 55 anni comparsa di DE, proteinuria, cardiopalmo, sudorazione profusa, cefalea, microematuria, peggioramento del quadro ipertensivo e glicometabolico (HbA<sub>1c</sub> 7,6%); esegue studio ecografico dell'addome e successivo approfondimento TAC con rilievo di incidentaloma surrenalico sinistro del diametro di 5 x 6 cm. Il test di Nugent risulta negativo mentre si registra marcato rialzo delle catecolamine plasmatiche – adrenalina 707 (20-480 pg/ml), noradrenalina 5546 (70-480 pg/ml) – e urinarie – adrenalina 187,9 mg/24 h (1,7-22,4) e noradrenalina 955 mcg/24 h (12-85). Sottoposto pertanto a intervento chirurgico di ablazione con diagnosi istologica di feocromocitoma (aree centrali emorragiche, non evidenza di necrosi, non evidenza di immagini di invasione endolinfatica, circostante parenchima surrenalico nella norma).

All'intervento fa seguito normalizzazione del compenso glicometabolico (HbA<sub>1c</sub> < 6,5% e glicemia persistente-

mente < 126 mg% a digiuno, nella norma la glicemia post-prandiale) con solo trattamento dietetico confermato a un recentissimo controllo ambulatoriale (HbA<sub>1c</sub> 12/2014 = 6,3%). Anche i valori pressori di Angelino, oggi 63enne, sono ben controllati con doxazosin 2 mg 1/2 cpr 2/die.

## Discussione

La diagnosi di diabete è semplice e si basa sui seguenti criteri diagnostici:

- in presenza di sintomi tipici della malattia (poliuria, polidipsia e calo ponderale), la diagnosi di diabete è posta con il riscontro, anche in una sola occasione di glicemia casuale  $\geq 200$  mg/dl (indipendentemente dall'assunzione di cibo);
- in assenza dei sintomi tipici della malattia la diagnosi di diabete deve essere posta con il riscontro, confermato in almeno due diverse occasioni di:
  - glicemia a digiuno  $\geq 126$  mg/dl (per digiuno si intende almeno 8 ore di astensione dal cibo)

oppure

- glicemia  $\geq 200$  mg/dl 2 ore dopo carico orale di glucosio (eseguito con 75 g)

oppure

- HbA<sub>1c</sub>  $\geq 48$  mmol/mol (6,5%) (a condizione che il dosaggio dell'HbA<sub>1c</sub> sia standardizzato, allineato all'IFCC (*Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*) e che si tenga conto dei fattori che possono interferire con il dosaggio).

Non risulta altresì altrettanto immediata la corretta classificazione riportata sulla Tabella I e basata sul criterio eziologico.

**Giovanni Saccà**

Azienda Ospedaliera di Melegnano, Ospedale Predabissi, Struttura Complessa di Medicina Interna, Ambulatorio di Diabetologia

**CORRISPONDENZA**

GIOVANNI SACCÀ  
giansacca@libero.it



**Tabella I.** Classificazione eziologica del diabete mellito (WHO 2006, ADA 2014).

**Diabete mellito tipo 1** - È causato da distruzione beta-cellulare su base autoimmune o idiopatica ed è caratterizzato da una carenza insulinica assoluta (la variante LADA, *Latent Autoimmune Diabetes in Adult*, ha decorso lento e compare nell'adulto)

**Diabete mellito tipo 2** - È causato da un deficit parziale di secrezione insulinica, che in genere progredisce nel tempo ma non porta mai a una carenza assoluta di ormone e che si instaura spesso su una condizione, più o meno severa, di insulino-resistenza su base multifattoriale

#### Altri tipi di diabete

- Difetti genetici della beta-cellula
- Difetti genetici dell'azione insulinica
- Malattie del pancreas esocrino
- Endocrinopatie
- Indotto da farmaci o sostanze tossiche
- Infezioni
- Forme rare di diabete immuno-mediato
- Sindromi genetiche rare associate al diabete

**Diabete gestazionale** - È causato da difetti funzionali analoghi a quelli del diabete tipo 2, viene diagnosticato per la prima volta durante la gravidanza e in genere regredisce dopo il parto per ripresentarsi spesso a distanza di anni con le caratteristiche del diabete tipo 2.

Il feocromocitoma è definito *ten percent tumor* in quanto è nel 10% dei casi bilaterale, familiare, extrasurrenale, a insorgenza pediatrica, maligno o si manifesta con un ictus o associato con una *MEN Syndromes*. Determina iperglicemia con vari meccanismi: blocco della secrezione e peggioramento della sensibilità insulinica, stimolo della lipolisi e della glicogenolisi. È un tumore raro la cui prevalenza nella popolazione generale è di 2-8 casi/milione/anno. È di maggior frequenza nella 4<sup>a</sup>-5<sup>a</sup>

decade di vita. Non si riportano differenze significative tra i 2 sessi <sup>2</sup>.

## Conclusione

Il caso clinico, collocabile nosograficamente nell'ambito "altri tipi di diabete", anche se percentualmente poco rilevante, ribadisce l'opportunità di un completo e precoce inquadramento diagnostico sin dall'esordio di malattia, premessa indi-

spensabile per guidare le scelte terapeutiche più adeguate e mirate alla prevenzione delle complicanze.

## Bibliografia

- <sup>1</sup> *Standard Italiani per la cura del diabete mellito* - SID-AMD 2014.
- <sup>2</sup> *Diagnostica in endocrinologia clinica. Manuale per valutazione e inquadramento di patologie surrenaliche e ipertensione arteriosa endocrina* - AME 2008.

# Migliore efficacia del trattamento con exenatide LAR verso insulina basal plus in una paziente normopeso con lunga durata di diabete mellito tipo 2

**Monica Modugno**

Responsabile Day-Service Diabete,  
Ex Ospedale Paradiso Gioia del Colle,  
ASL Bari - DSS 13

**CORRISPONDENZA**

MONICA MODUGNO  
moniquemodugno1971@gmail.com

## Descrizione

Angela di 72 anni è vedova, vive sola ma ha tre figli sposati che si preoccupano molto di lei. Le è stato diagnosticato il diabete tipo 2 (DMT2) da circa 20 anni, ha sempre assunto con regolarità le medicine che i dottori le prescrivevano, ma il suo diabete è sempre andato maluccio, così da circa 1 anno ha dovuto iniziare la terapia insulinica 2 volte al giorno, a pranzo e prima di coricarsi.

Angela giunge alla mia osservazione inviata dal suo medico curante in Day-Service per valutare le complicanze del diabete e lo stato metabolico recente.

Angela comunica subito la sua forte preoccupazione per l'impatto negativo che la terapia insulinica e l'automonitoraggio glicemico stanno avendo sulla sua vita e quella dei suoi figli, che la aiutano a effettuare l'insulina che lei non riesce a fare da sola (Tab. I).

All'esame obiettivo si osservano: peso 55 kg, altezza 150 cm, circonferenza vita 96 cm, indice di massa corporea (BMI) 25,8, pressione arteriosa sistolica/diastolica (PAS/PAD): 120/60 mmHg; 72 bpm ritmica; assenza di soffi carotidei, masse pulsanti ad-

dominali, polsi periferici normosfigmici, tiroide non palpabile, obiettività polmonare e addominale non significativa.

All'anamnesi familiare entrambi i genitori presentavano il diabete insorto intorno ai 60 anni, ma entrambi erano poi deceduti per patologie neoplastiche.

All'anamnesi patologica remota Angela riferisce di essere ipertesa dalla stessa epoca del diabete quando pesava circa 65 kg, di essere in terapia con un'associazione sartanico tiazidico, doxazosina e antiaggregante piastrinico e di assumere le medicine per il colesterolo (atorvastatina 20 mg) da circa 10 anni.

Il compenso glicemico negli ultimi 10 anni è stato piuttosto scadente (HbA<sub>1c</sub> 8-8,5%) nonostante nell'ultimo anno assuma un analogo basale bed time (16 UI) e un analogo prandiale (8 UI) a pranzo e sitagliptin 50/1000 a colazione e cena. Riferisce talvolta nel pomeriggio delle ipoglicemie lievi-moderate perché non sa ben gestire l'insulina che effettua a pranzo.

Dagli esami eseguiti in Day-Service Angela presenta già un danno microangiopatico iniziale [retinopatia diabetica non proliferante e nefropatia incipiente con microalbumi-

nuria e GFR (*glomerular filtration rate*) conservato]. L'ecocolordoppler TSA (dei tronchi sovraortici) presenta un lieve ispessimento miointimale compatibile con l'età, l'ECG e l'ecocardiogramma risultano normali ma la valutazione del rischio cardiovascolare rimane tuttavia molto elevato.

Un'ecografia dell'addome superiore non evidenzia litiasi biliare ma solo una lieve stasi epatica con indici di colestasi normali. La DEXA del rachide e del femore sinistro risulta nella norma per età (Z score).

Esami biochimici:

- profilo glicemico:  
prima dei 3 pasti principali: 185, 215, 169;  
2 ore dopo i 3 pasti principali: 190, 210, 180;
- HbA<sub>1c</sub> 8,2%, glicemia a digiuno 174 mg/dl, AER (*albumin excretion rate*) 50 mg/l, GFR 88 ml/m.

## Trattamento

La pressante richiesta di Angela di sospendere la terapia insulinica, la necessità di migliorare il compenso glicemico per rallentare/arrestare le complicanze microangiopatiche iniziali già in atto e la già efficace azione delle gliptine sulla glicemia postprandiale a colazione e cena, che ci lasciavano ipotizzare la presenza di una buona riserva pancreatica (nonostante la lunga durata di malattia), suggerivano di sospendere entrambe le insuline basale e prandiale e si prescriveva terapia con exenatide LAR 2 mg sottocute sull'addome 1 volta a settimana. Nota essere più potente rispetto alle gliptine e simile all'insulina come azione farmacologica, in "add on" a pioglitazone 15 mg + metformina 1,5 g/die si aggiungeva la gliclazide RM 30 mg a colazione solo per i primi 3 mesi,

**Tabella I.** Parametri clinico-metabolici.

	BASE PRIMA DELLA TERAPIA CON EXENATIDE LAR	3 MESI	8 MESI
Peso	55 kg	52 kg	50 kg
Circonferenza vita cm	98	96	94
BMI	25,8	24,8	24
Pressione arteriosa mmHg	120/60	100/55	120/65
HbA <sub>1c</sub>	8,2%	7,6%	7,1%
Glicemia	174	155	114
Microalbuminuria mg/l	50	33	18
GFR ml/m	88	92	90

dato che l'efficacia maggiore del pioglitazone si evidenzia dopo circa 2 mesi dall'inizio del trattamento. Si riconfermava il resto della terapia anti-ipertensiva, ipolipemizzante e anti-aggregante assunta.

## Risultati

Le prime due settimane Angela è stata addestrata dall'infermiera dedicata in diabetologia alla corretta esecuzione della somministrazione s.c. dell'exenatide LAR al fine di prevenire eventuali reazioni avverse nel sito di iniezione. Per circa 1 mese ha lamentato astenia, inappetenza, alvo tendenzialmente stitico che si sono poi gradualmente attenuati sino a scomparire del tutto.

In concomitanza lipasi, amilasi, transaminasi, gamma GT e anticorpi anti *Helicobacter pylori* risultavano negativi.

A 3 mesi sospendeva doxazosina e tiazidico per controllo sovra-ottimale della pressione arteriosa e la terapia iniettiva exenatide LAR

risultava ben tollerata con normalizzazione del senso di fame e sazietà.

A otto mesi il profilo glicemico risultava ottimale prima dei 3 pasti: 117, 128, 160; 2 ore dopo i 3 pasti: 152, 141, 155 e proseguiva con dramion 30 mg 1/2 cp a colazione, competact a pranzo e bydureon 2 mg settimanale, olmesartan 20 mg, atorvastatina 20 mg e ASA 100 mg.

## Conclusioni

L'exenatide LAR è risultata: 1) più efficace della terapia insulinica in regime basal/plus nel raggiungimento del target glicemico auspicato al fine di rallentare/regredire il danno microangiopatico nonostante la lunga durata di malattia (20 anni); 2) più tollerata con miglioramento della qualità di vita della paziente e dei suoi familiari (care-givers) grazie alla riduzione del numero di somministrazioni s.c. (settimanali e non più BID) e di punture finalizzate all'autocontrolloglicemico. La pa-

ziente si sentiva più autonoma e soddisfatta del processo di cura con riduzione del numero di compresse assunte e migliore aderenza al trattamento.

## Bibliografia

- Bennett WL, Maruthur NM, Singh S. *Comparative effectiveness and safety of medications for type 2 diabetes: an update including new drugs and 2-drug combinations*. Intern Med 2011;154:602-13.
- Diamant M, Van Gaal L, Stranks S et al. *Safety and efficacy of once-weekly exenatide compared with insulin glargine titrated to target in patients with type 2 diabetes over 84 weeks*. Diabetes Care 2012;35:683-9.
- Bergenstal R, Wisham C. *Efficacy and safety of exenatide once weekly versus sitagliptin or pioglitazone as an adjunct to metformin for treatment of type 2 diabetes (DURATION-2): a randomised trial*. Lancet 2010;376:431-9.

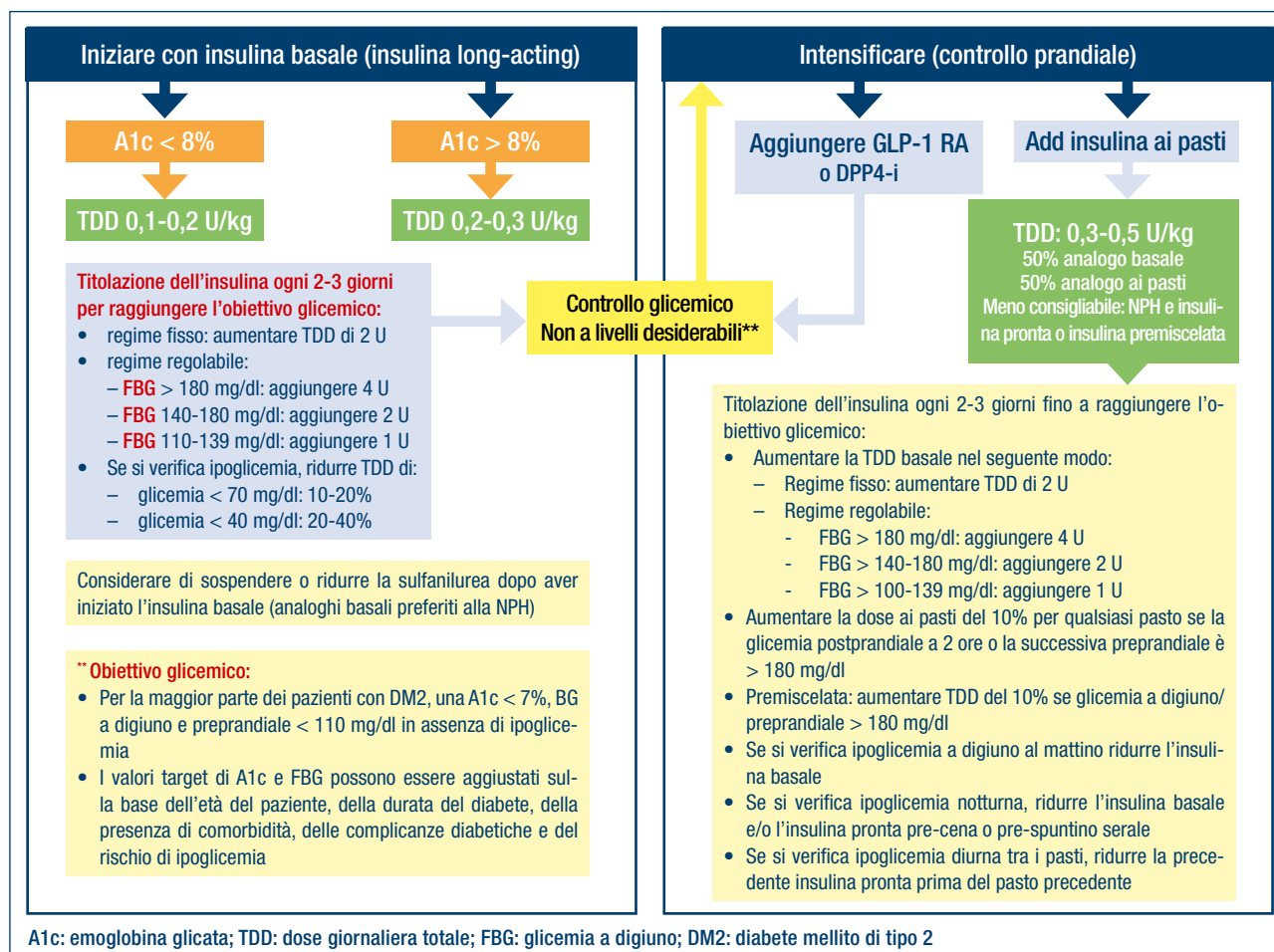


Figura 1.

Algoritmo per aggiungere/intensificare l'insulina.

# Gli SGLT-2 inibitori, una nuova strategia terapeutica nel trattamento del diabete tipo 2: focus su dapagliflozin

**Paola Ponzani**

S.S.D, ASL 3 Genovese

**CORRISPONDENZA**

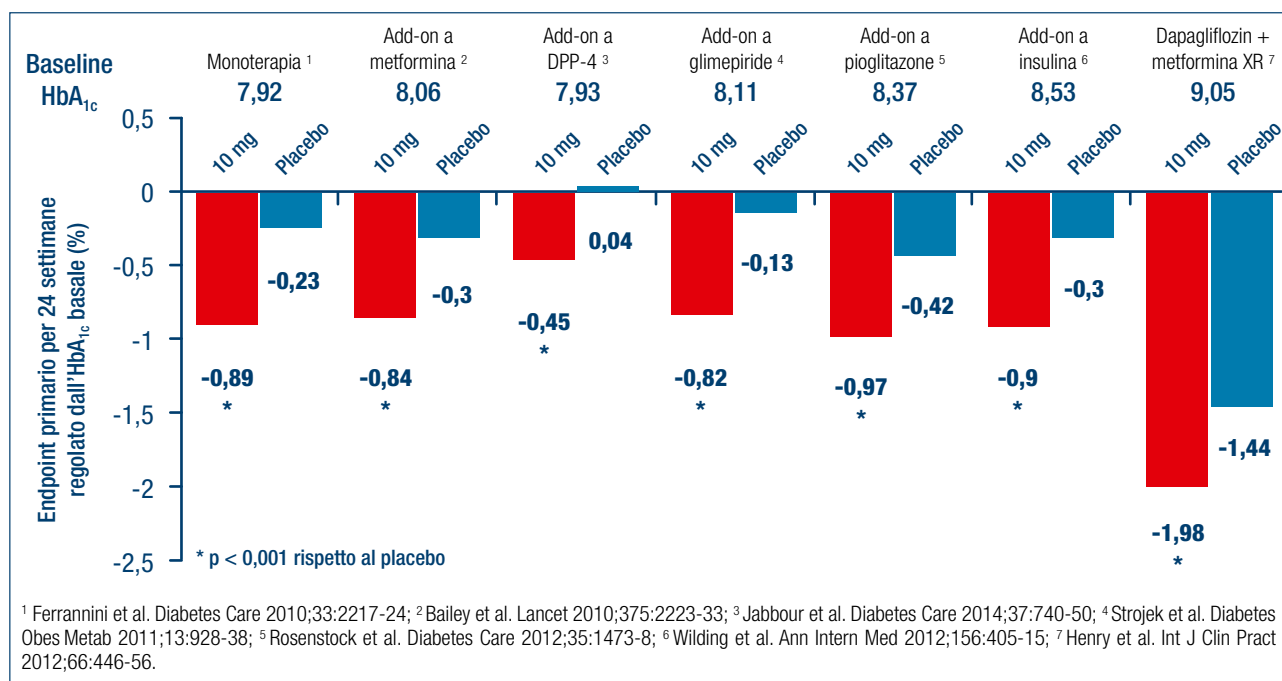
PAOLA PONZANI  
paola.ponzani@asl3.liguria.it

## Introduzione

Il raggiungimento degli obiettivi metabolici definiti dalle diverse linee guida internazionali e dagli Standard Italiani è molto difficile da realizzare nella pratica clinica, come testimoniano anche i dati provenienti dagli annali AMD, questo per una moltitudine di fattori sia dipendenti dalla naturale storia clinica del diabete tipo 2, caratterizzata da un progressivo deterioramento della funzione beta-cellulare, sia dipendenti dalla complessità della gestione di una malattia cronica come il diabete, in cui il coinvolgi-

mento attivo del paziente e la sua *adherence* giocano un ruolo essenziale nel raggiungimento dei target, sia legati all'inerzia terapeutica purtroppo ancora abbastanza frequente nella realtà clinica. In questi ultimi anni le armi terapeutiche a disposizione del diabetologo sono progressivamente aumentate: accanto alla metformina, alle storiche sulfoniluree, all'acarbose e all'insulina, sono entrati via via a far parte dello strumentario specialistico i glitazoni, gli inibitori del DPP-IV (dipeptidil-peptidasi-IV) e gli analoghi del GLP-1 (*glucagon-like peptide-1*), renden-

do più complesse, ma nello stesso tempo più stimolanti, le scelte terapeutiche del diabetologo, consentendogli di personalizzare sempre più l'approccio farmacologico alla persona con diabete tipo 2 e di "fenotipizzare" in modo più adeguato la terapia. A breve sarà commercializzata in Italia una nuova classe di farmaci, gli inibitori del co-trasportatore sodio-glucosio di tipo 2 (SGLT-2) a livello renale, di cui il dapagliflozin rappresenta il primo farmaco approvato dall'EMA (*European Medicines Agency*) nel novembre 2012 e successivamente dall'FDA (*Food and Drug Admini-*



**Figura 1.**

Variazione dell'HbA<sub>1c</sub> a 24 mesi rispetto al basale nei diversi studi condotti con dapagliflozin in monoterapia e in add-on a vari farmaci.



stration) nel gennaio 2014. Sono farmaci molto promettenti, sia per quanto riguarda il loro meccanismo d'azione innovativo, completamente indipendente dall'insulina, sia per la loro efficacia sul compenso glicemico, sul peso corporeo e sulla pressione arteriosa, unita a un rischio ipoglicemico molto basso e a un buon profilo di tollerabilità e sicurezza.

Lo scopo di questo articolo è quello di puntualizzare il meccanismo d'azione, l'efficacia che emerge dalla revisione dei dati della letteratura, gli effetti collaterali, le cautele nell'uso e il posizionamento clinico di dapagliflozin nel trattamento del diabete tipo 2.

## Meccanismo d'azione e farmacocinetica

In condizioni fisiologiche quasi tutto il glucosio filtrato a livello glomerulare (circa

180 g/die) viene riassorbito a livello tubulare e solo 0,5 g/die sono persi con le urine. Il 90% viene riassorbito dagli SGLT-2, co-trasportatori ad alta capacità e bassa affinità localizzati a livello del primo tratto del tubulo prossimale (segmento S1); il 10% viene riassorbito dagli SGLT-1, trasportatori a bassa capacità e alta affinità localizzati più a valle nel tubulo prossimale (segmento S2) e a livello intestinale. In condizioni di iperglicemia aumenta il riassorbimento tubulare del glucosio anche per una maggiore espressione dell'SGLT-2, sino ad arrivare alla sua massima capacità che è di 260-350 mg/min, oltre la quale compare glicosuria.

Il capostipite degli inibitori del trasporto del glucosio a livello tubulare, la florzina, svolge un'azione glicosurica e ipoglicemizzante, ma oltre ad avere una bassa biodisponibilità orale, agisce su entrambi i co-trasportatori, interferendo con il riassor-

bimento anche del galattosio a livello intestinale, provocando così diarrea.

Il dapagliflozin è un inibitore altamente selettivo per l'SGLT-2, con legame competitivo e reversibile, con un'emivita di circa 16 ore, caratterizzato da una buona biodisponibilità orale, indipendente dalla somministrazione di cibo, da utilizzare in monosomministrazione (10 mg – dosaggio unico) e metabolizzato a livello epatico e renale senza passare attraverso la via del citocromo P-450, riducendo così le interferenze farmacologiche. Inibendo il co-trasportatore SGLT-2, svolge un'azione glicosurica, causando la perdita di circa 70 g di glucosio al giorno, che corrispondono a circa 280 kcal/die. Questo meccanismo spiega sia la sua azione ipoglicemizzante, sia i suoi effetti positivi sul peso corporeo e sulla pressione arteriosa legata alla diuresi osmotica. È molto rapido ad agire, i primi effetti sui livelli plasmatici di glucosio si vedono già dopo 2 giorni. L'ef-

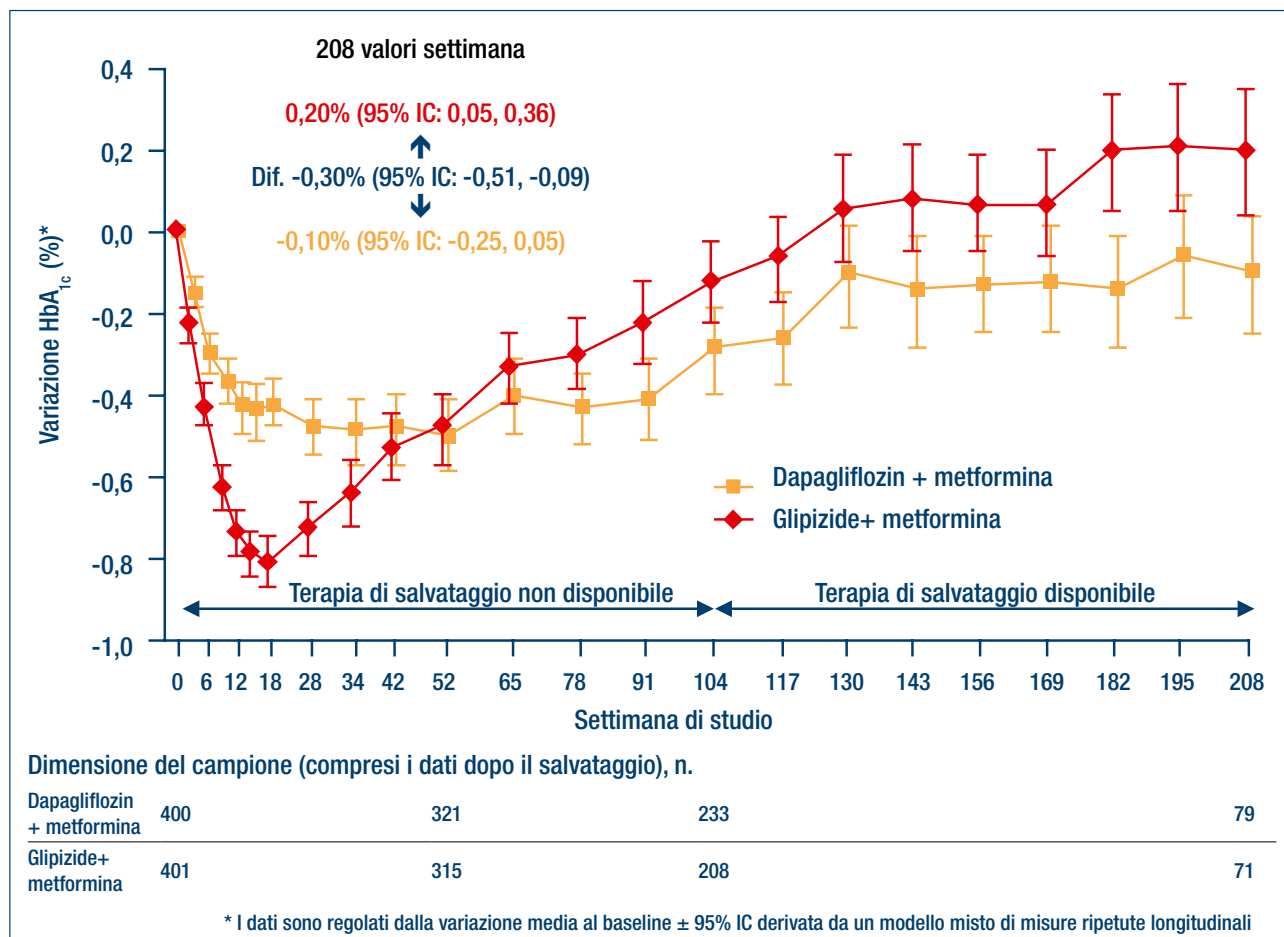
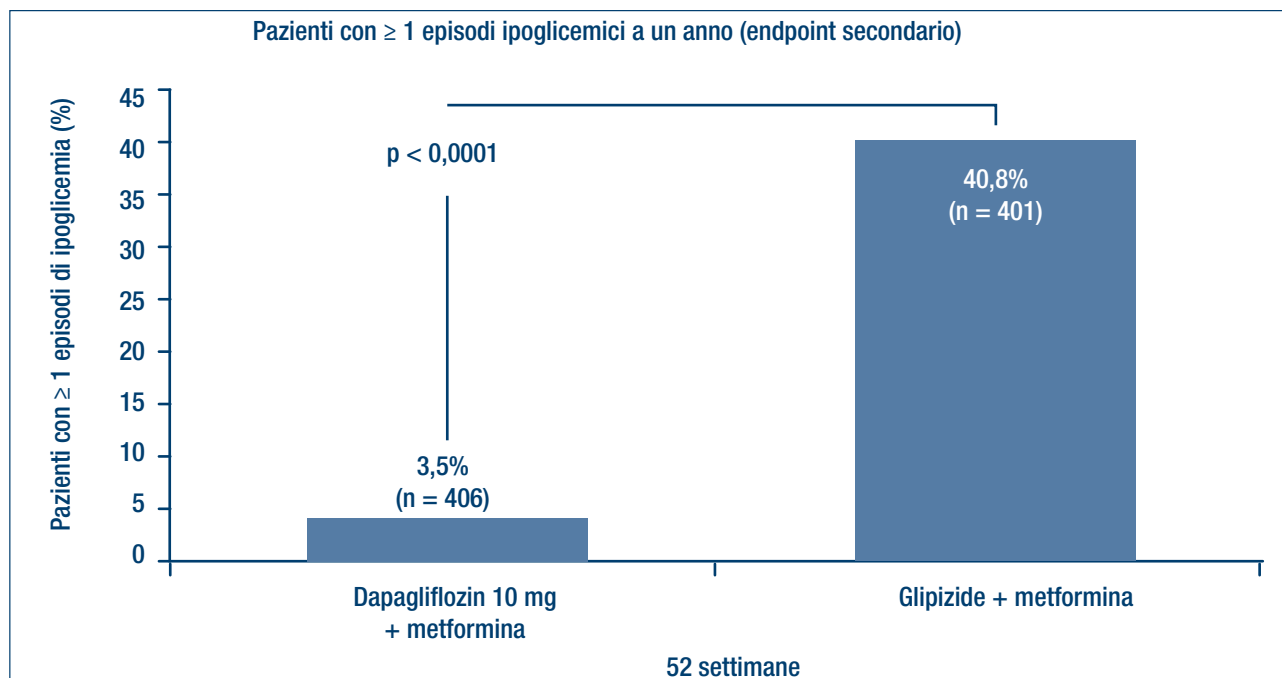


Figura 2.

Efficacia a lungo termine (4 anni) di dapagliflozin vs glipizide (da Del Prato et al., 2013, mod.).



**Figura 3.**

Incidenza di ipoglicemia con dapagliflozin vs glipizide (da Nauck et al., 2011, mod.).

fetto glicosurico è mantenuto nel tempo, è indipendente dall'insulina e per questo può rappresentare una valida opzione terapeutica in qualsiasi stadio di malattia diabetica.

### Efficacia clinica

Diversi studi clinici hanno valutato l'efficacia di dapagliflozin nel diabete tipo 2, sia in monoterapia, sia in add-on a metformina da sola o in associazione ad altri ipoglicemizzanti orali, tra cui gli inibitori del DPP-IV e in add-on a insulina, in tutte quindi le fasi della storia naturale della patologia, sia in fase precoce sia più avanzata, quando ormai la funzione beta-cellulare è fortemente compromessa. La popolazione studiata supera i 4000 pazienti all'interno dei trial e più di 290mila pazienti sono già stati trattati in *real life*.

### Monoterapia

Dapagliflozin è stato studiato in monoterapia vs placebo e vs metformina o placebo. La riduzione media di HbA<sub>1c</sub> a 24 settimane è di 0,89% (range 0,66-1,45%), con riduzioni anche di 1,2-1,5% nei soggetti con glicata di partenza  $\geq 9\%$ . Accanto a un effetto positivo sulla glicemia a digiuno è stata dimostrata anche una riduzione ancora più marcata della glicemia postprandiale.

### Duplica e triplice terapia orale

Come si evidenzia dalla Figura 1, dapagliflozin è stato studiato in associazione alle più comuni terapie ipoglicemizzanti: metformina, DPP-IV inibitori, glimepiride, pioglitazone e insulina. In tutti gli studi si è ottenuta una riduzione dell'HbA<sub>1c</sub> statisticamente significativa vs placebo, tra -0,45 in associazione a DPP-IV inibitori e -1,98% nello studio in *add-on* a metformina a lento rilascio. Nel trial clinico in associazione con metformina vs sulfonilurea + metformina, come si evidenzia nella Figura 2, nei primi mesi è meno efficace rispetto a glipizide, già a un anno è sovrapponibile alla sulfonilurea, a 2 anni è chiaramente più efficace, mantenendosi tale anche a 4 anni, dimostrando una *durability* superiore. Il rischio di ipoglicemia è 10 volte inferiore rispetto a glipizide (Fig. 3) e anche il confronto sul peso è rilevante, con una differenza di 4 kg a 4 anni.

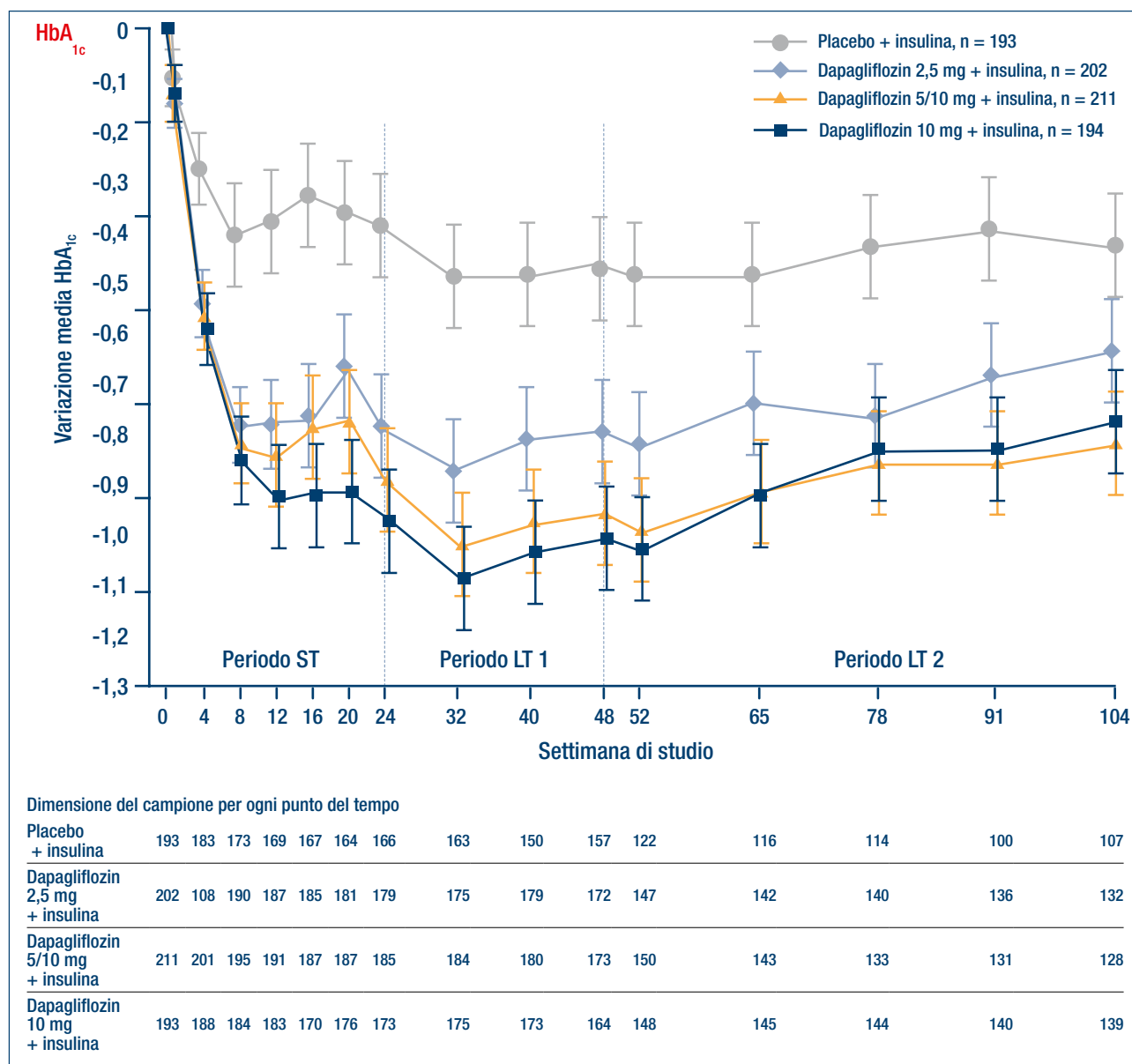
### Terapia in associazione a insulina ( $\pm$ metformina)

In *add-on* a insulina, dapagliflozin ha determinato una riduzione di HbA<sub>1c</sub> -0,8%, con un mantenimento di un dosaggio insulinico invariato nell'arco di 2 anni rispetto all'au-

mento di 19 U di insulina nel gruppo trattato con placebo. Questo effetto positivo sul compenso glicemico e sulla non necessità di intensificare il dosaggio insulinico si associa a un'azione favorevole sul peso corporeo (-1,6 kg nel gruppo trattato con dapagliflozin vs + 1,7 kg nel gruppo trattato con placebo e insulina, con una differenza di 3,3 kg) (Fig. 4).

### Efficacia sul peso corporeo e sulla pressione arteriosa

Il calo ponderale è uno dei benefici della terapia con dapagliflozin ed è di circa 1-3 kg a seconda degli studi (Fig. 5). La riduzione del peso diventa evidente dopo 6 settimane di trattamento, dipende inizialmente dalla perdita di liquidi e successivamente dalla perdita di calorie correlata alla glicosuria. Recentemente uno studio condotto con DEXA (densitometria assiale a raggi X) ha dimostrato che il calo ponderale è dovuto per almeno 2/3 dalla perdita di massa grassa, sia sottocutanea sia viscerale, e solo per un terzo dalla perdita di massa magra e liquidi. Accanto agli effetti positivi sul peso, il trattamento con dapagliflozin si associa a una



**Figura 4.** Efficacia di dapagliflozin sull'HbA<sub>1c</sub> e sul peso corporeo nello studio di add-on a insulina (da Wilding et al., 2014, mod.).

riduzione della pressione arteriosa sia sistolica sia diastolica di 2-4 mmHg e di 1,6 mmHg rispettivamente, evidente già nelle prime settimane di trattamento, dipendente dalla combinazione dell'effetto diuretico della glicosuria, di un effetto natriuretico e della perdita di peso (Fig. 5).

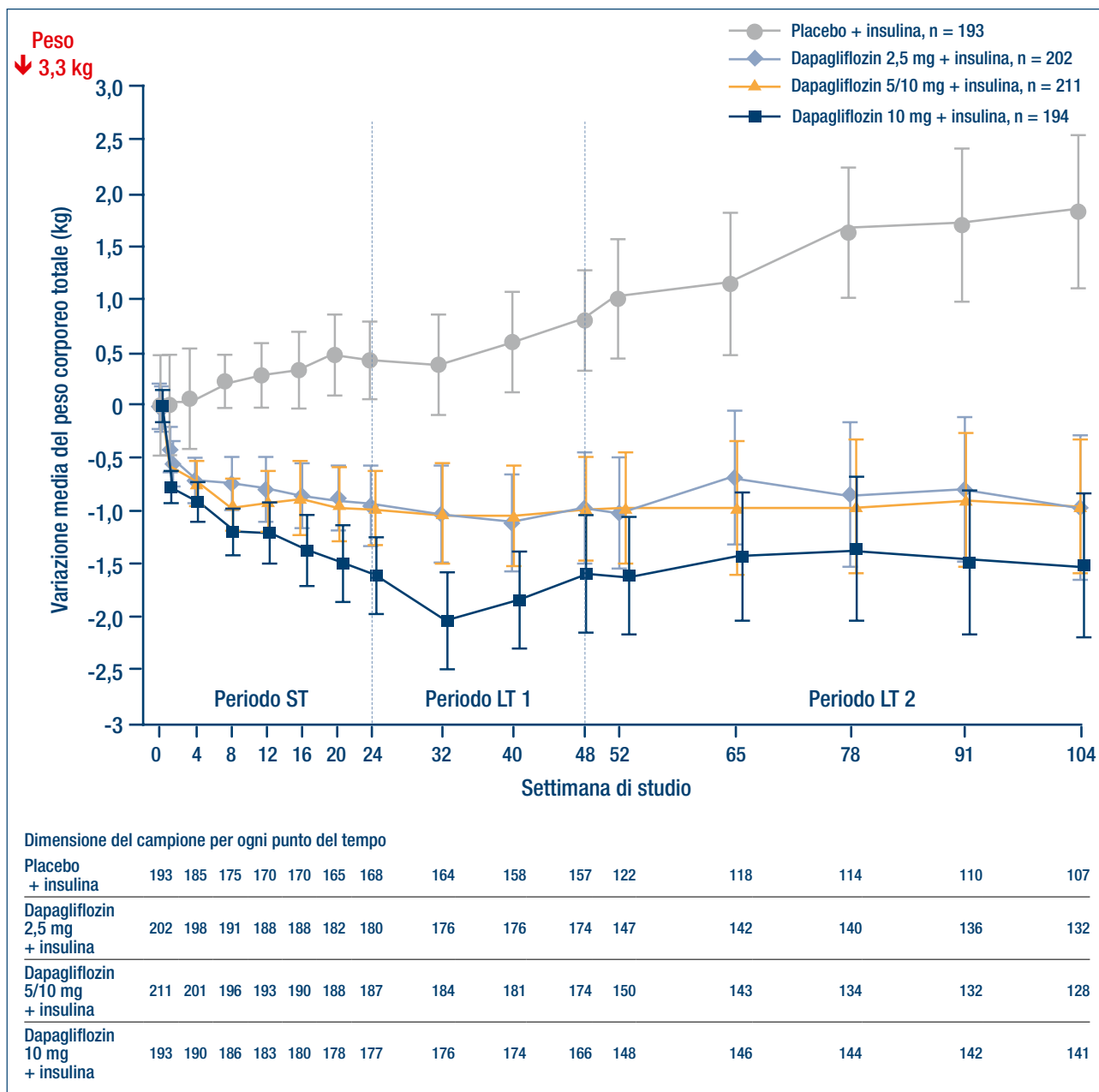
## Sicurezza ed effetti collaterali

La glicosuria renale familiare è una condizione caratterizzata dalla presenza di glicosuria anche importante, sino a 170

mg/die, provocata da una mutazione del gene che codifica per il co-trasportatore SGLT-2. Rappresenta una sorta di modello naturale enfatizzato del trattamento con inibitori dell'SGLT-2, è una condizione benigna che non presenta alterazioni nei livelli plasmatici di glucosio e insulina e la maggior parte dei soggetti che ne sono affetti non sviluppano nessuna patologia nell'arco della vita.

Gli effetti collaterali più comuni osservati nei trial clinici in corso di trattamento con dapagliflozin sono le infezioni delle vie urinarie (4,7% vs 3,5% del placebo), le infe-

zioni genitali (4,8% vs 0,9 del placebo), la poliuria e le deplezioni di volume (0,8% vs 0,4%). Tali eventi sono evidentemente legati al meccanismo d'azione del farmaco. Le infezioni sono in genere lievi o moderate, rispondono a un singolo ciclo di terapia standard e raramente sono ricorrenti. Le infezioni genitali sono più comuni nelle donne, soprattutto vulvovaginiti micotiche, ma raramente portano a interruzione del trattamento. Le pielonefriti sono rare, con una frequenza sovrapponibile al placebo. La deplezione di volume (disidratazione, ipotensione o ipovolemia) è un evento raro

**Figura 4.**

Efficacia di dapagliflozin sull'HbA<sub>1c</sub> e sul peso corporeo nello studio di add-on a insulina (da Wilding et al., 2014, mod.).

in corso di terapia con dapagliflozin, però è più frequente che con il placebo anche se non in modo significativo. Non si sono evidenziate variazioni degli elettroliti, se non lievi cambiamenti dei livelli di fosforo e magnesio. Raramente si sono verificati transitori peggioramenti dei livelli di creatinina e di filtrato glomerulare nelle prime settimane di trattamento, ma rimangono stabili nel tempo e sono reversibili.

La sicurezza di dapagliflozin è confermata anche dal basso rischio di ipoglicemia,

la cui incidenza varia a seconda della terapia ipoglicemizzante a cui viene associato. L'incidenza in monoterapia o in associazione a metformina o pioglitazone è risultata bassa, quasi sovrapponibile al placebo, e significativamente più bassa rispetto alla sulfonilurea (Fig. 3). In associazione a insulina e a sulfonilurea l'incidenza aumenta. Il trattamento con dapagliflozin non si associa a un aumento del rischio cardiovascolare da quanto emerge da studi meta-analitici, ma è in corso uno studio specifico

appositamente disegnato per gli endpoint cardiovascolari (studio DECLARE TIMIc58). Non sono stati evidenziati effetti negativi sul rischio di neoplasie, né a livello epidemiologico, né in studi su animali. Si è verificato un numero maggiore di tumori della vescica rispetto al placebo, ma non vi è chiara correlazione con dapagliflozin in quanto insorti dopo un periodo troppo breve di terapia con il farmaco. A scopo precauzionale non è raccomandata l'associazione con il pioglitazone.



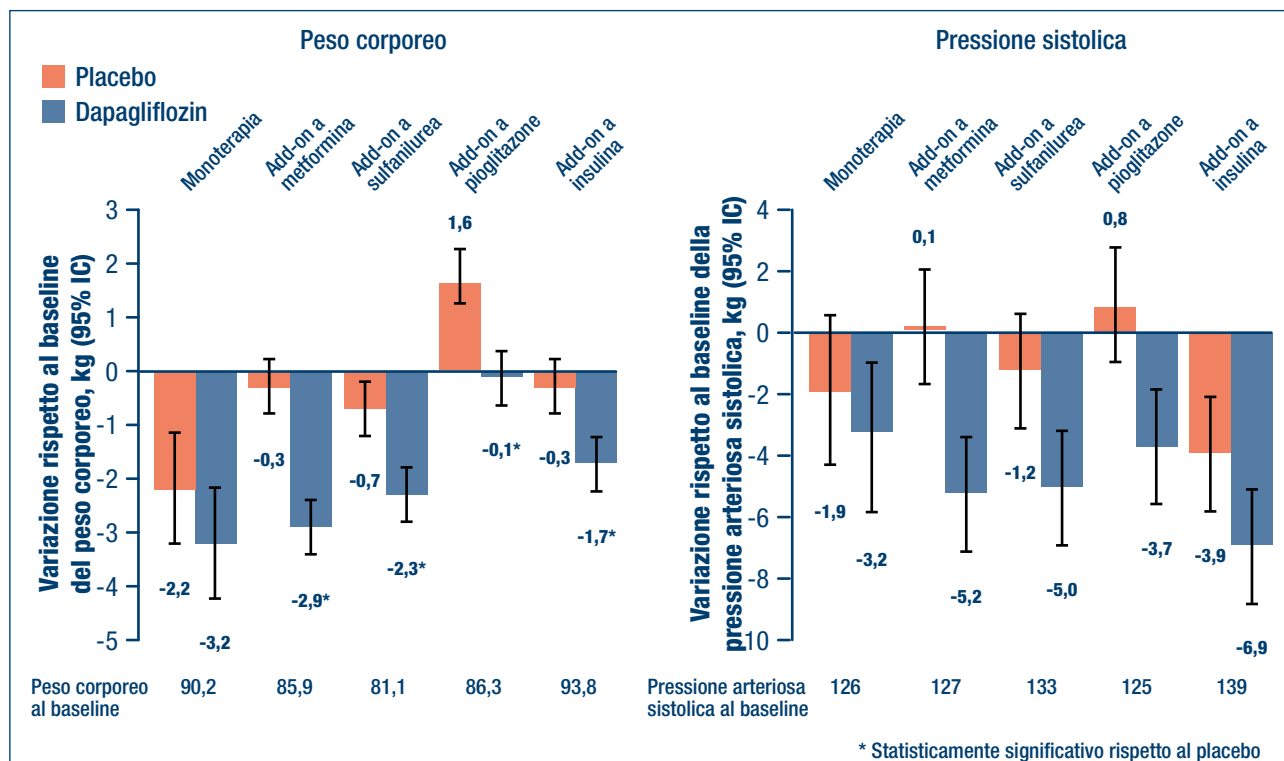


Figura 5.

Effetti di dapagliflozin sul peso corporeo e sulla pressione arteriosa sistolica nei diversi studi clinici (da Hardy et al., 2012, mod.).

## Popolazioni speciali e cautele nell'utilizzo

### Pazienti anziani

Confrontando all'interno degli studi clinici condotti con dapagliflozin la popolazione di età inferiore a 65 anni con quella di età superiore a 65 anni non emergono differenze significative nel profilo di *safety*. Il soggetto anziano (sopra i 75 anni) non è il candidato migliore all'utilizzo degli SGLT-2 inibitori sia perché più frequentemente in questa popolazione il filtrato glomerulare è ridotto, sia perché è più frequente l'utilizzo di diuretici per cui è maggiore il rischio di effetti collaterali legati alla deplezione di volume, quali ipotensione e vertigini, pertanto oltre ai 75 anni di età non è raccomandato.

### Pazienti con compromissione della funzione renale

L'utilizzo di dapagliflozin non è indicato in presenza di un filtrato glomerulare eGFR  $\leq$  60 ml/min, non per un'azione nefrotossica o per un aumento degli effetti collaterali, ma perché l'efficacia di questa

classe di farmaci è ridotta visto lo specifico meccanismo d'azione a livello renale. Nei soggetti con compromissione della funzione renale si sono verificati con frequenza maggiore peggioramenti transitori della creatinina e del eGFR nelle prime settimane di trattamento, rimanendo però stabili nei mesi successivi e reversibili con la sospensione del farmaco. Non vi sono dati sufficienti nella popolazione con moderata compromissione renale (eGFR tra 45 e 60 ml/min) per cui è sconsigliato l'uso.

### Pazienti con insufficienza epatica

Dapagliflozin è ben tollerato e non si accompagna a variazioni degli enzimi epatici. Non sono necessari aggiustamenti del dosaggio nell'insufficienza epatica lieve e moderata.

### Appropriatezza d'uso di dapagliflozin

Visto il meccanismo d'azione degli inibitori dell'SGLT-2, è sconsigliata l'associazione con diuretici d'ansa e l'utilizzo del dapa-

gliflozin è sconsigliato in pazienti con deplezione di volume. Particolare cautela nei soggetti ipertesi in terapia con diuretici in quanto potrebbe essere necessario ridurre il dosaggio del diuretico già nei primi giorni di terapia.

## Posizionamento clinico

Il meccanismo d'azione innovativo di dapagliflozin, completamente indipendente dall'asse insulinico, lo rende una valida opzione terapeutica in tutte le fasi della storia naturale del diabete tipo 2, sia in fase precoce, in monoterapia (in soggetti intolleranti alla metformina) o al fallimento della metformina (in associazione a quest'ultima), sia in fase più tardiva, in associazione all'insulina, in quanto la sua azione di riduzione della glicemia attraverso l'induzione di glicosuria si mantiene anche quando la funzionalità beta-cellulare è fortemente compromessa. La massima efficacia del farmaco si ha tanto migliore è la funzione renale del soggetto e tanto minore è l'età del paziente.

Dapagliflozin è un'alternativa terapeutica

estremamente valida e interessante nella gestione del diabete tipo 2 grazie all'efficacia sulla glicemia dimostrata fino a 4 anni unita a un basso rischio di ipoglicemie e alle azioni favorevoli sul peso corporeo e sulla pressione arteriosa. A questo si aggiunge un profilo di sicurezza favorevole emerso dai trial clinici e dalle esperienze di *real life* (in Europa e negli Stati Uniti).

### **Bibliografia di riferimento**

- Bailey CJ, Gross JL, Pieters A, et al. Effect of *Dapagliflozin* in patients with type 2 diabetes who have inadequate glycaemic control with metformin: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2010;375:2223-33.
- Baker WL, Smyth LR, Riche DM, et al. *Effects of sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors on blood pressure: a systematic review and meta-analysis*. *J Am Soc Hypertens* 2014;8:262-75.
- Bolinder J, Ljunggren Ö, Kullberg J, et al. *Effects of Dapagliflozin on body weight, total fat mass and regional adipose tissue distribution in patients with type 2 diabetes mellitus with inadequate glycaemic control on metformin*. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97:1020-31.
- Dapagliflozin. Summary of product characteristics*. Bristol: Myers Squibb/AstraZeneca EEIG 2012.
- Del Prato S, et al. Presented at the 73rd American Diabetes Association Scientific Sessions, Chicago, USA, 21-25 June 2013 (abstract 62-LB).
- Ferrannini E, Ramos SJ, Salsali, et al. *Dapagliflozin monotherapy in type 2 diabetic patients with inadequate control by diet and exercise: a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial*. *Diabetes Care* 2010;33:2217-24.
- Gerich JE. *Role of the kidney in normal glucose homeostasis and in hyperglycaemia of diabetes mellitus: therapeutic implications*. *Diabet Med* 2010;27:136-42.
- Hardy E, Salsali A, Wessman C, et al. *Exploration of the relationship of reduction in HbA<sub>1c</sub> and body weight by dapagliflozin in patients with t2dm: pooled analysis of 5 clinical trials*. *Diabetes* 2012;61(Suppl 1):A252.
- Nauck MA, Del Prato S, Meier, et al. *Dapagliflozin versus glipizide as add-on therapy in patients with type 2 diabetes who have inadequate glycaemic control with metformin: a randomized, 52-week, double-blind, active-controlled noninferiority trial*. *Diabetes Care* 2011;34:2015-22.
- Vasilakou D, Karagiannis T, Athanasiadou E, et al. *Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors for type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis*. *Ann Intern Med* 2013;159:262-74.
- 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.
- Wright EM, Loo DD, Hirayama BA. *Biology of human sodium glucose transporters*. *Physiol Rev* 2011;91:733-94.

**Antonio Ceriello**

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

**CORRISPONDENZA**

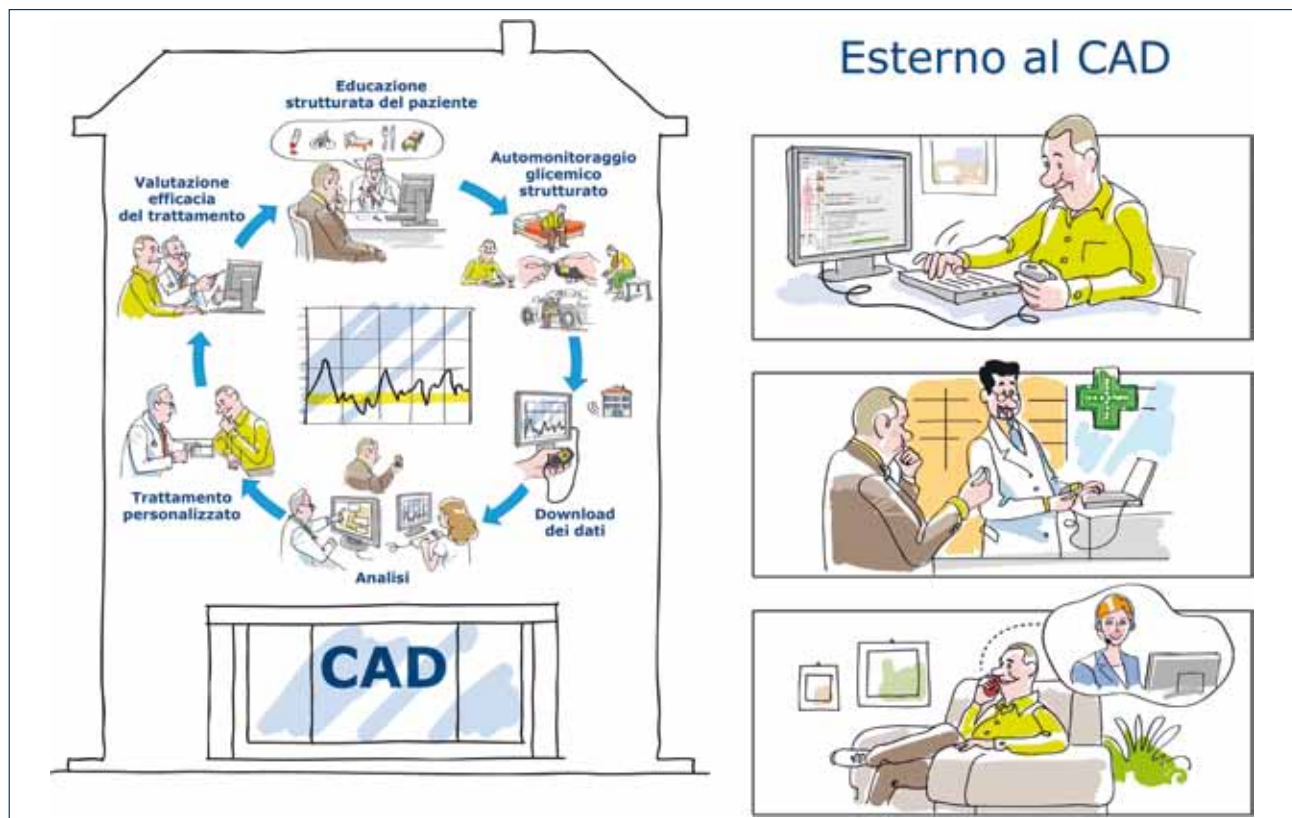
ANTONIO CERIELLO  
antonio.ceriello@hotmail.it

**Valenza clinica delle norme ISO per i device per l'autocontrollo glicemico**

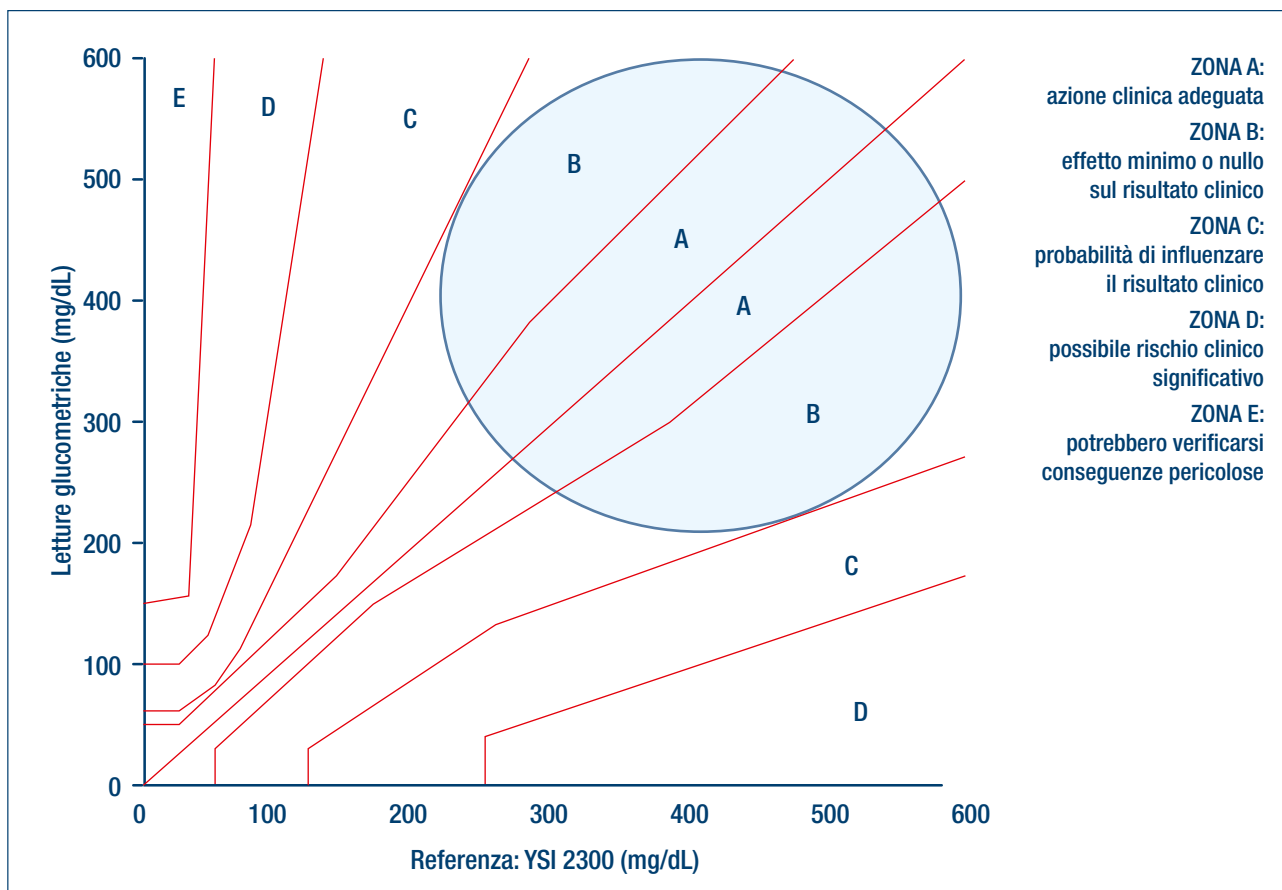
Tutti i grandi trial sul diabete confermano l'importanza di uno stretto controllo glicemico per contrastare le complicanze legate alla malattia. Uno strumento chiave per ottenere e mantenere un ideale controllo glicemico è l'automonitoraggio della glicemia (Fig. 1). "Automonitoraggio", che deve quindi essere finalizzato a un efficace "autocontrollo" della glicemia. Bisogna quindi precisare che il termine "automonitorag-

gio" si riferisce alla misurazione delle glicemie capillari mediante l'utilizzo di un glucometro, mentre il termine "autocontrollo" si riferisce, invece, all'interpretazione dei risultati e ai conseguenti interventi terapeutici, volti a migliorare il controllo glicemico. Misurare solo la glicemia quindi non è sufficiente, bisogna essere in grado di interpretare correttamente i risultati ottenuti per prendere le decisioni terapeutiche più cor-

rette (Fig. 2): è pertanto indispensabile che tali risultati siano affidabili. Nel corso dell'ultimo decennio, tutte le aziende farmaceutiche impegnate nel settore, hanno immesso sul mercato degli strumenti sempre più accurati e precisi. Per accuratezza s'intende la concordanza tra la glicemia capillare e quella determinata in laboratorio, mentre per precisione si intende la ripetibilità del dato.



**Figura 1.** Automonitoraggio: strumento chiave per il controllo glicemico.



**Figura 2.** Griglia di errore di Parker (CEG) (da Pfützner et al., 2013, mod.).

Nuove regole nel mercato europeo (UNI-EN ISO 15197:2013) permetteranno d'ora in poi di avere strumenti per l'automonitoraggio glicemico più affidabili, in termini di accuratezza e precisione, e quindi più sicuri per il paziente.

Al contrario degli USA, dove i dispositivi medici sono verificati dall'ente regolatorio dei farmaci [FDA (*Food and Drug Administration*), equivalente dell'EMA (*European Medicines Agency*)], in Europa è sufficiente disporre della marcatura CE, conseguita in uno degli stati membri, per poter commercializzare nuovi sistemi per l'automonitoraggio glicemico. La marcatura CE, tuttavia, non rappresenta una conferma indipendente della qualità del dispositivo commercializzato, che invece è garantita dalla norma ISO 15197.

La normativa UNI-EN ISO 15197 del 2013 è diventata molto più restrittiva rispetto alla precedente del 2003: include infatti parametri di valutazione nuovi e più stringenti

che certificano precisione, accuratezza e affidabilità dei sistemi di monitoraggio della glicemia e, soprattutto, include un approccio sempre più centrato sul paziente, valutando le prestazioni dei device anche mediante l'utilizzatore comune in modo da rispecchiare il più possibile la realtà quotidiana di utilizzo.

La nuova normativa stabilisce infatti che il 95% dei risultati deve cadere nell'intervallo di riferimento  $\pm 15$  mg/dl per glicemia  $< 100$  mg/dl (e non più  $< 75$  mg/dl) e  $\pm 15\%$  (e non più  $\pm 20\%$ ) per glicemia  $\geq 100$  mg/dl (e non più  $\geq 75$  mg/dl). Inoltre, il 99% dei singoli valori di glucosio misurati deve essere compreso entro le zone A e B della griglia di errore (Fig. 2). Secondo la nuova normativa, i sistemi di monitoraggio della glicemia devono soddisfare entrambi questi criteri minimi per un'accuratezza accettabile. Nella normativa ISO del 2003, invece, che prevedeva criteri di accuratezza meno stringenti, le glicemie fuori

intervallo di riferimento potevano ricadere in zone della griglia di errore considerate a potenziale rischio terapeutico.

Questo miglioramento è stato accolto in modo molto favorevole sia dai clinici sia dai pazienti: finora, infatti, vigeva una tolleranza molto ampia, con potenziali problemi di sicurezza.

Nella nuova normativa, inoltre, è cambiato anche il numero minimo di valutazioni da effettuare: secondo i nuovi requisiti devono essere effettuate misurazioni duplicate da 3 lotti di reagenti su 100 soggetti diversi (per un totale di 600 misurazioni), rispetto alle 200 misurazioni minime previste dalla norma precedente. Vengono inoltre forniti i livelli di accettabilità per dichiarare l'esclusione delle possibili interferenze ( $\pm 10$  mg/dl e  $\pm 10\%$  rispetto al campione di controllo) a livelli definiti in apposite linee guida (*Clinical Chemistry EP7-A2 Guideline*).

Quando si parla di automonitoraggio è infatti necessario considerare tutti quei fatto-



ri che possono interferire sull'accuratezza del dato glicemico. Questi fattori possono dipendere dal sistema (strisce reattive, strumento), dall'utilizzatore (manualità), da interferenti endogeni ed esogeni, oppure dalle condizioni ambientali. Gli interferenti endogeni sono ad esempio l'ematokrito, la bilirubina, l'acido urico, l'urea, la creatinina, il colesterolo e i trigliceridi. I valori di ematokrito possono inficiare sensibilmente l'accuratezza delle misurazioni; l'aumento del numero degli eritrociti impedisce meccanicamente la diffusione del plasma attraverso lo strato reagente, bloccando i pori nella membrana o diminuendo il volume plasmatico disponibile per la diffusione. Come conseguenza, elevati valori di ematokrito determinano una sottostima della glicemia; al contrario, valori bassi possono generare una sovrastima. Gli interferenti esogeni sono ad esempio il maltosio, l'icodextrina, il galattosio, lo xilosio, il paracetamolo, l'acido ascorbico, l'ossigenoterapia. Gli interferenti ambientali comprendono invece l'altitudine, la temperatura, l'umidità ambientale. I sistemi moderni di misurazione della glicemia utilizzano un principio prevalentemente di tipo elettrochimico e tra questi i più innovativi sono quelli che utilizzano la tecnologia a elettrochimica dinamica, che consente di correggere eventuali fattori interferenti grazie a un algoritmo sofisticato.

Con l'adozione delle nuove norme ci si propone così di migliorare una situazione già messa in evidenza da uno studio comparso in letteratura alla fine del 2012. Una valutazione dell'accuratezza di 43 sistemi di automonitoraggio della glicemia aveva evidenziato come 7 dispositivi sui 34 esaminati non soddisfacessero i requisiti minimi di accuratezza secondo i nuovi criteri ISO. Un altro studio condotto l'anno successivo, ha verificato che su 7 dispositivi di comune impiego per la lettura del prelievo ematico, solo uno soddisfaceva i nuovi requisiti ISO. Da rilevare, infine, come una recente review della letteratura sottolinea che le stesse pubblicazioni concernenti la valutazione dell'accuratezza dei sistemi per l'automonitoraggio della glicemia dovrebbero essere valutate sotto il profilo della qualità metodologica prima di trarne indicazioni pratiche. Si deve tener conto anche che gli strumenti non codificati correttamente

possono determinare un errore mediano del 43%. Due studi differenti sono concordi sull'incidenza del problema: circa un soggetto su sei non codifica correttamente lo strumento o dimentica di codificarlo, con risultati inadeguati.

Oltre all'accuratezza e alla precisione, che sono due caratteristiche insostituibili, i nuovi glucometri presentano una serie d'innovazioni tecnologiche tra cui:

- sono maneggevoli, di piccole dimensioni, con display colorato e allarmi acustici;
- utilizzano la tecnologia autocoding (non richiedono più la codifica);
- consentono di ottenere la media glicemica di tutti i valori registrati (3, 7, 14, 90 giorni);
- aspirazione capillare del sangue (riduzione dell'errore di campionamento);
- porta di inserimento striscia retroilluminata (esecuzione del test in scarse condizioni di luce);
- campione di sangue e tempo di esecuzione del test ridotti;
- prelievo effettuabile da siti alternativi (palmo della mano o avambraccio);
- messaggi di errore;
- aggiunta di note ai profili glicemici (maltosio, malessere, stress, sport, ecc.);
- impostazione della funzione di avviso (si può impostare l'orario per la rilevazione successiva);
- trasmissione dati al PC e invio dei report per posta elettronica (telemedicina);
- connettività con gli smartphone;
- inserimento di informazioni relative ai carboidrati e alle unità d'insulina;
- elevato numero di memorizzazioni dati (fino a 2000);
- riduzione delle interferenze da sostanze endogene ed esogene;
- plasma calibrazione (si ottiene l'equivalente plasmatico).

Forniscono, inoltre, prestazioni accessorie che sono molto utili sia per i sanitari sia per i pazienti stessi. Tra queste si possono annoverare:

- funzione di allarme d'iperglicemia/ipoglicemia;
- accesso rapido a funzioni statistiche (come media e deviazione standard degli ultimi giorni o mesi);
- classificazione in base al pasto;
- stima dell'emoglobina glicata;

- frecce di tendenza per la verifica del compenso glicemico.

Le nuove norme ISO sono state recepite in Italia nel giugno 2013 e sono quindi già in vigore: tutti i sistemi immessi sul mercato dopo questa data devono quindi dimostrare di possedere i requisiti richiesti per poter essere commercializzati. Per i sistemi già presenti sul mercato, invece, è stato definito un periodo di transizione al fine di potersi adeguare alla nuova normativa, che si concluderà a novembre 2016. È quindi essenziale che tutti gli operatori sanitari siano preparati fin d'ora sulla nuova normativa, poiché potrebbe essere necessario la sostituzione degli strumenti che non verranno certificati ISO:2013.

L'aspetto della qualità dei dispositivi ricopre oggi una rilevanza particolare; di recente l'*European Association for the Study of Diabetes* (EASD) ha chiesto di mettere in atto le seguenti azioni essenziali: in primo luogo, poiché le procedure per ottenere la marcatura CE e il ruolo degli organismi notificanti hanno dimostrato di essere inefficaci, i dispositivi medici nella cura del diabete dovrebbero essere valutati da istituti di ricerca indipendenti. Il livello di questa valutazione dovrebbero essere le rispettive norme ISO 15197:2013. Non solo tali dispositivi devono essere valutati in laboratorio, ma anche, e soprattutto, devono essere valutate nelle situazioni reali. In ultimo, una continua sorveglianza post-marketing di campioni casuali dovrebbe essere un importante requisito.

## Conclusioni

L'autocontrollo glicemico consente un miglioramento del controllo metabolico quando il paziente è correttamente inserito in un contesto educativo strutturato, che permetta al paziente stesso di utilizzare le informazioni ottenute per la modifica della terapia, della dieta o dello stile di vita. Nell'era della "personalizzazione della terapia", non si può prescindere dal dato dell'autocontrollo per mettere in atto la terapia "sartoriale" oggi richiesta. Esso rappresenta quindi un vero e proprio strumento terapeutico, da prescrivere secondo precise indicazioni e modalità, preceduto da un'educazione terapeutica strutturata ed efficace da parte di un team sanitario qualificato.

È evidente, però, che tutto questo sforzo o la stessa utilità dell'automonitoraggio sono vanificati se il dato ottenuto dallo strumento non è affidabile. Il periodo di transizione per l'applicazione delle nuove norme ISO si concluderà a novembre 2016; dopo di che tutti i dispositivi per l'automonitoraggio della glicemia dovranno obbligatoriamente essere conformi ai requisiti previsti dalla normativa ISO 15197:2013.

Sembra banale, ma è più che mai necessario, "misurare bene" per "trattare bene".

### **Bibliografia di riferimento**

- Boulton AJM, Del Prato S. *Regulation of medical devices used in diabetology in Europe: time for reform?* Diabetologia 2012;55:2295-7.
- Breton MD, Kovatchev BP. *Impact of blood glucose self-monitoring errors on glucose variability, risk for hypoglycemia, and average glucose control in type 1 diabetes: an in silico study.* J Diabetes Sci Technol 2010;4:562-70.
- Ceriello A, Gallo M, Candido R, et al. *Personalizing treatment in type 2 diabetes: a self-monitoring of blood glucose inclusive innovative approach.* Pharmgenomics Pers Med 2014;7:129-36.
- Ceriello A, Gallo M, Armentano V, et al.; Associazione Medici Diabetologi. *Personalized therapy algorithms for type 2 diabetes: a phenotype-based approach.* Diabetes Technol Ther 2012;14:373-8.
- Freckmann G, Schmid C, Baumstark A, et al. *System accuracy evaluation of 43 blood glucose monitoring systems for self-monitoring of blood glucose according to DIN EN ISO 15197.* J Diabetes Sci Technol 2012;6:1060-75.
- Freckmann G, Baumstark A, Schmid C, et al. *Evaluation of 12 blood glucose monitoring systems for selftesting: system accuracy and measurement reproducibility.* Diabetes Technol Ther 2014;16:113-22.
- International Standard ISO 15197:2013. *In vitro diagnostic test systems - Requirements for blood-glucose monitoring systems for self-testing in managing diabetes mellitus.* ISO, Ginevra 2013.
- Jansen RT, Slingerland RJ. *SKML-Quality Mark for point-of-care test (POCT) glucose meters and glucose meters for home-use.* Clin Chem Lab Med 2010;48:1021-7.
- Pfützner A, Mitri M, Musholt PB, et al. *Clinical assessment of the accuracy of blood glucose measurement devices.* Curr Med Res Opin 2012;28:525-31.
- Pfützner A, Klonoff DC, Pardo S, et al. *Technical aspects of the Parkes error grid.* J Diabetes Sci Technol 2013;7:1275-81.
- Wilcox M. *Assuring the quality of diagnostic tests.* BMJ 2013;346:f836.

**Giuseppe Derosa<sup>1 2</sup>  
Pamela Maffioli<sup>1 3</sup>**

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

<sup>2</sup> Centro di Studio e Ricerche di Fisiopatologia e Clinica Endocrino-Metabolica, Università di Pavia;

<sup>3</sup> Scuola di Dottorato in Medicina Sperimentale, Università di Pavia

**CORRISPONDENZA**

GIUSEPPE DEROSA  
giuseppe.derosa@unipv.it



Accedi al video-abstract



<http://www.pacinimedica.it/prevenzione-cardiovascolare-primaria-con-asa-nel-paziente-diabetico/>

# Prevenzione cardiovascolare primaria con ASA nel paziente diabetico

acidi grassi a livello muscolare; inoltre, il tessuto adiposo viscerale aumenta la lipolisi e libera un maggiore quantitativo di acidi grassi. Questi due fattori fanno sì che si abbia un incremento degli acidi grassi liberi circolanti, con una conseguente aumentata produzione di VLDL a livello epatico, tipica della dislipidemia diabetica;

- un maggiore sviluppo di malattia aterosclerotica (macro- e microangiopatia): l'insulino-resistenza e l'iperinsulinismo causano l'attivazione di citochine pro-infiammatorie, con una conseguente disfunzione endoteliale responsabile dell'aterosclerosi dei grossi vasi (macroangiopatia diabetica) condizionante coronaropatia, arteriopatia periferica, aterosclerosi dei vasi epiaortici, dell'aorta e delle arterie renali. L'iperglicemia, inoltre, causa un aumentato stress ossidativo, favorisce la formazione di prodotti terminali della glicosilazione e di diacilglicerolo. Questi tre fattori sono implicati nell'aterosclerosi dei piccoli vasi (microangiopatia diabetica) con conseguente insorgenza di retinopatia diabetica, nefropatia diabetica, piede diabetico e disfunzione erettile;
- presenza di uno stato pro-trombotico con aumentata reattività piastrinica e conseguente maggiore vulnerabilità e suscettibilità di rottura della placca aterosclerotica: l'iperglicemia, l'insulino-resistenza e l'obesità portano a un'aumentata produzione di fattori di flogosi e fibrinogeno, l'attivazione della coagulazione, l'inibizione della fibrinolisi e un'aumentata reattività piastrini-

ca con conseguente iperaggregabilità piastrinica. Nei diabetici con malattie CV c'è un eccesso di trombociti A2. Questa sostanza ha un potente effetto vasocostrittore e contemporaneamente induce le piastrine ad aggregarsi, come avviene in presenza di una lesione vascolare per prevenire emorragie;

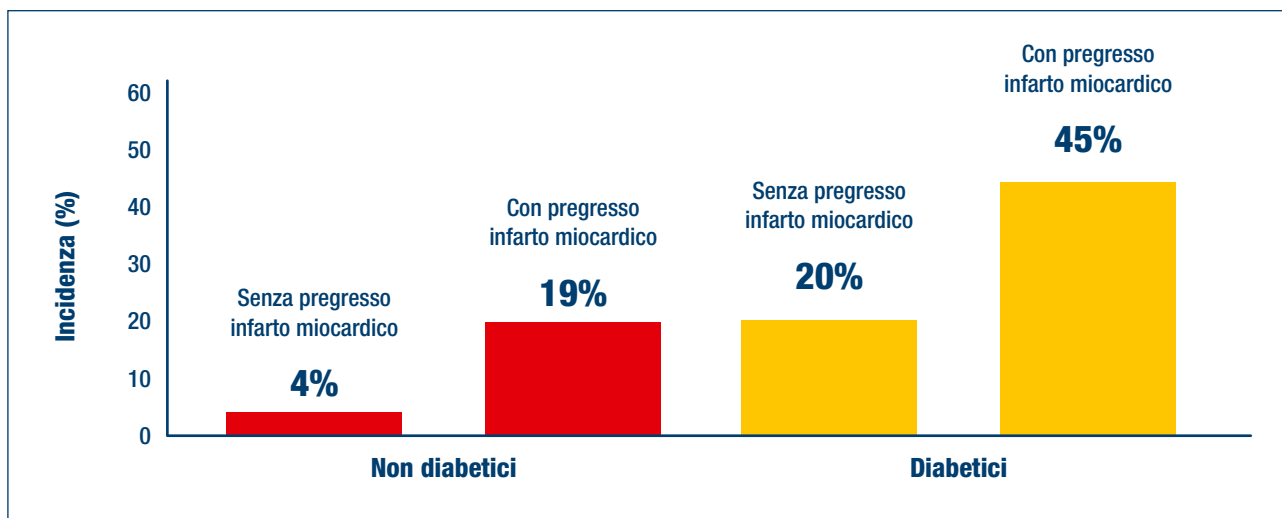
- presenza di una disfunzione delle cellule muscolari miocardiche (cardiomiopatia diabetica): nel diabetico c'è una modificazione del metabolismo energetico del miocita, con ridotta utilizzazione del glucosio e uso degli acidi grassi come principale fonte energetica, aumento del consumo di ossigeno e minor efficacia contrattile. L'aumentato stress ossidativo e la minor produzione di ossido nitrico, inoltre, portano a una maggiore apoptosi con perdita di miociti, aumento delle proteine della matrice extracellulare e fibrosi miocardica.

Per quanto detto sopra, la prevenzione primaria della malattia CV è particolarmente importante nelle persone con diabete. Questo è stato confermato dal MIND-IT (*Multiple Intervention in type 2 Diabetes Italy*), studio multicentrico italiano recentemente conclusosi, che ha confrontato gli effetti di una strategia di trattamento multifattoriale mirata alla correzione ottimale dell'iperglicemia e degli altri principali fattori di rischio CV, rispetto alla pratica clinica abituale, in pazienti con DMT2 senza eventi CV precedenti. L'obiettivo è stato valutare la fattibilità di un trattamento esteso a tutti i fattori di rischio CV e quantificare la sua efficacia nella pratica clinica quotidiana<sup>2</sup>. Lo studio ha arruolato 1.461 pazienti, di età comprese

Le malattie cardiovascolari (CV) sono la principale causa di morte, ospedalizzazione e disabilità tra le persone con diabete mellito tipo 2 (DMT2). L'incidenza di malattie CV nelle persone con diabete è più del doppio di quella osservata nelle persone non diabetiche e il tasso di mortalità, dopo un primo infarto miocardico, è molto superiore nei soggetti diabetici rispetto ai non diabetici. Questo è stato dimostrato da uno studio condotto da Haffner et al.<sup>1</sup> che ha evidenziato come il rischio di sviluppare un infarto del miocardio durante i 7 anni di osservazione, in soggetti con un'anamnesi negativa per infarto, sia del 4% nei non diabetici e del 20% nei diabetici. Allo stesso modo, il rischio di recidiva di infarto in soggetti che già ne avevano avuto uno è risultato del 19% nei non diabetici e del 45% nei diabetici (Fig. 1).

I fattori che contribuiscono all'elevato rischio CV nel paziente diabetico includono:

- una maggiore prevalenza di altri fattori di rischio quali ipertensione e dislipidemia: l'insulino-resistenza caratteristica del diabete, infatti, causa un ridotto assorbimento e utilizzo degli



**Figura 1.**

Incidenza a 7 anni di infarto miocardico nei pazienti diabetici e non diabetici (da Haffner et al., 1998, mod.)<sup>1</sup>.

sa tra 50 e 70 anni, con DMT2 diagnosticato da almeno 2 anni e con elevato rischio CV, definito dalla presenza di 2 o più fattori di rischio. I pazienti sono stati sottoposti a un trattamento convenzionale oppure a un approccio multi-fattoriale. Quest'ultimo approccio comprendeva un intervento sugli stili di vita (dieta ed esercizio fisico), sul controllo glicemico e pressorio, sul profilo lipidico e sul peso corporeo; inoltre, prevedeva l'aggiunta di una terapia anti-aggregante con acido acetilsalicilico (ASA) a basse dosi. Dopo 2 anni di osservazione, gli obiettivi terapeutici sono stati centrati in maniera significativamente maggiore nel gruppo in trattamento multi-fattoriale rispetto ai pazienti sottoposti al trattamento convenzionale: l'emoglobina glicata è risultata entro i limiti nel 54% dei pazienti del gruppo in trattamento intensivo, rispetto al 22% del gruppo sottoposto al trattamento convenzionale. Gli obiettivi per il colesterolo LDL sono stati raggiunti nel 43% dei pazienti del gruppo in trattamento intensivo contro il 24% di quello in terapia convenzionale; quelli per i trigliceridi nell'82% del gruppo in trattamento intensivo contro il 64% del gruppo in terapia convenzionale, quelli per il colesterolo HDL nel 95% dei pazienti del gruppo intensivo e nell'82% di quello convenzionale. Infine, gli obiettivi di pressione arteriosa sono stati raggiunti nel 23% dei pazienti del gruppo in trattamento intensivo contro il 6% del gruppo in terapia convenzionale.

Questa strategia multi-fattoriale è stata ripresa dagli *Standard Italiani per la Cura del Diabete Mellito*<sup>3</sup>, che raccomandano, nel paziente diabetico in prevenzione primaria, le seguenti azioni:

- modifiche dello stile di vita;
- controllo glicemico;
- controllo pressorio;
- controllo dell'assetto lipidico;
- eventuale introduzione di una terapia anti-aggregante.

## Ruolo di ASA nella prevenzione CV primaria

L'ASA nasce come farmaco antidolorifico ma ha dimostrato, in seguito, di avere anche attività antiinfiammatoria ed effetti protettivi cardio- e cerebrovascolari in prevenzione primaria e secondaria. Infatti, l'ASA inibisce l'attivazione e l'aggregazione piastrinica trombossano-dipendente, grazie all'inibizione della ciclo ossigenasi (COX-1) piastrinica. A dispetto del fatto che non sono stati eseguiti studi di comparazione tra soggetti con e senza diabete, è stato suggerito che la somministrazione di basse dosi di ASA potrebbe inibire in modo incompleto l'attività COX-1 e, quindi, la funzione trombossano-dipendente nel paziente diabetico, forse a causa di un aumentato turnover piastrinico. Questo spiegherebbe un'efficacia probabilmente ridotta rispetto

al non diabetico. Proprio per questo fenomeno, tuttavia, si evidenzia una tollerabilità migliore nel diabetico, come dimostrato da un recente studio epidemiologico condotto dall'Istituto Mario Negri Sud nella popolazione pugliese<sup>4</sup>.

Sebbene i benefici derivanti dall'uso di ASA in prevenzione secondaria siano, oramai, ampiamente associati, l'uso di ASA in prevenzione primaria è un argomento ancora molto dibattuto. Anche le principali società internazionali di diabetologia hanno orientamenti diversi sull'argomento: le linee guida della Federazione Internazionale di Diabetologia consigliano di somministrare ASA al dosaggio di 75-100 mg al giorno nei pazienti diabetici con evidenza di patologia CV o ad alto rischio, a eccezione dei pazienti intolleranti o con pressione non controllata<sup>5</sup>. Più precise, a questo riguardo, sono le linee guida della Società Americana di Diabetologia, che affermano che l'ASA, in prevenzione primaria nei diabetici, dovrebbe essere somministrata in uomini con età superiore ai 50 anni e in donne con età superiore ai 60 anni che abbiano almeno un altro fattore di rischio oltre al diabete<sup>6</sup>. I fattori di rischio da considerare includono: storia familiare di patologia CV, ipertensione, fumo, dislipidemia o presenza di albuminuria. Simili sono le indicazioni degli *Standard Italiani per la Cura del Diabete Mellito* che affermano che la terapia anti-aggregante non è raccomandata nei dia-

betici a rischio CV basso/moderato, mentre può essere considerata nei diabetici in prevenzione CV primaria con elevato rischio CV, cioè con multipli fattori di rischio<sup>3</sup>, in linea con quanto affermano le linee guida congiunte della Società Europea di Cardiologia e della Società Europea di Diabetologia<sup>7</sup>.

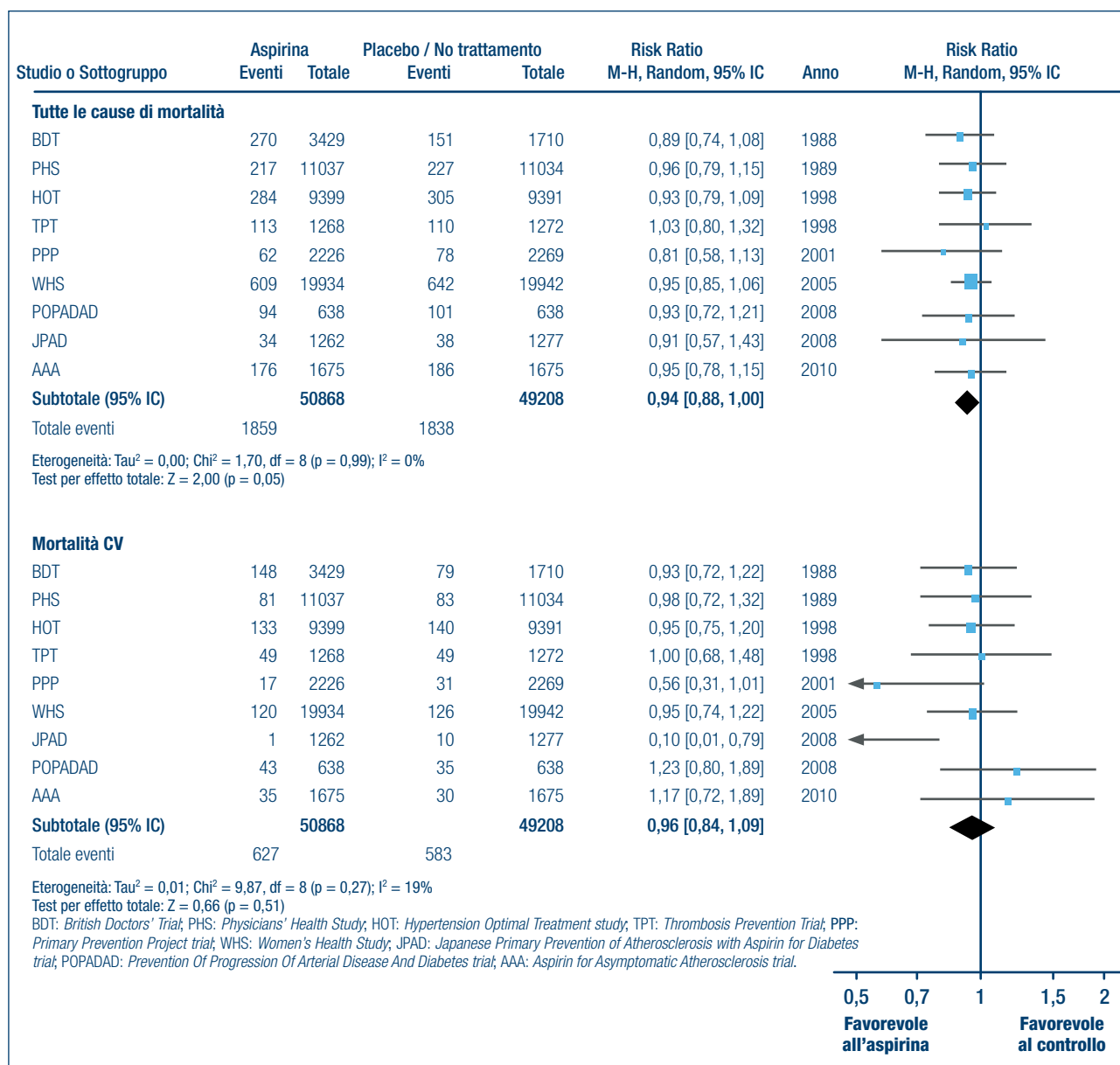
A questo proposito, anche la letteratura presenta dati controversi, in quanto si possono trovare meta-analisi che evidenziano una riduzione significativa – dal 24 al 32% – del rischio di sviluppare un primo infarto miocardico, con un'entità di riduzione del rischio simile

a quella osservata negli studi di prevenzione secondaria, in pazienti che assumono ASA in prevenzione primaria<sup>8</sup>, e altre meta-analisi che, invece, evidenziano come la riduzione di eventi CV maggiori (ictus, infarto, ecc.) sia certa in prevenzione secondaria, ma da ponderare in prevenzione primaria in considerazione del possibile rischio emorragico<sup>9</sup>.

Non si può dimenticare come buona parte degli studi pubblicati abbia arruolato pazienti con profilo di rischio troppo basso, e come la casistica sia, nel diabetico, molto limitata. Per decidere quale strada percorrere, bisogna considerare il rapporto ri-

schio-beneficio legato all'assunzione o alla non assunzione di ASA.

Informazioni importanti ci vengono fornite dallo studio HOT (*Hypertension Optimal Treatment*), condotto selettivamente su pazienti ipertesi, con vari fattori di rischio tra cui il diabete mellito, seguiti per quasi 4 anni. Il paziente iperteso arruolato nello studio HOT aveva un rischio CV medio intorno al 10%, ma nei soggetti con un valore di creatinina > 1,3 mg/dl il rischio poteva raggiungere il 28%, molto elevato. In questo sottogruppo la terapia con ASA ha ridotto sia l'incidenza di infarto miocardico,



**Figura 2.** Effetti di ASA sulla mortalità per tutte le cause e sulla mortalità CV (da Raju et al., 2011, mod.)<sup>14</sup>.



sia la morte per cause CV<sup>10</sup>.

Somministrando ASA a basse dosi, il rischio di eventi CV si riduce nel paziente diabetico come dimostrato da diversi studi, tra cui, in ordine di tempo: il *Physicians' Health Study* (PHS), che ha evidenziato una riduzione del rischio di infarto del 61% nei soggetti diabetici<sup>11</sup>; lo studio HOT, che ha evidenziato una riduzione del rischio del 51% in pazienti con diabete e ipertensione<sup>10</sup> e il più recente studio PPP (*Primary Prevention Project*), che ha arruolato pazienti di età elevata e con almeno un fattore di rischio tra ipertensione, ipercolesterolemia, diabete, obesità, familiarità per storia di infarto miocardico in giovane età. Lo studio PPP ha dimostrato una riduzione della

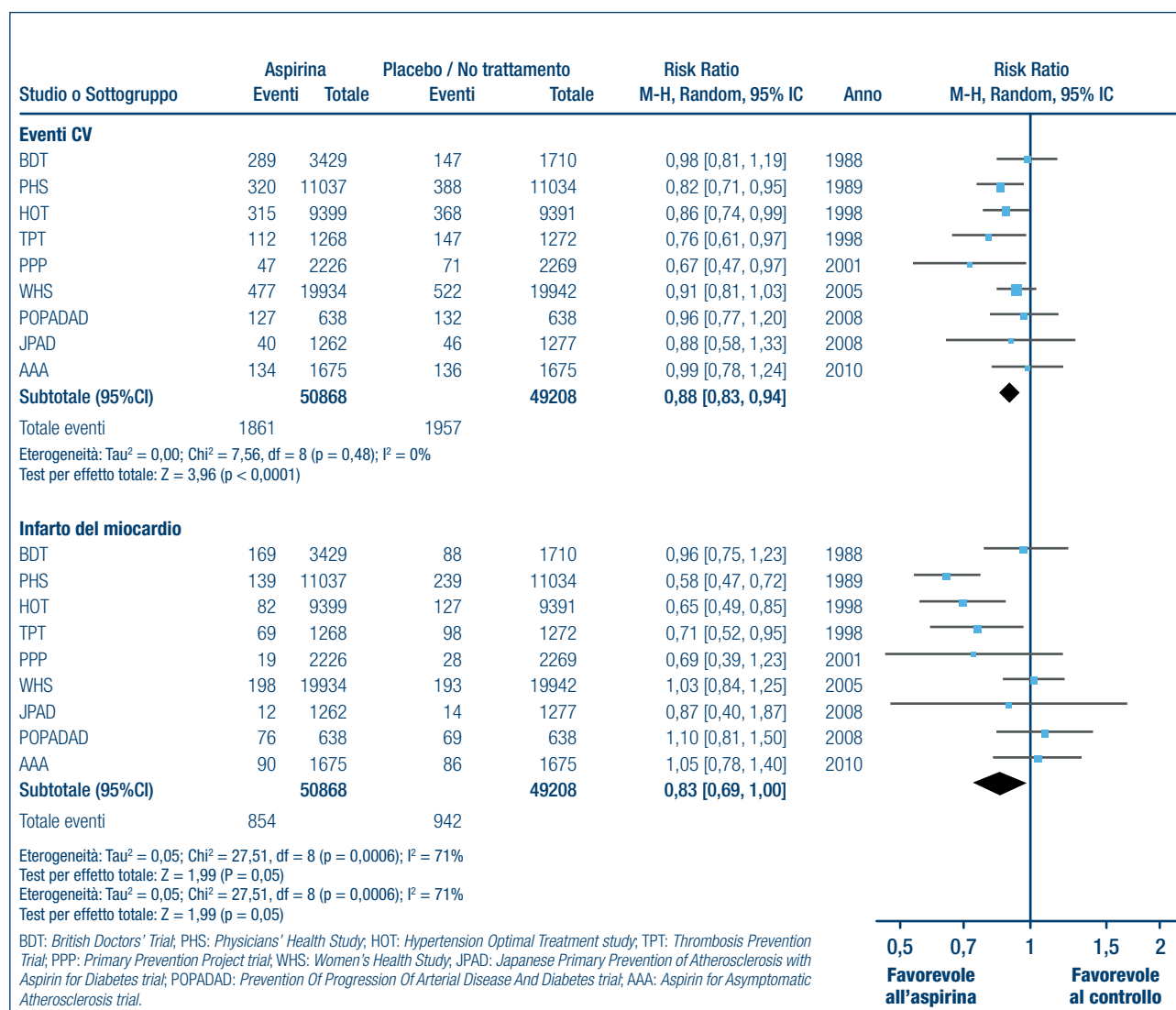
mortalità CV del 44% con ASA al dosaggio di 100 mg e in particolare ha evidenziato una riduzione del 10% del rischio nei pazienti diabetici<sup>12</sup>.

Allo stesso modo, lo studio J-PAD, condotto su soggetti giapponesi da Ogawa et al., ha evidenziato che l'uso di ASA in pazienti diabetici in prevenzione primaria ha portato a una riduzione significativa dell'incidenza di eventi coronarici e cerebrovascolari fatali rispetto a quelli in trattamento con placebo. Inoltre, nei soggetti con età superiore a 65 anni, si è avuta una significativa riduzione relativa degli eventi aterosclerotici totali del 32%<sup>13</sup>.

Per quanto riguarda i rischi legati all'assunzione di ASA nel diabetico, invece, ci

viene in aiuto una meta-analisi condotta da Raju et al. pubblicata nel 2011<sup>14</sup>, che ha evidenziato come l'uso di ASA in prevenzione primaria prevenga gli eventi CV maggiori (Figg. 2-4), a costo, però, di un aumentato rischio di ictus emorragico e sanguinamenti maggiori.

Oggi possiamo affermare che l'uso di ASA ha sicuramente degli effetti protettivi cardio- e cerebrovascolari, anche se è necessario un accordo delle varie Società scientifiche per avere delle indicazioni precise sul suo uso nel paziente diabetico in prevenzione primaria. Il rischio di emorragie gastro-intestinali deve essere valutato in ogni condizione, ma non deve essere un motivo per non prescrivere.



**Figura 3.**

Effetti di ASA sul verificarsi di eventi CV e sull'infarto del miocardio (da Raju et al., 2011, mod.)<sup>14</sup>.

## ASA e benefici oncologici nel paziente CV

Questa trattazione non poteva terminare senza almeno un accenno a un argomento che sta assumendo una connotazione tale da richiedere un nuovo articolo: la prevenzione delle neoplasie.

I dati sull'effetto protettivo di ASA a basse dosi nei confronti di varie neoplasie – soprattutto del colon-retto – sono molteplici e raccolti da anni in tutto il mondo.

I dati propendono per un effetto evidente a basse dosi e tempo dipendente (almeno 3-5 anni di osservazione) con un effetto protettivo anche sulla diffusione delle metastasi.

Secondo i dati di Peter Rothwell, sommando l'impatto della protezione oncologica a quella CV, in prevenzione primaria, confrontato con gli eventi avversi, il beneficio clinico netto è a favore dell'uso di ASA<sup>15,16</sup>.

Anche le valutazioni di Thun e Jakobs dell'*American Cancer Society* e di Carlo Patrono propendono per un beneficio clinico favorevole addirittura in una popolazione più ampia di quella oggi considerata dalle linee guida<sup>17</sup>.

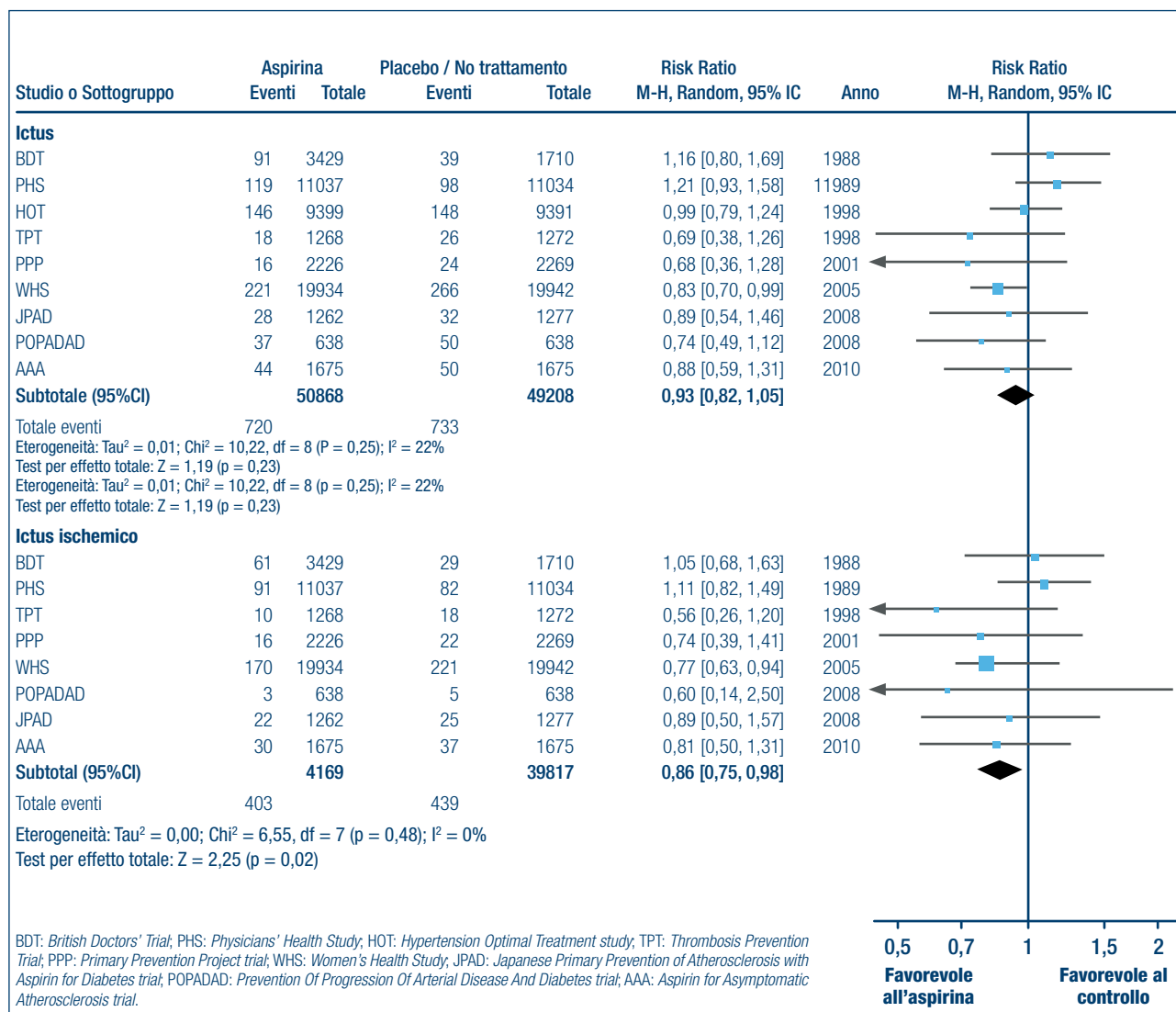
E così pure le linee guida recenti americane (CHEST 2012), europee dell'ipertensione ESH-ESC 2013, le raccomandazioni dell'*ESC Working Group on Thrombosis*<sup>18-20</sup> e, infine, il Consenso Intersocietario Italiano 2014<sup>4</sup> hanno considerato, nella valutazio-

ne del paziente in prevenzione CV primaria, il beneficio oncologico.

Non esistono ancora analisi specifiche sul beneficio cardio-oncologico nella popolazione diabetica, tuttavia una seria e approfondita valutazione clinica del paziente a rischio CV, e un'attenta valutazione delle evidenze, ci può guidare nella scelta migliore.

### Bibliografia

- 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.
- Vaccaro O, Franzini L, Miccoli R, et al.; for



**Figura 4.** Effetti di ASA sul verificarsi di ictus e sull'ictus ischemico (da Raju et al., 2011, mod.)<sup>14</sup>.

- the MIND.IT Study Group. *Feasibility and effectiveness in clinical practice of a multifactorial intervention for the reduction of cardiovascular risk in patients with type 2 diabetes: the 2-year interim analysis of the MIND.IT study: a cluster randomized trial*. *Diabetes Care* 2013;36:2566-72.
- 3 [http://WWW.aemmedi.it/news/single/1/standard\\_italiani\\_per\\_la\\_cura\\_del\\_diabete\\_mellito\\_2014](http://WWW.aemmedi.it/news/single/1/standard_italiani_per_la_cura_del_diabete_mellito_2014)
  - 4 Volpe M. *La terapia con aspirina nella prevenzione cardiovascolare primaria*. Documento di consenso intersocietario italiano. *G Ital Cardiol* 2014;15:442-51.
  - 5 <http://www.idf.org/sites/default/files/IDF-Guideline-for-Type-2-Diabetes.pdf>
  - 6 American Diabetes Association. *Standards of Medical Care in Diabetes-2014*. *Diabetes Care* 2014;37(Suppl 1):S14-80.
  - 7 Task Force on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC); European Association for the Study of Diabetes (EASD). *ESC guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD - summary*. *Diab Vasc Dis Res* 2014;11:133-73.
  - 8 Bartolucci AA, Howard G. *Meta-analysis of data from the six primary prevention trials of cardiovascular events using aspirin*. *Am J Cardiol* 2006;98:746-50.
  - 9 Antithrombotic Trialists' (ATT) Collaboration. *Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials*. *Lancet* 2009;373:1849-60.
  - 10 Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, et al. *Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial*. *HOT Study Group*. *Lancet* 1998;351:1755-62.
  - 11 PHS study Investigators. *Physician's health study: aspirin and primary prevention of coronary heart disease*. *N Engl J Med* 1989;321:1825-8.
  - 12 de Gaetano G; Collaborative Group of the Primary Prevention Project. *Low-dose aspirin and vitamin E in people at cardiovascular risk: a randomised trial in general practice*. *Collaborative Group of the Primary Prevention Project*. *Lancet* 2001;357:89-95.
  - 13 Ogawa H, Nakayama M, Morimoto T, et al.; for the Japanese Primary Prevention of Atherosclerosis with Aspirin for Diabetes (JPAD) Trial Investigators. *Low-dose aspirin for primary prevention of atherosclerotic events in patients with type 2 diabetes: a randomized controlled trial*. *JAMA* 2008;300:2134-41.
  - 14 Raju N, Sobieraj-Teague M, Hirsh J, et al. *Effect of aspirin on mortality in the primary prevention of cardiovascular disease*. *Am J Med* 2011;124:621-9.
  - 15 Rothwell PM, Price JF, Fowkes FG, et al. *Short-term effects of daily aspirin on cancer incidence, mortality, and non-vascular death: analysis of the time course of risks and benefits in 51 randomised controlled trials*. *Lancet* 2012;28;379:1602-12.
  - 16 Algra AM, Rothwell PM. *Effects of regular aspirin on long-term cancer incidence and metastasis: a systematic comparison of evidence from observational studies versus randomised trials*. *Lancet* 2012;13:518-27.
  - 17 Thun MJ, Henley SJ, Patrono C. *Nonsteroidal anti-inflammatory drugs as anticancer agents: mechanistic, pharmacologic, and clinical issues*. *J Natl Cancer Inst* 2002;94:252-66.
  - 18 Guyatt GH, Ak EA, Crowther M, et al.; American College of Chest Physicians Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis Panel. *Executive summary: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines*. *Chest* 2012;141(2 Suppl):7S-47S.
  - 19 Mancia G. *2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC)*. *J Hypertens* 2013;31:1281-357.
  - 20 Halvorsen S, Andreotti F, ten Berg JM, et al. *Aspirin therapy in primary cardiovascular disease prevention: a position paper of the European Society of Cardiology working group on thrombosis*. *J Am Coll Cardiol* 2014;64:319-27.

## Kenneth Strauss

Endocrinologist  
and Director of Safety in Medicine,  
European Medical Association,  
Global Medical Director, BD

### CORRISPONDENZA

KENNETH STRAUSS  
kenneth\_strauss@europe.bd.com

Oggi il diabete rappresenta la sfida principale che la sanità pubblica deve affrontare. Secondo l'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) <sup>1</sup> e l'*International Diabetes Federation* (IDF) <sup>2</sup>, "il diabete è una pandemia in continua espansione e di proporzioni potenzialmente devastanti". Nel 2013, 382 milioni di persone nel mondo sono risultate affette da diabete; nel 2035 <sup>2</sup> si prevede che questa cifra aumenterà, raggiungendo i 592 milioni di casi.

Inoltre, il numero di persone con diabete tipo 2 sta aumentando in ogni paese <sup>2</sup> e, considerando che le prospettive di vita si sono sempre più allungate e che sempre più persone vengono diagnosticate in età precoce rispetto al passato, a mio avviso, esiste una più alta probabilità che i pazienti inizino la terapia iniettiva per la gestione della patologia.

È ben provato che il mantenimento di un controllo glicemico ottimale, riduce il rischio di complicazioni nel lungo periodo. A più lungo termine un controllo glicemico non ottimale può aumentare il rischio di complicanze, quali insufficienza renale, cecità, amputazione di un arto. Tutte queste complicanze hanno un impatto devastante sulla persona <sup>3</sup>.

Una corretta tecnica di iniezione è fondamentale nella terapia iniettiva ai fini dell'ottenimento di un buon controllo glicemico. Un problema frequente, associato a un' inadeguata tecnica di iniezione, è l'insorgere di lipopertrofie (LH). Le LH sono aree di tessuto adiposo ispessite che

# Una corretta tecnica di iniezione è fondamentale per migliorare il controllo glicemico ed evitare l'insorgere di complicanze in corrispondenza dei siti di iniezione

possono crescere e svilupparsi nel tempo nello strato adiposo sottocutaneo, dove viene iniettata ripetutamente l'insulina <sup>4</sup>. È probabile che circa metà delle persone con diabete, trattate con insulina, sviluppino LH nel corso della propria vita <sup>5</sup>. Iniettare in un'area lipopertrofica causa un assorbimento imprevedibile dell'insulina e un controllo glicemico irregolare <sup>4</sup>. Un recente studio spagnolo <sup>4</sup> ha confermato che una scorretta rotazione dei siti di iniezione ne è un fattore scatenante e il riutilizzo dello stesso ago per più iniezioni è associato alla presenza di LH.

## Lo studio Blanco <sup>4</sup>

Obiettivo dello studio: valutare la frequenza delle LH e il rapporto con la rotazione dei siti di iniezione, il riutilizzo degli aghi, la variabilità glicemica, l'ipoglicemia e l'utilizzo di insulina.

Lo studio è stato condotto su 430 pazienti diabetici ambulatoriali in Spagna, tutti sottoposti a terapia iniettiva e in cura sia presso unità sanitarie di base, sia in strutture specializzate nella regione dell'Andalusia, nella comunità di Valencia e nelle città spagnole autonome di Ceuta e Melilla. Questi pazienti sono stati reclutati in modo casuale sulla base dell'ordine con cui sono stati visitati presso l'ambulatorio. Il personale dell'ambulatorio non aveva nessuna conoscenza della presenza o meno di LH nei pazienti all'inizio dello studio. I pazienti hanno completato un esteso questionario sulla tecnica di iniezione utilizzata prima che i propri siti di iniezione fossero attenta-

mente esaminati dall'infermiera alla ricerca di eventuali LH.

Il risultato dello studio ha mostrato che circa i 2/3 (64,4%) dei pazienti presentavano LH. È inoltre emersa una stretta relazione tra la presenza di LH e la non rotazione dei siti di iniezione; una corretta tecnica di iniezione è risultato essere il fattore protettivo più potente contro l'insorgenza di LH. Tra i pazienti che ruotavano correttamente i siti di iniezione, solo il 5% avevano LH, mentre, dei pazienti con LH, il 98% non ha ruotato i siti di iniezione o non lo ha fatto correttamente. Il 39,1% dei pazienti con LH hanno riportato casi inspiegabili di ipoglicemie, rispetto al 5,9% dei pazienti senza LH. Inoltre, il 49,1% dei pazienti con LH presentavano una maggiore variabilità glicemica rispetto al 6,5% dei pazienti senza LH. Le LH sono anche correlate al riutilizzo dell'ago, con un aumento significativo del rischio se gli aghi vengono riutilizzati più di 5 volte.

## Guida sulle LH

È quindi evidente che gli operatori sanitari hanno il dovere di insegnare ai propri pazienti diabetici la tecnica di iniezione migliore; questo, innanzitutto, per assicurarsi che essi non iniettino in tessuti con LH ma anche per prevenirne la formazione. Fornire i giusti consigli fin dall'inizio della terapia iniettiva è un punto fondamentale, nonostante i problemi derivanti da un' inadeguata tecnica di iniezione spesso si manifestano a uno stadio avanzato della terapia. Per questo motivo è molto importante controllare la presenza di eventuali LH nei



siti di iniezione dei propri pazienti e rieducarli regolarmente sulla tecnica di iniezione da utilizzare.

L'identificazione delle LH richiede un controllo dei siti di iniezione sia visivo sia attraverso la palpazione; questo perché alcune lesioni non sono visibili a occhio nudo ma possono essere soltanto percepite al tatto. Nello stesso modo in cui il medico suggerisce l'auto-palpazione per l'identificazione di eventuali noduli al seno o ai testicoli (sebbene questi noduli siano benigni), è molto importante insegnare anche ai pazienti diabetici sottoposti a terapia iniettiva come auto-esaminare i diversi siti in cui solitamente iniettano l'insulina. I pazienti devono essere consapevoli dell'esistenza delle LH, del loro potenziale impatto sul controllo glicemico e del modo migliore per prevenirle, riconoscerle e curarle. I pazienti dovrebbero cercare qualsiasi protuberanza, rigonfiamento o rossore e fare attenzione a eventuali irregolarità o indurimento della pelle.

Un operatore sanitario esperto può insegnare ai propri pazienti come identificare le LH sia attraverso l'ispezione visiva, sia con la palpazione dei siti. Anomalie come le LH tendono a svilupparsi gradualmente e non tutti gli individui sono consapevoli di questo problema. Gli operatori sanitari dovrebbero incoraggiare i pazienti a ruotare sistematicamente i diversi siti di iniezione visto che la rotazione può aiutare a ridurre il rischio di sviluppo di LH. Quando si identifica una LH, occorre consigliare al paziente di non iniettare in corrispondenza dello stesso sito di iniezione fino a quando il tessuto non ritorna normale. Questo potrebbe richiedere anche alcuni mesi. Qualsiasi anomalia dovrebbe essere inoltre documentata e i siti di iniezione monitorati a ogni successiva visita. Smettendo di iniettare in aree lipoipertrofiche (dove l'assorbimento dell'insulina è imprevedibile) e spostandosi in aree di tessuto sano, occorre anche valutare l'eventuale riduzione della dose totale di insulina. Questa riduzione può variare da individuo a individuo e dovrebbe essere seguita da un'intensificazione dei controlli glicemici.

Lo studio spagnolo ha mostrato inoltre che i pazienti con LH utilizzano più insulina<sup>4</sup> poiché la crescita di tessuto agisce da barriera all'assorbimento<sup>6</sup>. I pazienti senza LH consumavano in media 15 UI di insulina

in meno ogni giorno. Questo, per il servizio sanitario spagnolo, può comportare un risparmio stimato in 122 milioni di euro<sup>4</sup>.

## La tecnica di iniezione

È importante rivedere interamente la tecnica di iniezione ed esaminare i siti di iniezione in maniera continuativa e routinaria. Medici e infermieri dovrebbero verificare come i pazienti effettuano le proprie iniezioni, così come la tecnica di inalazione viene rivista quando pazienti con asma o problemi polmonari cronici vengono monitorati. A prescindere dall'efficacia della terapia, se essa non viene somministrata adeguatamente non porterà mai a risultati clinici soddisfacenti.

In base a quanto affermato dalla SID (Società Italiana di Diabetologia) quando un operatore sanitario, generalmente un infermiere, educa un paziente sulla corretta tecnica di somministrazione dell'insulina, dovrebbe scegliere un luogo calmo e appartato dove poter rispondere tranquillamente a tutti i dubbi del paziente, come ad esempio a eventuali domande sulla paura dell'iniezione, alle difficoltà legate alla patologia sul posto di lavoro, o ad altre delicate questioni. È fondamentale mettere il paziente a proprio agio e mostrargli tutto ciò che gli occorre per una corretta somministrazione dell'insulina. Il paziente dovrà poi agire autonomamente e in maniera sicura una volta tornato a casa.

Nonostante questo articolo si concentri sulle LH e su come evitarne la formazione, è anche fondamentale sottolineare l'importanza della tecnica di iniezione e come quest'ultima possa assicurare un controllo glicemico ottimale. Una tecnica di iniezione scorretta include: l'uso di una lunghezza dell'ago inappropriata, una rotazione sbagliata dei siti di iniezione e il riutilizzo dello stesso ago. Nello stesso modo delle LH, una cattiva gestione di uno di questi fattori può portare a un assorbimento errato e imprevedibile dell'insulina. Questo comporta immediatamente problemi come ipoglicemie (se l'insulina viene iniettata nel muscolo l'assorbimento è più veloce), o iperglicemie (se l'insulina viene iniettata all'interno di un tessuto danneggiato l'assorbimento è scarso).

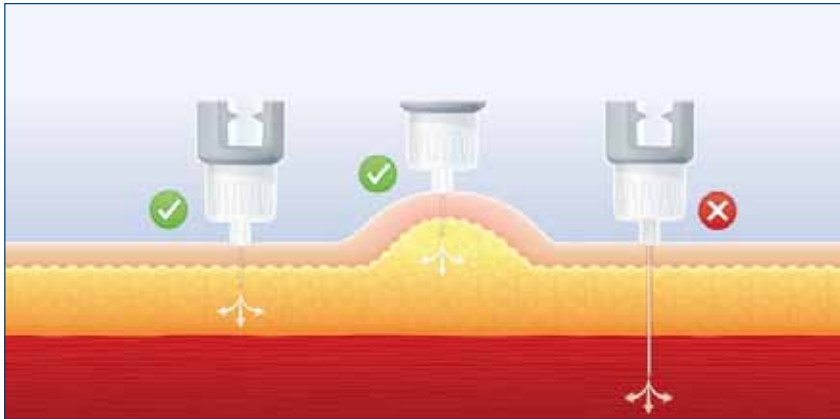
Il recente consensus AMD-OSDI sulla cor-

retta tecnica di iniezione per i pazienti diabetici afferma quanto segue: "Le ragioni del mancato raggiungimento di un controllo glicemico ottimale dipende da molti fattori, tra cui la modalità di somministrazione, stoccaggio e gestione dell'insulina che svolge un ruolo importante nel percorso di cura. Pertanto, uno degli obiettivi del team medico deve essere quello di garantire la realizzazione delle necessarie conoscenze e competenze che portano al corretto uso di farmaci ipoglicemizzanti iniettivi, nel corretto uso dei dispositivi di iniezione e la corretta applicazione delle tecniche di iniezione da parte dei pazienti con il diabete e chi li ha in cura, al fine di sfruttare appieno tutte le potenzialità terapeutiche"<sup>7</sup>.

## La lunghezza dell'ago

Lo strato ideale per le iniezioni di insulina è il tessuto sottocutaneo, ossia lo strato adiposo che si trova tra il derma e il muscolo. Iniettare nel tessuto sottocutaneo permette all'insulina di essere assorbita in maniera prevedibile, consentendo un migliore controllo glicemico. È essenziale educare ogni paziente individualmente quando gli si consiglia la lunghezza corretta dell'ago da utilizzare per le iniezioni. Lo spessore della pelle varia da 1,2 a 3 mm indipendentemente dal sesso, l'età, la corporatura o l'etnia<sup>8</sup>. A differenza della pelle, lo spessore del tessuto sottocutaneo varia da persona a persona, in base al sesso, alla corporatura ma anche da sito di iniezione a sito. Ad esempio, in una persona obesa, lo spessore del tessuto sottocutaneo può essere di 2-4 mm nelle cosce e nelle braccia, ma può essere di 20-30 mm nell'addome. Esiste un'idea sbagliata che le persone con molto tessuto sottocutaneo, particolarmente sovrappeso, debbano utilizzare un ago più lungo. In realtà, non fa nessuna differenza se l'insulina viene iniettata in superficie o in profondità dello strato sottocutaneo; essa verrà comunque assorbita nello stesso modo.

Quando sono disponibili soltanto aghi lunghi, se il tessuto sottocutaneo è poco, occorre procedere con il sollevamento di una plica o iniettare con un angolo di 45°, questo per evitare di raggiungere il muscolo. L'utilizzo di aghi più corti (4 mm) invece, consente di iniettare a 90° senza necessi-

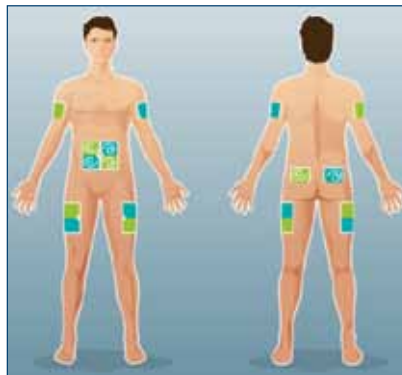


**Figura 1.** iniezione nel tessuto sottocutaneo con ago corto di 4 mm (sinistra) e iniezione nel muscolo con ago più lungo (destra).

tà di sollevare una plica <sup>8</sup>. Tuttavia, anche iniettando a 90° senza pizzico, l'utilizzo di un ago corto riduce il rischio di iniezione intramuscolare <sup>8</sup>, senza aumentare il rischio di eventuali fuoriuscite di insulina dal sito di iniezione <sup>9</sup>. L'uso di un ago corto da 4 mm è adatto a pazienti adulti sottoposti a terapia iniettiva indipendentemente dalla corporatura <sup>10</sup>, così come a bambini e ad adolescenti <sup>11</sup> (Fig. 1). Inoltre, l'ago per penna da 4 mm fornisce un controllo glicemico equivalente in entrambi i pazienti obesi e non obesi, rispetto ad aghi da 5 mm e 8 mm <sup>12</sup>. I pazienti che hanno inoltre utilizzato un ago da 4 mm hanno dichiarato di sentire meno dolore durante l'iniezione <sup>12</sup>, il che nella mia esperienza facilita una maggiore aderenza alla terapia da parte del paziente e un maggior comfort psicologico.

## Zona di iniezione e siti di rotazione

Una rotazione sistematica dei siti di iniezione aiuta a ridurre il rischio di sviluppare LH <sup>4</sup>. Uno schema efficace di rotazione dei siti di iniezione implica l'identificazione di 4 zone in cui iniettare (addome, cosce, glutei e braccia) e utilizzando ogni zona di iniezione per una settimana al massimo, seguendo uno schema di rotazione e muovendosi sempre nella stessa direzione, sia in senso orario sia anti orario (Fig. 2). Le iniezioni all'interno della stessa zona devono essere distanziate dalle precedenti di almeno 1 cm per evitare di ripetere l'iniezione nello stesso punto e causare traumi al tessuto.



**Figura 2.** Siti di iniezione raccomandati e rotazione.

## Non riutilizzo degli aghi

Si raccomanda di non riutilizzare mai gli aghi per penna. Riutilizzandolo, l'ago si può ostruire o danneggiare (Fig. 3). Inoltre, il riutilizzo dell'ago contribuisce alla



**Figura 3.** Le fotografie mostrano i diversi danni a un ago quando viene riutilizzato (da Lok e Strauss, 1998, mod.) <sup>13</sup>.

formazione di LH <sup>4</sup> e se l'ago viene lasciato montato sulla penna tra un'iniezione e l'altra, l'aria può entrare nella cartuccia e portare all'espulsione di una dose errata di insulina. Le iniezioni non devono essere effettuate attraverso gli indumenti poiché questo può spuntare la punta dell'ago, aumentando la possibilità che si formino dei lividi, fuoriesca del sangue o si crei un'infezione.

## Conclusioni

Lo studio Blanco et al. sottolinea l'importanza di una corretta tecnica d'iniezione per il raggiungimento di un controllo glicemico ottimale e per evitare il rischio che si formino LH in pazienti diabetici sottoposti a terapia iniettiva. Inoltre, lo studio evidenzia il ruolo chiave che gli operatori sanitari ricoprono nell'assicurare che un paziente inietti la propria terapia correttamente al fine di evitare variabilità glicemica e le sue negative conseguenze.

*Il dr. Kenneth Strauss è un impiegato di Becton Dickinson (BD). I suoi punti di vista e le sue opinioni, espresse in questo articolo, non riflettono necessariamente quelle di BD.*

## Bibliografia

- 1 World Health Organization. *The World Health Report - 2004*.
- 2 *IDF Diabetes Atlas - Sixth Edition - 2013*.
- 3 Kanavos P, van den Aardweg S, Schurer W. *Diabetes expenditure, burden of disease and management in 5 EU countries*. LSE Health, London School of Economics, 2012.
- 4 Blanco M, Hernández MT, Strauss KW, et al. *Prevalence and risk factors of lipohypertro-*

phy in insulin-injecting patients with diabetes. *Diabetes Metab* 2013;39:445-53.

- 5 Frid A, Hirsch L, Gaspar R, et al. *The third injection technique workshop in Athens (TTAN)*. *Diabetes Metab J* 2010;36(Suppl 2):S19-29.
- 6 Johansson U, Amsberg S, Hannerz L, et al. *Impaired absorption of insulin Aspart from lipohypertrophic injection sites*. *Diabetes Care* 2005;28:2025-7.
- 7 Gruppo Inter-Societario AMD-OSDI sulle Tecniche iniettive, a cura di. *Consensus AMD-OSDI sulle tecniche iniettive nel soggetto diabetico*. *Il Giornale di AMD*, 2014;17:176-81. [http://www.aemmedi.it/files/Linee-guida\\_Raccomandazioni/2014/CONSENSUS%20AMD%20OSDI%20INIEZIONE%20p176-181.pdf](http://www.aemmedi.it/files/Linee-guida_Raccomandazioni/2014/CONSENSUS%20AMD%20OSDI%20INIEZIONE%20p176-181.pdf)
- 8 Gibney MA, Arce CH, Byron KJ, et al. *Skin and subcutaneous adipose layer thickness in adults with diabetes at sites used for insulin injections: implications for needle length recommendations*. *Curr Med Res Opin* 2010;26:1519-30.
- 9 Birkebaek N, Solvig J, Hanson B, et al. *A 4 mm needle reduces the risk of intramuscular injections without increasing backflow to skin surface in lean diabetic children and adults*. *Diabetes Care* 2008;31:e65.
- 10 Hirsch LJ, Gibney MA, Albanese J, et al. *Comparative glycemic control, safety and patient ratings for a new 4 mm x 32G insulin pen needle in adults with diabetes*. *Curr Med Res Opin* 2010;26:1531-41.
- 11 Lo Presti D, Ingegnosi C, Strauss K. *Skin and subcutaneous thickness at injecting sites in children with diabetes: ultrasound findings and injecting recommendations*. *Pediatr Diabetes* 2012;13:525-33.
- 12 Hirsch LJ, Gibney MA, Lingzhi L, et al. *Glycaemic control, reported pain and leakage with a 4 mm x 32 G pen needle in obese and non-obese adults with diabetes: a post hoc analysis*. *Curr Med Res Opin* 2012;28:1305-11.
- 13 Look D, Strauss K. *Nadeln mehrfach verwenden?* *Diabetes J* 1998;10:S31-4.

## Risposte ai precedenti questionari 2014, vol. 14, n. 4

### Diabete e fibrillazione atriale • M. Comaschi

1. Nei diversi studi citati si rileva un aumento di prevalenza della FA nel diabetico. Di quale entità?
  - a. Inferiore al 20%
  - b. Intorno al 40%**
  - c. Superiore al 50%
2. Il maggior rischio di FA nel diabete è:
  - a. Uguale negli uomini e nelle donne
  - b. Maggiore negli uomini
  - c. Maggiore nelle donne**
3. Quale tra questi fattori è maggiormente associato alla FA?
  - d. BMI**
  - e. Glicemia basale
  - f. Valori di PA
4. Di quanto aumenta il rischio di insorgenza di FA per ogni punto in più di HbA<sub>1c</sub>?
  - a. Meno del 10%
  - b. Più del 10%**
  - c. Più del 20%

### Ipotiroidismo subclinico: quando trattare • R. Vita, S. Benvenega

1. La prevalenza di IS nella popolazione generale è:
  - d. 4-10%**
  - e. 0,5-1%
  - f. 0,8-1%
  - g. 25-30%
2. L'IS si associa a:
  - a. Riduzione del rischio cardiovascolare e aumento del colesterolo totale
  - b. Riduzione del rischio cardiovascolare e aumento del colesterolo HDL
  - c. Aumento del rischio cardiovascolare e aumento del colesterolo totale**
  - d. Riduzione del rischio cardiovascolare e riduzione dei trigliceridi
3. Nei pazienti con IS e di età > 70 anni:
  - a. Non è mai indicato il trattamento sostitutivo con L-T4
  - b. È indicato in presenza di livelli sierici di TSH > 10 mU/L e di chiari sintomi clinici**
  - c. È indicato in presenza di livelli sierici di TSH > 2,5 mU/L
  - d. Non è indicato in caso di pregresso infarto miocardico acuto
4. Nelle donne in gravidanza il trattamento sostitutivo con L-T4:
  - a. Non è indicato se TSH > 4,0 mU/L nel secondo trimestre
  - b. Non è indicato se TSH > 4,0 mU/L nel primo trimestre
  - c. È indicato se TSH > 1,5 mU/L nel primo trimestre
  - d. È indicato se TSH > 3,0 mU/L nel secondo trimestre**

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

1. Gli agonisti recettoriali del GLP-1 e inibitori della DPP-4:
  - e. Stimolano la secrezione di insulina e di glucagone
  - f. Inibiscono la secrezione di insulina e accelerano lo svuotamento gastrico
  - g. Vengono somministrati tutti per via sottocutanea
  - h. Sono efficaci nel ridurre i livelli di HbA<sub>1c</sub> con basso rischio di ipoglicemia**
2. Gli agonisti recettoriali del GLP-1:
  - a. Aumentano i livelli postprandiali di glucagone
  - b. Non influenzano i livelli plasmatici di insulina
  - c. Incrementano l'emivita del GLP-1 nativo
  - d. Hanno un impatto favorevole sul peso corporeo e su altri fattori di rischio CVD**
3. Le gliptine:
  - a. Sono controindicate in caso di insufficienza renale
  - b. Incrementano l'emivita di GLP-1, GIP e altri ormoni gastrointestinali**
  - c. Agiscono principalmente sulla glicemia a digiuno
  - d. Agiscono principalmente rallentando lo svuotamento gastrico
4. Gli agonisti recettoriali long acting del GLP-1:
  - a. Agiscono prevalentemente sull'iperglicemia post-prandiale
  - b. Hanno effetti modesti sui livelli di HbA<sub>1c</sub>
  - c. Non hanno un impatto favorevole sul peso corporeo
  - d. Stimolano la secrezione insulinica a digiuno, in maniera glucosio-dipendente**

# BYDUREON®

exenatide 2 mg polvere e solvente per  
sospensione iniettabile a rilascio prolungato

## 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Bydureon 2 mg polvere e solvente per sospensione iniettabile a rilascio prolungato.

## 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni flaconcino contiene 2 mg di exenatide.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

## 3. FORMA FARMACEUTICA

Polvere e solvente per sospensione iniettabile a rilascio prolungato. Polvere: polvere da bianca a bianca sporca. Solvente: soluzione limpida, incolore da giallo chiaro a marrone chiaro.

## 4. INFORMAZIONI CLINICHE

**4.1 Indicazioni terapeutiche.** Bydureon è indicato nel trattamento del diabete mellito di tipo 2 in associazione a: • metformina, • sulfonilurea, • tiazolidindione, • metformina e sulfonilurea, • metformina e tiazolidindione in pazienti adulti che non hanno raggiunto un adeguato controllo glicemico con la dose massima tollerata di queste terapie orali.

**4.2 Posologia e modo di somministrazione. Posologia.** La dose raccomandata è 2 mg di exenatide una volta a settimana. I pazienti che passano da exenatide due volte al giorno (BYETTA) a Bydureon possono manifestare degli aumenti transitori delle concentrazioni di glucosio nel sangue che generalmente migliorano entro le prime due settimane dopo l'inizio della terapia. Quando Bydureon viene aggiunto alla terapia in atto con metformina e/o un tiazolidindione, la dose in corso di metformina e/o tiazolidindione può essere mantenuta. Quando Bydureon è aggiunto alla terapia con una sulfonilurea, una riduzione della dose della sulfonilurea deve essere presa in considerazione per ridurre il rischio di ipoglicemia (vedere paragrafo 4.4). Bydureon deve essere somministrato una volta a settimana, lo stesso giorno di ogni settimana. Il giorno della somministrazione settimanale può essere cambiato se necessario purché la dose successiva sia somministrata almeno un giorno dopo (24 ore). Bydureon può essere somministrato in qualsiasi momento del giorno, indipendentemente dai pasti. Se una dose viene dimenticata, deve essere somministrata non appena possibile. Per l'iniezione successiva i pazienti possono tornare al loro giorno scelto per le iniezioni. Tuttavia, deve essere fatta una sola iniezione nell'arco delle 24 ore. L'uso di Bydureon non richiede un automonitoraggio aggiuntivo dei livelli di glicemia. Tuttavia, l'automonitoraggio dei livelli glicemici può diventare necessario per aggiustare la dose della sulfonilurea. Se, dopo l'interruzione di Bydureon, viene iniziato un differente trattamento antidiabetico è necessario fare attenzione al rilascio prolungato di Bydureon (vedere paragrafo 5.2). **Popolazioni speciali. Pazienti anziani.** Non sono richiesti aggiustamenti della dose in base all'età. Tuttavia, poiché la funzionalità renale generalmente diminuisce con l'età, la funzione renale del paziente deve essere presa in considerazione (vedere pazienti con compromissione renale). L'esperienza clinica nei pazienti sopra i 75 anni è molto limitata (vedere paragrafo 5.2). **Pazienti con compromissione renale.** Non sono necessari aggiustamenti della dose per i pazienti con compromissione renale lieve (clearance della creatinina da 50 a 80 ml/min). L'esperienza clinica nei pazienti con compromissione renale moderata (clearance della creatinina da 30 a 50 ml/min) è molto limitata (vedere paragrafo 5.2). Bydureon non è raccomandato in questi pazienti. Bydureon non è raccomandato nei pazienti con malattia renale in stadio terminale o con grave compromissione renale (clearance della creatinina <30 ml/min) (vedere paragrafo 4.4). **Pazienti con compromissione epatica.** Non sono richiesti aggiustamenti della dose per i pazienti con compromissione epatica (vedere paragrafo 5.2). **Popolazione pediatrica.** La sicurezza e l'efficacia di Bydureon in bambini e adolescenti di età inferiore a 18 anni non sono state ancora stabilite. I dati al momento disponibili sono riportati nel paragrafo 5.2, ma non può essere fatta alcuna raccomandazione riguardante la posologia. **Modo di somministrazione.** Bydureon è adatto all'autosomministrazione da parte del paziente. Ogni kit deve essere usato da una sola persona ed è monouso. Si raccomanda fortemente un training appropriato per il personale non sanitario che somministra il medicinale. Le "Istruzioni per l'utilizzatore" allegate alla confezione devono essere seguite attentamente dal paziente. Ogni dose deve essere somministrata mediante iniezione sottocutanea nell'addome, nella coscia o nella parte alta posteriore delle braccia immediatamente dopo la sospensione

della polvere nel solvente. Per le istruzioni sulla sospensione del medicinale prima della somministrazione, vedere il paragrafo 6.6 e le "Istruzioni per l'utilizzatore".

**4.3 Controindicazioni.** Ipsensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

**4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego.** Bydureon non deve essere usato nei pazienti affetti da diabete mellito di tipo 1 o per il trattamento della chetoacidosi diabetica. Bydureon non deve essere somministrato mediante iniezione endovenosa o intramuscolare. Questo medicinale contiene meno di 1 mmol di sodio (23 mg) per dose, cioè è praticamente "senza sodio". **Compromissione renale.** Nei pazienti con malattia renale in fase terminale sottoposti a dialisi, dosi singole di exenatide due volte al giorno hanno causato un aumento della frequenza e della gravità delle reazioni avverse gastrointestinali pertanto Bydureon non è raccomandato nei pazienti con malattia renale in fase terminale o con grave compromissione renale (clearance della creatinina <30 ml/min). L'esperienza clinica in pazienti con compromissione renale moderata è molto limitata e l'uso di Bydureon non è raccomandato. Con exenatide sono stati riportati spontaneamente rari casi di alterazione della funzione renale, inclusi aumento della creatinemia, deterioramento della funzione renale, peggioramento della compromissione renale cronica e compromissione renale acuta, che talvolta hanno richiesto l'emodialisi. Alcuni di questi eventi si sono verificati in pazienti che presentavano eventi in grado di alterare lo stato di idratazione, inclusi nausea, vomito e/o diarrea e/o che erano in trattamento con medicinali noti per alterare lo stato di idratazione/la funzione renale. I medicinali assunti contemporaneamente includevano gli inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina, gli antagonisti dell'angiotensina II, farmaci antinfiammatori non steroidei e diuretici. La reversibilità dell'alterazione della funzione renale è stata osservata con un trattamento di supporto e con l'interruzione dell'assunzione degli agenti potenzialmente responsabili di questi eventi, incluso exenatide. **Patologia gastrointestinale grave.** Bydureon non è stato studiato in pazienti con gravi patologie gastrointestinali, inclusa la gastroparesi. Il suo uso è comunemente associato a reazioni avverse a livello gastrointestinale, comprendenti nausea, vomito e diarrea. Pertanto, l'uso di Bydureon non è consigliato nei pazienti con gravi patologie gastrointestinali. **Pancreatite acuta.** L'uso di agonisti del recettore GLP-1 è stato associato al rischio di sviluppare pancreatite acuta. Sono stati riportati spontaneamente rari casi di pancreatite acuta con Bydureon. La risoluzione della pancreatite è stata osservata con un trattamento di supporto, ma sono stati riportati casi molto rari di pancreatite necrotizzante o emorragica e/o morte. I pazienti devono essere informati del sintomo caratteristico della pancreatite acuta: forte e persistente dolore addominale. Se esiste il sospetto di pancreatite, Bydureon deve essere interrotto; se la pancreatite acuta è confermata, il trattamento con Bydureon non deve essere ripreso. Si deve esercitare cautela nei pazienti con storia di pancreatite. **Medicinali usati contemporaneamente.** L'uso di Bydureon in associazione ad insulina, derivati della D-fenilalanina (meglitinidi), inibitori dell'alfa-glucosidasi, inibitori della dipeptidil peptidasi-4 o altri agonisti del recettore GLP-1 non è stato studiato. L'uso di Bydureon in associazione ad exenatide due volte al giorno (BYETTA) non è stato studiato e non è raccomandato. **Ipoglicemia.** Quando negli studi clinici Bydureon è stato usato in associazione ad una sulfonilurea, il rischio di ipoglicemia è aumentato. Inoltre, negli studi clinici, i pazienti con lieve compromissione renale, sottoposti al trattamento in associazione ad una sulfonilurea, hanno avuto un aumento dell'incidenza dell'ipoglicemia rispetto ai pazienti con funzione renale normale. Per ridurre il rischio di ipoglicemia associato all'uso di una sulfonilurea, deve essere presa in considerazione una riduzione della dose della sulfonilurea. **Rapida perdita di peso.** In pazienti trattati con exenatide è stata osservata una rapida perdita di peso >1,5 kg a settimana. Una perdita di peso di questa entità può avere conseguenze dannose, per esempio colestasi. **Interazioni con warfarin.** Con l'uso contemporaneo di warfarin ed exenatide sono stati riportati alcuni casi di aumentato INR (Rapporto Normalizzato Internazionale), qualche volta associato a sanguinamento (vedere paragrafo 4.5). **Interruzione del trattamento.** Dopo l'interruzione, l'effetto di Bydureon può continuare dal momento che i livelli plasmatici di exenatide diminuiscono nell'arco di 10 settimane. La scelta di altri medicinali e la scelta della dose devono essere valutate di conseguenza, poiché le reazioni avverse possono continuare e l'efficacia può persistere, almeno in parte, fino a quando i livelli di exenatide non diminuiscono.



**4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione.** I risultati di uno studio che usa paracetamolo come marcatore dello svuotamento gastrico suggeriscono che l'effetto di Bydureon sul rallentamento dello svuotamento gastrico sia minore e non si prevede che determini delle riduzioni clinicamente significative della velocità e del grado dell'assorbimento dei medicinali orali somministrati contemporaneamente. Pertanto, non sono necessari aggiustamenti della dose per i medicinali sensibili al ritardato svuotamento gastrico. Quando, dopo 14 settimane di terapia di Bydureon, sono stati somministrati 1000 mg di paracetamolo in compresse, indipendentemente dai pasti, non sono state osservate variazioni significative dell'AUC del paracetamolo rispetto al periodo di controllo. La  $C_{max}$  del paracetamolo è diminuita del 16% (a digiuno) e del 5% (a stomaco pieno) e il  $t_{max}$  è aumentato da circa 1 ora nel periodo di controllo a 1,4 ore (a digiuno) e 1,3 ore (a stomaco pieno). **Sulfoniluree.** La dose di una sulfonilurea può richiedere un aggiustamento dovuto all'aumentato rischio di ipoglicemia associata alla terapia con sulfonilurea (vedere paragrafi 4.2 e 4.4). I seguenti studi di interazione sono stati condotti usando 10 mcg di exenatide due volte al giorno ma non con exenatide una volta a settimana. **Inibitori della Idrossi Metil Glutaril Coenzima A (HMG CoA) reductasi.** L'AUC e la  $C_{max}$  di lovastatina sono state diminuite rispettivamente di circa il 40% e 28%, e il  $t_{max}$  è stato ritardato di circa 4 ore quando exenatide due volte al giorno è stato somministrato in associazione ad una singola dose di lovastatina (40 mg) rispetto a lovastatina somministrata da sola. Negli studi clinici a 30 settimane, controllati con placebo, con exenatide due volte al giorno, l'uso concomitante di exenatide con inibitori della HMG CoA reductasi non è stato associato ad una corrispondente variazione del profilo lipidico (vedere paragrafo 5.1). Non è richiesto un aggiustamento predeterminato della dose, tuttavia i profili lipidici devono essere monitorati in maniera appropriata. **Warfarin.** Quando warfarin è stato somministrato 35 minuti dopo exenatide due volte al giorno, è stato osservato un ritardo del  $t_{max}$  di circa 2 ore. Non sono stati osservati effetti clinicamente significativi sulla  $C_{max}$  o l'AUC. È stato riportato un aumentato valore dell'INR durante l'uso concomitante di warfarin ed exenatide due volte al giorno. L'INR deve essere controllato all'inizio della terapia di Bydureon nei pazienti in trattamento con warfarin e/o derivati cumarinici (vedere paragrafo 4.8). **Digossina e lisinopril.** In studi di interazione dell'effetto di exenatide due volte al giorno sulla digossina e sul lisinopril non sono stati osservati effetti clinici rilevanti sulla  $C_{max}$  o sull'AUC; tuttavia, è stato osservato un ritardo del  $t_{max}$  di circa 2 ore. **Etinilestradiolo e levonorgestrel.** La somministrazione di un contraccettivo orale combinato (30 mcg di etinilestradiolo più 150 mcg di levonorgestrel) un'ora prima di exenatide due volte al giorno non ha modificato l'AUC, la  $C_{max}$  o la  $C_{min}$  di etinilestradiolo o levonorgestrel. La somministrazione del contraccettivo orale combinato 35 minuti dopo exenatide non ha modificato l'AUC, ma ha determinato una riduzione del 45% della  $C_{max}$  di etinilestradiolo e una riduzione del 27-41% della  $C_{max}$  di levonorgestrel ed un ritardo di 2-4 ore del  $t_{max}$  dovuto allo svuotamento gastrico più lento. La riduzione della  $C_{max}$  è di limitata rilevanza clinica e non è necessario nessun aggiustamento della dose dei contraccettivi orali. **Popolazione pediatrica.** Sono stati effettuati studi d'interazione con exenatide solo negli adulti.

#### 4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento. Donne potenzialmente fertili.

A causa del lungo periodo di eliminazione di Bydureon, le donne in età fertile devono usare un metodo contraccettivo durante il trattamento con Bydureon. Bydureon deve essere interrotto almeno 3 mesi prima della gravidanza pianificata. **Gravidanza.** I dati relativi all'uso di Bydureon in donne in gravidanza non sono adeguati. Gli studi condotti sugli animali hanno mostrato una tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). Il rischio potenziale per gli esseri umani non è noto. Bydureon non deve essere usato durante la gravidanza ed è raccomandato l'uso di insulina. **Allattamento.** Non è noto se exenatide sia escreto nel latte materno. Bydureon non deve essere usato durante l'allattamento. **Fertilità.** Non sono stati effettuati studi di fertilità sull'essere umano.

**4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari.** Non sono stati effettuati studi sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari. Quando Bydureon viene usato in associazione ad una sulfonilurea, i pazienti devono essere informati di adottare le necessarie precauzioni per evitare la comparsa di una reazione ipoglicemica mentre stanno guidando un veicolo o usando un macchinario.

**4.8 Effetti indesiderati. Riassunto del profilo di sicurezza.** Le reazioni avverse più frequenti (incidenza  $\geq 5\%$  nei pazienti in trattamento con Bydureon) sono state principalmente a livello gastrointestinale (nausea, vomito, diarrea e costipazione). La reazione avversa riportata più frequentemente da sola è stata la nausea che è stata associata all'inizio del trattamento ed è diminuita con il proseguo della terapia. In aggiunta, si sono verificate reazioni a livello del sito d'iniezione (prurito, noduli, eritema), ipoglicemia (con una sulfonilurea) e mal di testa. La maggior parte delle reazioni avverse associate con l'uso di Bydureon sono state di intensità da lieve a moderata. La pancreatite acuta e la compromissione renale acuta

sono state riportate raramente da quando exenatide due volte al giorno è commercializzato (vedere paragrafo 4.4). **Tabella riassuntiva delle reazioni avverse.** La frequenza delle reazioni avverse di Bydureon identificate da studi clinici e segnalazioni spontanee sono riassunte di seguito nella Tabella 1. La fonte dei dati include due studi controllati con placebo (a 10 e 15 settimane) e 3 studi clinici che confrontano Bydureon ad exenatide due volte al giorno (a 30 settimane), a sitagliptin e pioglitazone (a 26 settimane) e a insulina glargine (a 26 settimane). Le terapie di base comprendevano dieta ed esercizio fisico, metformina, una sulfonilurea, un tiazolidindione o una associazione di medicinali antidiabetici orali. Inoltre, la Tabella 1 comprende segnalazioni spontanee di eventi che non sono stati osservati negli studi clinici (frequenza considerata non nota) o che sono stati osservati negli studi clinici, usando il database degli studi clinici per stimarne la frequenza. Le reazioni sono di seguito elencate secondo i termini stabiliti dal MedDRA sulla base della classificazione per sistemi ed organi e alla frequenza assoluta. La frequenza dei pazienti è così definita: molto comune ( $\geq 1/10$ ), comune ( $\geq 1/100$ ,  $<1/10$ ), non comune ( $\geq 1/1000$ ,  $<1/100$ ), rara ( $\geq 1/10.000$ ,  $<1/1000$ ), molto rara ( $<1/10.000$ ) e non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili). All'interno di ciascun gruppo di frequenza, gli effetti indesiderati sono presentati in ordine di gravità decrescente.

**Tabella 1. Reazioni avverse di Bydureon identificate dagli studi clinici e dalle segnalazioni spontanee**

Classificazione per sistemi e organi/ reazione avversa	Frequenza					
	Molto comune	Comune	Non comune	Rara	Molto rara	Non nota
<b>Disturbi del sistema immunitario</b>						
Reazione anafilattica						X <sup>2</sup>
<b>Disturbi del metabolismo e della nutrizione</b>						
Ipoglicemia (con una sulfonilurea)	X <sup>1,3</sup>					
Riduzione dell'appetito		X <sup>1,3</sup>				
Disidratazione				X <sup>4</sup>		
<b>Patologie del sistema nervoso</b>						
Cefalea		X <sup>1,3</sup>				
Vertigini		X <sup>1,3</sup>				
Disgeusia			X <sup>4</sup>			
<b>Patologie gastrointestinali</b>						
Ostruzione intestinale			X <sup>4</sup>			
Pancreatite acuta (vedere paragrafo 4.4)						X <sup>2</sup>
Nausea	X <sup>1,3</sup>					
Vomito	X <sup>1,3</sup>					
Diarrea	X <sup>1,3</sup>					
Dispepsia		X <sup>1,3</sup>				
Dolore addominale		X <sup>1,3</sup>				
Malattia da reflusso gastroesofageo		X <sup>1,3</sup>				
Distensione addominale		X <sup>1</sup>				
Eruttazione		X <sup>1</sup>				
Costipazione	X <sup>1</sup>					
Flatulenza		X <sup>1,3</sup>				
<b>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</b>						
Rash maculare e papulare						X <sup>2</sup>
Prurito e/o orticaria			X <sup>1</sup>			
Edema angioneurotico						X <sup>2</sup>
Ascesso e cellulite al sito di iniezione						X <sup>2</sup>
Iperidrosi			X <sup>4</sup>			
Alopecia			X <sup>4</sup>			

Classificazione per sistemi e organi/ reazione avversa	Frequenza					
	Molto comune	Comune	Non comune	Rara	Molto rara	Non nota
<b>Patologie renali e urinarie</b>						
Alterata funzione renale comprendente compromissione renale acuta, peggioramento della compromissione renale cronica, compromissione della funzione renale, aumento della creatinemia (vedere paragrafo 4.4)						X <sup>2</sup>
<b>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</b>						
Prurito a livello del sito d'iniezione	X <sup>1</sup>					
Affaticamento		X <sup>1,3</sup>				
Eritema a livello del sito di iniezione		X <sup>1</sup>				
Rash a livello del sito di iniezione		X <sup>1</sup>				
Sonnolenza		X <sup>1</sup>				
Astenia		X <sup>4</sup>				
Sensazione di nervosismo				X <sup>4</sup>		
<b>Esami diagnostici</b>						
Aumento del Rapporto Normalizzato Internazionale (vedere paragrafo 4.4)				X <sup>4</sup>		

<sup>1</sup> Incidenza basata sul database degli studi clinici con Bydureon n=592 totale (pazienti trattati con sulfonilurea n=135). <sup>2</sup> Incidenza basata sui dati di segnalazioni spontanee con Bydureon. <sup>3</sup> Le reazioni erano della stessa classe di frequenza nel gruppo trattato con exenatide due volte al giorno. <sup>4</sup> Incidenza basata sul database degli studi clinici di Bydureon n=3111 (inclusi tutti gli studi a lungo termine completati di efficacia e di sicurezza).

**Descrizione di selezionate reazioni avverse. Ipoglicemia.** L'incidenza dell'ipoglicemia è aumentata quando Bydureon è stato usato in associazione con una sulfonilurea (15,9% versus 2,2%) (vedere paragrafo 4.4). Per ridurre il rischio di ipoglicemia associato con l'uso di una sulfonilurea, può essere considerata la riduzione della dose della sulfonilurea (vedere paragrafi 4.2 e 4.4). Bydureon è stato associato con un'incidenza significativamente inferiore di episodi di ipoglicemia rispetto all'insulina glargine nei pazienti che ricevevano anche una terapia di metformina (3% versus 19%) e anche nei pazienti che ricevevano una terapia di metformina associata a sulfonilurea (20% versus 42%). In tutti gli studi la maggior parte degli episodi (96,8% n=32) di ipoglicemia sono stati minori e si sono risolti con la somministrazione orale di carboidrati. Un solo paziente ha riportato un episodio di ipoglicemia maggiore poiché ha avuto un basso valore di glicemia (2,2 mmol/l) e ha richiesto assistenza con un trattamento orale di carboidrati che ha risolto l'evento. **Nausea.** La reazione avversa riportata più frequentemente è stata la nausea. Nei pazienti trattati con Bydureon, generalmente il 20% ha riportato almeno un episodio di nausea rispetto al 34% dei pazienti trattati con exenatide due volte al giorno. La maggior parte degli episodi di nausea sono stati da lievi a moderati. Con la continuazione della terapia, la frequenza si è ridotta nella maggior parte dei pazienti che inizialmente avevano avuto la nausea. L'incidenza della sospensione della terapia a causa degli eventi avversi durante lo studio clinico controllato a 30 settimane è stata del 6% nei pazienti trattati con Bydureon, del 5% nei pazienti trattati con exenatide due volte al giorno. Gli eventi avversi più comuni che hanno portato alla sospensione del trattamento in ciascun gruppo di trattamento sono stati la nausea e il vomito. La sospensione a causa della nausea o del vomito è stata <1% per i pazienti trattati con Bydureon e dell'1% nei pazienti trattati con exenatide due volte al giorno. **Reazioni a livello del sito di iniezione.** Durante i 6 mesi della fase controllata degli studi sono state riportate reazioni a livello del sito di iniezione con una frequenza maggiore nei pazienti trattati con Bydureon rispetto ai pazienti trattati con il comparatore (16% versus il range 2-7%). Queste reazioni a livello del sito di iniezione sono state generalmente lievi e normalmente non

hanno portato al ritiro dagli studi. I pazienti possono essere trattati per alleviare i sintomi mentre continuano il trattamento. Per le iniezioni successive deve essere usato un diverso sito di iniezione ogni settimana. Nelle esperienze post-marketing, sono stati segnalati casi di ascesso e cellulite al sito di iniezione. Negli studi clinici sono stati osservati molto frequentemente dei piccoli noduli sottocutanei a livello del sito di iniezione, in linea con le proprietà note delle formulazioni in microsfele del polimero poly (D,L-lactide-co-glicolide). La maggior parte dei noduli individuali sono stati asintomatici, non hanno interferito con la partecipazione allo studio e si sono risolti in 4-8 settimane. **Immunogenicità.** In linea con la potenziale immunogenicità dei farmaci proteici e peptidici, i pazienti possono sviluppare anticorpi anti-exenatide a seguito del trattamento con Bydureon. Nella maggior parte dei pazienti che sviluppano anticorpi, il titolo anticorpale diminuisce nel tempo. La presenza di anticorpi (titolo alto o basso) non è predittiva del controllo della glicemia per un singolo paziente. Negli studi clinici di Bydureon, circa il 45% dei pazienti ha avuto un titolo di anticorpi anti-exenatide basso alla fine dello studio. La percentuale complessiva dei pazienti con positività anticorpale è stata consistente in tutti gli studi clinici. In generale, il livello di controllo glicemico (HbA<sub>1c</sub>) è stato paragonabile a quello osservato nei pazienti senza risposta anticorpale. Negli studi di fase 3, in media, il 12% dei pazienti ha avuto un titolo anticorpale più alto. In una parte di questi la risposta glicemica a Bydureon è stata assente alla fine del periodo controllato degli studi; il 2,6% dei pazienti non ha mostrato miglioramenti della glicemia con titoli anticorpali più alti mentre l'1,6% non ha mostrato miglioramenti con negatività anticorpale. I pazienti che hanno sviluppato anticorpi anti-exenatide tendono ad avere più reazioni a livello del sito di iniezione (per esempio: arrossamento della cute e prurito), ma, d'altro canto, manifestano eventi avversi di incidenza e tipologia simili ai pazienti che non hanno sviluppato anticorpi anti-exenatide. Per i pazienti trattati con Bydureon, l'incidenza di reazioni potenzialmente immunogeniche a livello del sito di iniezione (più comunemente prurito con o senza eritema) nel corso dello studio a 30 settimane e dei due studi a 26 settimane, è stata del 9%. Queste reazioni sono state osservate meno comunemente nei pazienti con negatività anticorpale (4%) rispetto ai pazienti con positività anticorpale (13%), con un'incidenza maggiore in quelli con un maggiore titolo di anticorpi. L'esame di campioni anticorpo-positivi non ha evidenziato alcuna significativa reattività crociata con peptidi endogeni simili (glucagone o GLP-1).

**Rapida perdita di peso.** In uno studio clinico a 30 settimane, circa il 3% dei pazienti (n=4/148) trattati con Bydureon ha manifestato almeno un periodo di tempo di rapida perdita di peso corporeo (la perdita di peso corporeo rilevata tra 2 visite di controllo consecutive nello studio è stata maggiore di 1,5 kg/settimana). **Aumento della frequenza cardiaca.** Un incremento medio della frequenza cardiaca (FC) di 2,6 battiti al minuto (bpm) rispetto al basale (74 bpm) è stato osservato in studi clinici aggregati di Bydureon. Il quindici per cento dei pazienti trattati con Bydureon ha avuto incrementi medi della FC ≥10 bpm; approssimativamente dal 5% al 10% di soggetti all'interno degli altri gruppi di trattamento ha avuto incrementi medi della FC ≥10 bpm. **Segnalazione delle reazioni avverse sospette.** La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo "www.agenziafarmaco.gov.it/responsabili".

**4.9 Sovradosaggio.** Gli effetti del sovradosaggio con exenatide (sulla base degli studi clinici con exenatide due volte al giorno) includono nausea grave, vomito grave e rapida riduzione della glicemia. In caso di sovradosaggio, deve essere iniziato un appropriato trattamento di supporto a seconda dei segni clinici e dei sintomi manifestati dal paziente.

## 5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

**5.1 Proprietà farmacodinamiche.** Categoria farmacoterapeutica: Medicinali usati nel diabete, altri ipoglicemizzanti, escluse le insuline. Codice ATC: A10BX04. **Meccanismo d'azione.** Exenatide è un agonista del recettore del glucagon-like-peptide-1 (GLP-1) che mostra numerose azioni antiiperglicemiche del glucagon-like-peptide-1 (GLP-1). La sequenza degli aminoacidi di exenatide si sovrappone in parte a quella del GLP-1 umano. Exenatide ha mostrato *in vitro* di legarsi al recettore del GLP-1 umano e di attivarlo con un meccanismo di azione mediato dall'AMP ciclico e/o da altre vie di segnalazione intracellulare. Exenatide aumenta la secrezione di insulina dalle cellule beta del pancreas con una modalità glucosio-dipendente. Man mano che la glicemia diminuisce, la secrezione di insulina rallenta. Quando exenatide è stato usato in associazione con metformina e/o tiazolidindione, non è stato osservato nessun aumento dell'incidenza di ipoglicemia rispetto al placebo in associazione con metformina e/o tiazolidindione, ciò può essere dovuto a questo meccanismo insulinotropico glucosio-dipendente (vedere paragrafo 4.4). Exenatide sopprime la secrezione di glucagone che è noto essere

inappropriatamente elevata nei pazienti con diabete di tipo 2. Concentrazioni più basse di glucagone determinano una riduzione dell'output epatico di glucosio. Tuttavia, exenatide non altera la normale risposta del glucagone e le altre risposte ormonali all'ipoglicemia. Exenatide rallenta lo svuotamento gastrico e di conseguenza riduce la velocità con cui il glucosio introdotto con il pasto compare in circolo. È stato dimostrato che la somministrazione di exenatide riduce l'assunzione di cibo a seguito di una riduzione dell'appetito e di un aumento del senso di sazietà. **Effetti farmacodinamici.** Exenatide migliora il controllo glicemico attraverso gli effetti prolungati sulla riduzione della glicemia a digiuno e post-prandiale nei pazienti con diabete di tipo 2. A differenza del GLP-1 endogeno, Bydureon ha un profilo farmacocinetico e farmacodinamico negli uomini adeguato ad una somministrazione una volta a settimana. Uno studio farmacodinamico con exenatide ha dimostrato nei pazienti con diabete di tipo 2 (n=13) un ripristino della prima fase della secrezione dell'insulina e un miglioramento della seconda fase della secrezione dell'insulina in risposta alla somministrazione di un bolo intravenoso di glucosio. **Efficacia e sicurezza clinica.** I risultati degli studi clinici a lungo termine di Bydureon sono di seguito presentati; questi studi hanno coinvolto 1628 soggetti (804 trattati con Bydureon), 54% uomini e 46% donne, 281 soggetti (141 trattati con Bydureon) avevano un'età  $\geq 65$  anni. **Controllo glicemico.** In due studi Bydureon 2 mg una volta a settimana è stato confrontato con exenatide due volte al giorno 5 mcg per 4 settimane seguito da exenatide due volte al giorno 10 mcg. Uno studio è durato 24 settimane (n=252) e l'altro studio è durato 30 settimane (n=295) ed è stato seguito da una fase di estensione in aperto dove tutti i pazienti sono stati trattati con Bydureon 2 mg una volta a settimana per altre 22 settimane (n=243). In ambedue gli studi le riduzioni dell'HbA<sub>1c</sub> sono state evidenti in entrambi i gruppi di trattamento già alla prima misurazione dell'HbA<sub>1c</sub> (dopo 4 o 6 settimane) dopo l'inizio del trattamento. Bydureon ha determinato una riduzione statisticamente significativa dell'HbA<sub>1c</sub> rispetto ai pazienti che hanno ricevuto exenatide due volte al giorno (Tabella 2). Un effetto clinicamente rilevante sull'HbA<sub>1c</sub> è stato osservato sia nei pazienti trattati con Bydureon che in quelli trattati con exenatide due volte al giorno, in entrambi gli studi, indipendentemente dalla terapia anti-diabetica di base. Un numero maggiore di pazienti trattati con Bydureon rispetto ai pazienti trattati con exenatide due volte al giorno ha ottenuto una riduzione dell'HbA<sub>1c</sub>  $\leq 7\%$  o  $< 7\%$ , in maniera statisticamente e clinicamente significativa, in entrambi gli studi (rispettivamente,  $p < 0,05$  e  $p \leq 0,0001$ ). Sia i pazienti trattati con Bydureon che quelli trattati con exenatide due volte al giorno hanno ottenuto una riduzione del peso corporeo rispetto al valore basale, sebbene le differenze tra i due bracci di trattamento non siano state significative. Ulteriori riduzioni dell'HbA<sub>1c</sub> e una riduzione del peso mantenuta nel tempo sono state osservate per almeno 52 settimane nei pazienti che hanno completato sia lo studio controllato a 30 settimane sia lo studio di estensione non controllato. I pazienti valutabili che sono passati da exenatide due volte al giorno a Bydureon (n=121) hanno ottenuto lo stesso miglioramento dell'HbA<sub>1c</sub> pari a  $-2,0\%$ , alla fine delle 22 settimane di estensione rispetto al valore basale iniziale, così come i pazienti trattati con Bydureon per 52 settimane.

**Tabella 2. Risultati di due studi di Bydureon versus exenatide due volte al giorno in associazione solo a dieta ed esercizio fisico, a metformina e/o sulfonilurea e a metformina e/o tiazolidindione (campione di pazienti "intent to treat")**

	Bydureon 2 mg	Exenatide 10 mcg due volte al giorno
<b>Studio a 24 settimane</b>		
N	129	123
<b>HbA<sub>1c</sub> media (%)</b>		
Basale	8,5	8,4
Variazione dal basale ( $\pm$ ES)	-1,6 ( $\pm 0,1$ )**	-0,9 ( $\pm 0,1$ )
<b>Differenza media della variazione dal basale tra i trattamenti (IC del 95%)</b>	-0,67 (-0,94; -0,39)**	
<b>Pazienti (%) che hanno ottenuto un HbA<sub>1c</sub> <math>&lt; 7\%</math></b>	58	30
<b>Variazione della glicemia a digiuno (mmol/l) (<math>\pm</math>ES)</b>	-1,4 ( $\pm 0,2$ )	-0,3 ( $\pm 0,2$ )
<b>Peso corporeo medio (kg)</b>		
Basale	97	94
Variazione dal basale ( $\pm$ ES)	-2,3 ( $\pm 0,4$ )	-1,4 ( $\pm 0,4$ )
<b>Differenza media della variazione dal basale tra i trattamenti (IC del 95%)</b>	-0,95 (-1,91; 0,01)	

	Bydureon 2 mg	Exenatide 10 mcg due volte al giorno
<b>Studio a 30 settimane</b>		
N	148	147
<b>HbA<sub>1c</sub> media (%)</b>		
Basale	8,3	8,3
Variazione dal basale ( $\pm$ ES)	-1,9 ( $\pm 0,1$ )*	-1,5 ( $\pm 0,1$ )
<b>Differenza media della variazione dal basale tra i trattamenti (IC del 95%)</b>	-0,33 (-0,54; -0,12)*	
<b>Pazienti (%) che hanno ottenuto un HbA<sub>1c</sub> <math>\leq 7\%</math></b>	73	57
<b>Variazione della glicemia a digiuno (mmol/l) (<math>\pm</math>ES)</b>	-2,3 ( $\pm 0,2$ )	-1,4 ( $\pm 0,2$ )
<b>Peso corporeo medio (kg)</b>		
Basale	102	102
Variazione dal basale ( $\pm$ ES)	-3,7 ( $\pm 0,5$ )	-3,6 ( $\pm 0,5$ )
<b>Differenza media della variazione dal basale tra i trattamenti (IC del 95%)</b>	-0,08 (-1,29; 1,12)	
ES = errore standard, IC = intervallo di confidenza, * $p < 0,05$ , ** $p < 0,0001$		

È stato condotto uno studio di 26 settimane in cui Bydureon 2 mg è stato confrontato con insulina glargine una volta al giorno. Bydureon ha dimostrato una maggiore variazione dell'HbA<sub>1c</sub> rispetto all'insulina glargine. Rispetto al trattamento con insulina glargine, il trattamento con Bydureon ha significativamente ridotto il peso corporeo medio ed è stato associato con un minor numero di eventi di ipoglicemia (Tabella 3).

**Tabella 3. Risultati di uno studio a 26 settimane di Bydureon versus insulina glargine in associazione a metformina da sola o metformina e sulfonilurea (campione di pazienti "intent to treat")**

	Bydureon 2 mg	Insulina glargine <sup>1</sup>
N	233	223
<b>HbA<sub>1c</sub> media (%)</b>		
Basale	8,3	8,3
Variazione dal basale ( $\pm$ ES)	-1,5 ( $\pm 0,1$ )*	-1,3 ( $\pm 0,1$ )*
<b>Differenza media della variazione dal basale tra i trattamenti (IC del 95%)</b>	-0,16 (-0,29; -0,03)*	
<b>Pazienti (%) che hanno ottenuto un HbA<sub>1c</sub> <math>\leq 7\%</math></b>	62	54
<b>Variazione della glicemia a digiuno (mmol/l) (<math>\pm</math>ES)</b>	-2,1 ( $\pm 0,2$ )	-2,8 ( $\pm 0,2$ )
<b>Peso corporeo medio (kg)</b>		
Basale	91	91
Variazione dal basale ( $\pm$ ES)	-2,6 ( $\pm 0,2$ )	+1,4 ( $\pm 0,2$ )
<b>Differenza media della variazione dal basale tra i trattamenti (IC del 95%)</b>	-4,05 (-4,57; -3,52)*	
ES = errore standard, IC = intervallo di confidenza, * $p < 0,05$ .		
<sup>1</sup> L'insulina glargine è stata dosata al target della concentrazione di glucosio pari a 4,0-5,5 mmol/l (72-100 mg/dl). La dose media di insulina glargine all'inizio del trattamento è stata pari a 10,1 UI/die con aumenti fino a 31,1 UI/die per i pazienti trattati con insulina glargine.		

I risultati alla settimana 156 erano compatibili con quelli precedentemente riportati nel report ad interim alla settimana 26. Il trattamento con Bydureon migliorava persistentemente e significativamente il controllo glicemico e il controllo del peso, rispetto al trattamento con insulina glargine. I risultati relativi alla sicurezza dopo 156 settimane erano compatibili con quelli riportati a 26 settimane. In uno studio a 26 settimane in doppio cieco Bydureon è stato confrontato alle massime dosi giornaliere di sitagliptin e pioglitazone in soggetti che stavano assumendo anche metformina. Tutti i gruppi di trattamento hanno avuto una riduzione significativa dell'HbA<sub>1c</sub> rispetto al valore basale. Bydureon ha dimostrato una superiorità in termini di variazione dell'HbA<sub>1c</sub> dal valore basale rispetto sia a sitagliptin che a pioglitazone. Bydureon ha dimostrato una riduzione del peso corporeo significativamente maggiore rispetto a sitagliptin. I pazienti trattati con pioglitazone hanno avuto un aumento del peso corporeo (Tabella 4).

**Tabella 4.** Risultati di uno studio a 26 settimane di Bydureon versus sitagliptin e versus pioglitazone in associazione a metformina (campione di pazienti "intent to treat")

	Bydureon 2 mg	Sitagliptin 100 mg	Pioglitazone 45 mg
N	160	166	165
<b>HbA<sub>1c</sub> media (%)</b>			
Basale	8,6	8,5	8,5
Variazione dal basale (±ES)	-1,6 (±0,1)*	-0,9 (±0,1)*	-1,2 (±0,1)*
<b>Differenza media della variazione dal basale tra i trattamenti (IC del 95%) versus sitagliptin</b>	-0,63 (-0,89; -0,37)**		
<b>Differenza media della variazione dal basale tra i trattamenti (IC del 95%) versus pioglitazone</b>	-0,32 (-0,57; -0,06)*		
<b>Pazienti (%) che hanno ottenuto un HbA<sub>1c</sub> ≤7%</b>	62	36	49
<b>Variazione della glicemia a digiuno (mmol/l) (±ES)</b>	-1,8 (±0,2)	-0,9 (±0,2)	-1,5 (±0,2)
<b>Peso corporeo medio (kg)</b>			
Basale	89	87	88
Variazione dal basale (±ES)	-2,3 (±0,3)	-0,8 (±0,3)	+2,8 (±0,3)
<b>Differenza media della variazione dal basale tra i trattamenti (IC del 95%) versus sitagliptin</b>	-1,54 (-2,35; -0,72)*		
<b>Differenza media della variazione dal basale tra i trattamenti (IC del 95%) versus pioglitazone</b>	-5,10 (-5,91; -4,28)**		
ES = errore standard, IC = intervallo di confidenza, * p<0,05, ** p<0,0001			

**Peso corporeo.** Una riduzione del peso corporeo rispetto al basale è stata osservata in tutti gli studi con Bydureon. Questa riduzione del peso corporeo è stata osservata nei pazienti trattati con Bydureon indipendentemente dal fatto che si sia verificata la nausea sebbene la riduzione sia stata maggiore nel gruppo con la nausea (riduzione media da -2,9 kg a -5,2 kg in presenza di nausea rispetto ad una riduzione media da -2,2 kg a -2,9 kg con assenza di nausea). La proporzione di pazienti che ha avuto sia una riduzione del peso corporeo che dell'HbA<sub>1c</sub> varia dal 70 al 79% (la proporzione di pazienti che ha avuto una riduzione dell'HbA<sub>1c</sub> varia dall'88% al 96%). **Glicemia plasmatica/sierica.** Il trattamento con Bydureon ha determinato riduzioni significative della glicemia plasmatica/sierica a digiuno, queste riduzioni sono state osservate già dopo 4 settimane. Ulteriori riduzioni sono state osservate nelle concentrazioni postprandiali. Il miglioramento della glicemia plasmatica/sierica a digiuno è stato mantenuto per 52 settimane. **Funzione beta-cellulare.** Gli studi clinici con Bydureon hanno indicato un miglioramento della funzione beta-cellulare, usando metodi di misurazione come "l'homeostasis model assessment" (HOMA-B). La durata dell'effetto sulla funzione beta-cellulare è stata mantenuta per 52 settimane. **Pressione del sangue.** Negli studi con Bydureon è stata osservata una riduzione della pressione arteriosa sistolica (da 2,9 mmHg a 4,7 mmHg). In uno studio di confronto con exenatide due volte al giorno a 30 settimane sia Bydureon che exenatide due volte al giorno hanno ridotto in maniera significativa la pressione del sangue sistolica dal valore basale (4,7±1,1 mmHg e 3,4±1,1 mmHg rispettivamente) e la differenza tra i trattamenti non è stata significativa. Il miglioramento della pressione sanguigna è stato mantenuto per 52 settimane. **Lipidi a digiuno.** Bydureon non ha mostrato effetti avversi sui parametri dei lipidi. **Popolazione pediatrica.** L'Agenzia europea dei medicinali ha rinviato l'obbligo di presentare i risultati degli studi con Bydureon in uno o più sottogruppi della popolazione in età pediatrica con diabete mellito di tipo 2 (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso in età pediatrica).

**5.2 Proprietà farmacocinetiche.** Le caratteristiche di assorbimento di exenatide riflettono le caratteristiche del rilascio prolungato proprie della formulazione di Bydureon. Una volta assorbito in circolo, exenatide viene distribuito ed eliminato secondo le proprietà farmacocinetiche sistemiche conosciute (come descritte in questo paragrafo). **Assorbimento.** Dopo la somministrazione settimanale di Bydureon 2 mg, le concentrazioni medie di exenatide hanno superato le concentrazioni minime efficaci (~50 pg/ml) in 2 settimane con un aumento graduale della

concentrazione plasmatica media di exenatide in 6-7 settimane. Successivamente sono state mantenute delle concentrazioni di exenatide di circa 300 pg/ml indicando che è stato raggiunto lo steady-state. Le concentrazioni di exenatide allo steady-state sono mantenute nell'intervallo di tempo di una settimana tra i dosaggi con minima fluttuazione (di picchi e depressioni) da questa concentrazione terapeutica media. **Distribuzione.** Il volume apparente medio di distribuzione di exenatide dopo somministrazione sottocutanea di una singola dose di exenatide è 28 l. **Biotrasformazione ed eliminazione.** Studi non-clinici hanno mostrato che exenatide è eliminato principalmente per filtrazione glomerulare con successiva degradazione proteolitica. La clearance apparente media di exenatide è 9 l/h. Queste caratteristiche farmacocinetiche di exenatide sono indipendenti dalla dose. Circa 10 settimane dopo la sospensione della terapia con Bydureon, le concentrazioni plasmatiche di exenatide sono scese sotto le concentrazioni minime rilevabili. **Popolazioni particolari. Pazienti con compromissione renale.** L'analisi farmacocinetica della popolazione dei pazienti con compromissione renale che hanno ricevuto 2 mg di Bydureon indica che ci può essere un aumento dell'esposizione sistemica di circa il 74% e il 23% (previsione mediana in ciascun gruppo), rispettivamente nei pazienti con compromissione renale moderata (N=10) e lieve (N=56) rispetto ai pazienti con funzione renale normale (N=84). **Pazienti con compromissione epatica.** Nei pazienti con compromissione epatica non sono stati condotti studi di farmacocinetica. Exenatide è eliminato principalmente per via renale; pertanto, non è atteso che una disfunzione epatica alteri le concentrazioni plasmatiche di exenatide. **Sesso, razza e peso corporeo.** Sesso, razza e peso corporeo non hanno un'influenza clinicamente rilevante sulle proprietà farmacocinetiche di exenatide. **Pazienti anziani.** I dati nei pazienti anziani sono limitati, ma non suggeriscono alcuna variazione marcata nell'esposizione ad exenatide con l'aumento dell'età fino a circa 75 anni. In uno studio di farmacocinetica con exenatide due volte al giorno in pazienti con diabete di tipo 2, la somministrazione di exenatide (10 mcg) ha determinato un aumento medio dell'AUC di exenatide del 36% in 15 soggetti anziani di età compresa tra 75 e 85 anni rispetto a 15 soggetti di età tra 45 e 65 anni probabilmente in relazione alla ridotta funzionalità renale nel gruppo di età maggiore (vedere paragrafo 4.2). **Popolazione pediatrica.** In uno studio di farmacocinetica con exenatide due volte al giorno su 13 pazienti con diabete di tipo 2 di età compresa tra i 12 e 16 anni, la somministrazione di exenatide (5 mcg) in dose singola ha determinato valori leggermente inferiori dell'AUC media (16% inferiore) e della C<sub>max</sub> (25% inferiore) rispetto a quelli osservati in pazienti adulti. Non sono stati condotti studi di farmacocinetica con Bydureon nella popolazione pediatrica.

## 6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

**6.1 Elenco degli eccipienti.** *Polvere:* poly (D,L-lactide-co-glicolide), saccarosio. *Solvente:* croscarmellosa sodica, sodio cloruro, polisorbato 20, fosfato sodico diidrogeno monoidrato, fosfato disodico eptaidrato, acqua per preparazioni iniettabili.

**6.2 Incompatibilità.** In assenza di studi di compatibilità, questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali.

**6.3 Periodo di validità.** 3 anni. **Dopo la ricostituzione.** La sospensione deve essere iniettata immediatamente dopo avere miscelato la polvere e il solvente.

**6.4 Precauzioni particolari per la conservazione.** Conservare in frigorifero (2 °C - 8 °C). Non congelare. Prima dell'uso, il kit può essere tenuto fino a 4 settimane ad una temperatura inferiore a 30 °C. Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce. Per le condizioni di conservazione dopo la miscelazione del medicinale, vedere paragrafo 6.3.

**6.5 Natura e contenuto del contenitore.** La polvere è confezionata in un flaconcino di vetro Tipo I di 3 ml chiuso con un disco di gomma clorobutile e una ghiera di alluminio con un cappuccio di plastica flip-off. Il solvente è confezionato in una siringa preriempita da 1,5 ml di vetro Tipo I chiusa con un cappuccio di gomma bromobutile e un pistone di gomma. Ogni kit monodose contiene un flaconcino con 2 mg di exenatide, una siringa preriempita con 0,65 ml di solvente, un connettore del flaconcino e due aghi per iniezione (uno di riserva). Confezione da 4 kit monodose e una confezione multipla contenente 3 x 4 kit monodose. È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.



**6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione.** Il paziente deve essere informato di gettare via l'ago in maniera sicura, con l'ago ancora inserito dopo ogni iniezione. Il paziente deve rimettere il cappuccio sull'ago. Il paziente non ha bisogno di conservare alcun componente del kit monouso. Il solvente deve essere ispezionato visivamente prima dell'uso. Il solvente deve essere usato solo se è limpido e privo di particelle. Dopo la sospensione, Bydureon deve essere usato solo se la miscela appare da bianca a bianca sporca e torbida. Bydureon deve essere iniettato immediatamente dopo la sospensione della polvere nel solvente. Bydureon non deve essere usato se è stato congelato. Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

**7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

AstraZeneca AB  
SE-151 85 Södertälje  
Svezia

**8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/11/696/001-002

**9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

17 giugno 2011

**10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

Gennaio 2015

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia europea dei medicinali: <http://www.ema.europa.eu>

**Bydureon 2 mg** – € 148,48\* – Classe A (PT/PHT)

Medicinale soggetto a prescrizione medica

\* Prezzo al pubblico € 164,52, temporaneamente ridotto a € 148,48 come da Determinazione AIFA del 03/07/2006 GU N. 156 del 07/07/2006, e successiva Determinazione AIFA del 09/02/2007 GU N. 57 del 09/03/2007 (e proroghe)



## Riassunto delle caratteristiche del prodotto

▼ **Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale.** Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Tresiba® 100 unità/mL soluzione iniettabile in penna preriempita.

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

1 mL della soluzione contiene 100 unità di insulina degludec\* (equivalente a 3,66 mg di insulina degludec). Una penna preriempita contiene 300 unità di insulina degludec in 3 mL di soluzione.

\*Prodotta con la tecnologia del DNA ricombinante da *Saccharomyces cerevisiae*. Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile (FlexTouch®).  
Soluzione neutra, limpida, incolore.

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento del diabete mellito in adulti, adolescenti e bambini dall'età di 1 anno.

#### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

##### Posologia

Tresiba® è un'insulina basale da somministrare per via sottocutanea una volta al giorno, preferibilmente alla stessa ora ogni giorno.

La potenza degli analoghi dell'insulina, compresa l'insulina degludec, è espressa in unità (U). Una (1) unità (U) di insulina degludec corrisponde a 1 unità internazionale (UI) di insulina umana e a 1 unità di insulina glargine o a 1 unità di insulina detemir. In pazienti con diabete mellito di tipo 2, Tresiba® può essere somministrato da solo o in qualsiasi combinazione con medicinali antidiabetici orali, agonisti del recettore del GLP-1 e insulina in bolo (vedere paragrafo 5.1). Nel diabete mellito di tipo 1, Tresiba® deve essere combinato a un'insulina ad azione breve/rapida per coprire il fabbisogno insulinico prandiale. Il dosaggio di Tresiba® deve essere determinato sulla base delle necessità individuali dei pazienti. Si raccomanda di ottimizzare il controllo glicemico mediante aggiustamenti della dose sulla base del glucosio plasmatico a digiuno. Come per tutti i medicinali insulinici, un aggiustamento della dose può rendersi necessario se i pazienti aumentano l'attività fisica, se modificano la dieta abituale o nel corso di una malattia concomitante.

##### Tresiba® 100 unità/mL e Tresiba® 200 unità/mL

Tresiba® è disponibile in due dosaggi. La dose necessaria è misurata per entrambi in unità. Gli incrementi, comunque, differiscono nei due dosaggi di Tresiba®.

- Una dose da 1 a 80 unità per iniezione può essere somministrata con Tresiba® 100 unità/mL con incrementi di 1 unità.
- Una dose da 2 a 160 unità per iniezione può essere somministrata con Tresiba® 200 unità/mL con incrementi di 2 unità. La dose è fornita in metà del volume di 100 unità/mL di insulina basale.

Il contatore della dose mostra il numero di unità indipendentemente dal dosaggio e **non** deve essere fatta alcuna conversione della dose nel trasferimento del paziente al nuovo dosaggio.

##### Flessibilità degli orari di somministrazione

Per i casi in cui la somministrazione allo stesso orario del giorno non è possibile, Tresiba® offre la flessibilità di orario di somministrazione dell'insulina (vedere paragrafo 5.1). Deve essere sempre garantito un minimo di 8 ore tra un'iniezione e l'altra. I pazienti che dimenticano una dose, sono tenuti a iniettarla non appena se ne accorgono e a riprendere quindi lo schema di monosomministrazione giornaliera abituale.

##### Inizio del trattamento

##### Pazienti con diabete mellito di tipo 2

La dose iniziale giornaliera totale raccomandata è di 10 unità, seguita da aggiustamenti posologici individuali.

##### Pazienti con diabete mellito di tipo 1

Tresiba® deve essere usato una volta al giorno insieme all'insulina prandiale e necessita di successivi aggiustamenti posologici individuali.

##### Trasferimento da altri medicinali insulinici

Si raccomanda un monitoraggio costante della glicemia durante il trasferimento e nelle settimane seguenti. Dosi e tempi di somministrazione di medicinali insulinici concomitanti ad azione rapida/breve o di altri trattamenti antidiabetici concomitanti possono necessitare di un aggiustamento.

##### Pazienti con diabete mellito di tipo 2

Per i pazienti con diabete di tipo 2 che usano una terapia insulinica basale, basal/bolus, premiscelata o automiscelata, il passaggio dall'insulina basale a Tresiba® può essere effettuato unità per unità in base alla dose precedente di insulina basale, seguita da aggiustamenti posologici individuali.

##### Pazienti con diabete mellito di tipo 1

Per la maggior parte dei pazienti con diabete di tipo 1, il passaggio dall'insulina basale a Tresiba® può essere effettuato unità per unità in base alla dose precedente di insulina basale con successivi aggiustamenti posologici individuali. Per i pazienti con diabete di tipo 1 che passano dall'insulina basale due volte al giorno o che presentano HbA<sub>1c</sub> < 8,0% al momento del passaggio, la dose di Tresiba® deve essere determinata su base individuale. Deve essere presa in considerazione una riduzione della dose seguita da un aggiustamento posologico individuale sulla base della risposta glicemica.

##### Uso di Tresiba® in combinazione con gli agonisti del recettore del GLP-1 in pazienti con diabete mellito di tipo 2

Quando si aggiunge Tresiba® agli agonisti del recettore del GLP-1, la dose giornaliera iniziale raccomandata è di 10 unità seguita da aggiustamenti della dose individuali. Quando si aggiungono gli agonisti del recettore del GLP-1 a Tresiba®, si raccomanda di ridurre del 20% la dose di Tresiba® per minimizzare il rischio di ipoglicemia. Successivamente la dose può essere aggiustata individualmente.

##### Popolazioni particolari

##### Pazienti anziani (≥ 65 anni)

Tresiba® può essere utilizzato in pazienti anziani. Occorre intensificare il monitoraggio della glicemia ed aggiustare la dose dell'insulina su base individuale (vedere paragrafo 5.2).

##### Compromissione renale ed epatica

Tresiba® può essere utilizzato in pazienti con compromissione renale ed epatica. Occorre intensificare il monitoraggio della glicemia ed aggiustare la dose dell'insulina su base individuale (vedere paragrafo 5.2).

##### Popolazione pediatrica

Tresiba® può essere utilizzato in adolescenti e bambini dall'età di 1 anno (vedere paragrafo 5.1). Nel passaggio da insulina basale a Tresiba®, la riduzione della dose dell'insulina basale e dell'insulina in bolo deve essere considerata su base individuale, per minimizzare il rischio di ipoglicemia (vedere paragrafo 4.4).

##### Modo di somministrazione

Tresiba® è esclusivamente per uso sottocutaneo. Tresiba® non deve essere somministrato per via endovenosa, poiché ciò può provocare gravi ipoglicemie. Tresiba® non deve essere somministrato per via intramuscolare, poiché ciò può modificare l'assorbimento. Tresiba® non deve essere usato nei microinfusori. Tresiba® è somministrato per via sottocutanea tramite iniezione nella coscia, nella parte superiore del braccio o nella parete addominale. Le sedi di iniezione devono essere sempre ruotate all'interno della stessa area per ridurre il rischio di lipodistrofia. Tresiba® è fornito in una penna preriempita (FlexTouch®) progettata per essere impiegata con gli aghi per iniezione NovoFine® o NovoTwist®. La penna preriempita da 100 unità/mL eroga 1-80 unità con incrementi di 1 unità.

##### **4.3 Controindicazioni**

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

##### **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego**

##### Ipoglicemia

La mancata assunzione di un pasto o un esercizio fisico faticoso e non programmato può indurre ipoglicemia. L'ipoglicemia può verificarsi se la dose di insulina è troppo alta rispetto al fabbisogno insulinico del paziente (vedere paragrafi 4.5, 4.8 e 4.9). Nei bambini, deve essere fatta particolare attenzione alla combinazione di dosi di insulina (in particolare nei regimi basal/bolus) con l'assunzione di cibo e l'attività fisica per minimizzare il rischio di ipoglicemia. I pazienti che hanno avuto un sensibile miglioramento nel controllo della

glicemia (ad esempio grazie ad una terapia insulinica intensificata) devono essere informati che possono andare incontro ad una modifica dei comuni sintomi iniziali della ipoglicemia. I comuni sintomi iniziali possono non comparire nei pazienti con diabete di lunga data. L'insorgenza di malattie concomitanti, in modo particolare di infezioni e stati febbrili, di solito aumenta il fabbisogno insulinico del paziente. Malattie concomitanti del rene, del fegato o che interessano la ghiandola surrenale, l'ipofisi o la tiroide possono richiedere modifiche del dosaggio di insulina. Come per tutte le altre insuline basali, l'effetto prolungato di Tresiba® può ritardare il recupero dall'ipoglicemia.

#### Iperglicemia

In situazioni di grave iperglicemia si raccomanda la somministrazione di insulina ad azione rapida. Una posologia inadeguata e/o l'interruzione del trattamento in pazienti che necessitano di insulina possono portare a iperglicemia e potenzialmente a chetoacidosi diabetica. Anche l'insorgenza di malattie concomitanti, in modo particolare di infezioni, può portare a iperglicemia e quindi aumentare il fabbisogno insulinico. I primi sintomi dell'iperglicemia in genere compaiono gradualmente nell'arco di alcune ore o giorni. Questi includono sete, poliuria, nausea, vomito, sonnolenza, pelle secca ed arrossata, xerostomia, perdita di appetito ed alito acetone. Nei diabetici di tipo 1, le iperglicemie non trattate possono condurre a chetoacidosi diabetica, evento potenzialmente letale.

#### Trasferimento da altri medicinali insulinici

Il trasferimento di un paziente ad un altro tipo, marca o produttore di insulina deve essere effettuato sotto controllo medico e può rendere necessario un aggiustamento posologico.

#### Associazione di pioglitazone e medicinali insulinici

Sono stati riportati casi di insufficienza cardiaca durante l'uso di pioglitazone in associazione con insulina, soprattutto in pazienti con fattori di rischio per lo sviluppo di insufficienza cardiaca. Questo deve essere tenuto presente quando si considera un trattamento di pioglitazone e Tresiba® in associazione. Se è utilizzata la terapia combinata, i pazienti devono essere monitorati per la comparsa di segni e sintomi di insufficienza cardiaca, aumento di peso ed edema. Pioglitazone deve essere sospeso nel caso in cui si verifici qualsiasi peggioramento dei sintomi.

#### Disturbi oculari

L'intensificarsi della terapia insulinica con un improvviso miglioramento del controllo glicemico può essere associato ad un temporaneo peggioramento della retinopatia diabetica, mentre un miglioramento a lungo termine del controllo glicemico diminuisce il rischio della progressione della retinopatia diabetica.

#### Prevenzione di errori terapeutici

I pazienti devono essere istruiti a controllare sempre l'etichetta dell'insulina prima di ogni iniezione al fine di evitare associazioni accidentali dei due diversi dosaggi di Tresiba® così come con altri medicinali insulinici. I pazienti devono controllare visivamente le unità sul contatore della dose della penna. Pertanto si richiede che i pazienti che si auto-iniettano possano leggere il contatore della dose sulla penna. I pazienti non vedenti o che hanno problemi di vista devono essere istruiti per avere sempre aiuto / assistenza di un'altra persona con una buona vista e istruita nell'utilizzo del dispositivo per insulina.

#### Anticorpi anti-insulina

La somministrazione di insulina può determinare la formazione di anticorpi anti-insulina. In rari casi, la presenza di anticorpi anti-insulina può richiedere un aggiustamento della dose di insulina al fine di correggere una tendenza all'iperglicemia o all'ipoglicemia.

#### **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione**

Numerosi farmaci interagiscono con il metabolismo del glucosio.

Le seguenti sostanze possono ridurre il fabbisogno insulinico

Medicinali antidiabetici orali, agonisti del recettore GLP-1, inibitori delle monoamino ossidasi (MAO), beta-bloccanti, inibitori dell'enzima convertitore dell'angiotensina (ACE), salicilati, steroidi anabolizzanti e sulfonammidi.

Le seguenti sostanze possono aumentare il fabbisogno insulinico

Contraccettivi orali, tiazidi, glucocorticoidi, ormoni tiroidei, simpaticomimetici, ormone della crescita e danazolo. I beta-bloccanti possono mascherare i sintomi dell'ipoglicemia. Octreotide e lanreotide possono aumentare o ridurre il fabbisogno insulinico. L'alcool può intensificare o ridurre gli effetti ipoglicemici dell'insulina.

#### **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

##### Gravidanza

Non sono disponibili dati clinici relativi all'uso di Tresiba® in donne in gravi-

danza. Studi sulla riproduzione animale non hanno rivelato alcuna differenza tra l'insulina degludec e l'insulina umana relativamente all'embriotossicità e alla teratogenicità. In generale, si raccomandano un controllo intensificato della glicemia ed il monitoraggio delle donne affette da diabete sia durante la pianificazione della gravidanza che durante la gravidanza stessa. Il fabbisogno di insulina solitamente diminuisce nel corso del primo trimestre ed aumenta nel secondo e terzo trimestre di gravidanza. Dopo il parto, il fabbisogno insulinico torna normalmente ai valori precedenti la gravidanza.

##### Allattamento

Non sono disponibili dati clinici relativi all'uso di Tresiba® durante l'allattamento. Nei ratti, l'insulina degludec è stata secreta nel latte; la concentrazione nel latte era inferiore a quella nel plasma. Non è noto se l'insulina degludec sia escreta nel latte materno. Non si ritiene che l'insulina degludec possa causare effetti metabolici su neonati/lattanti.

##### Fertilità

Studi con l'insulina degludec sulla riproduzione animale non hanno rivelato effetti avversi per la fertilità.

#### **4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari**

La capacità di concentrazione e di reazione del paziente possono ridursi a seguito di ipoglicemia. Questo fatto può costituire un rischio in situazioni in cui tali capacità sono di particolare importanza (ad esempio quando si guida un veicolo o si utilizzano macchinari).

I pazienti devono essere informati sulla necessità di prendere le necessarie precauzioni per evitare la comparsa di un episodio ipoglicemico mentre stanno guidando. Ciò è particolarmente importante per coloro i quali hanno una ridotta o assente consapevolezza dei sintomi premonitori dell'ipoglicemia o hanno frequenti episodi di ipoglicemia. In queste circostanze si deve considerare se sia opportuno guidare.

#### **4.8 Effetti indesiderati**

##### Riassunto del profilo di sicurezza

L'ipoglicemia è la reazione avversa osservata più di frequente durante il trattamento (vedere paragrafo 'Descrizione di reazioni avverse selezionate' sotto riportato).

##### Tabella delle reazioni avverse

Le reazioni avverse elencate di seguito sono basate su dati di sperimentazioni cliniche e classificate in base alla Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA. Le categorie di frequenza sono definite secondo la seguente convenzione: molto comune ( $\geq 1/10$ ); comune ( $\geq 1/100$  e  $< 1/10$ ); non comune ( $\geq 1/1.000$  e  $< 1/100$ ); raro ( $\geq 1/10.000$  e  $< 1/1.000$ ); molto raro ( $< 1/10.000$ ); non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Classificazione per sistemi e organi	Frequenza
Disturbi del sistema immunitario	<b>Raro</b> - Ipersensibilità <b>Raro</b> - Orticaria
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	<b>Molto comune</b> - Ipoglicemia
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	<b>Non comune</b> - Lipodistrofia
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	<b>Comune</b> - Reazioni intorno al sito di iniezione <b>Non comune</b> - Edema periferico

##### Descrizione di reazioni avverse selezionate

###### Disturbi del sistema immunitario

Con i preparati insulinici possono verificarsi reazioni allergiche. Le reazioni allergiche di tipo immediato all'insulina stessa o ai suoi eccipienti potrebbero essere potenzialmente letali. Con Tresiba® sono state riferite raramente ipersensibilità (manifestata sotto forma di gonfiore della lingua e delle labbra, diarrea, nausea, stanchezza e prurito) e orticaria.

###### Iperglicemia

L'ipoglicemia può sopraggiungere se la dose di insulina è troppo alta in relazione alla richiesta insulinica. L'ipoglicemia grave può indurre perdita della coscienza e/o convulsioni e può portare a un danno cerebrale temporaneo o permanente o anche al decesso. I sintomi dell'ipoglicemia si manifestano di solito all'improvviso. Possono comprendere sudorazione fredda, pelle fredda e pallida, affaticamento, nervosismo o tremore, ansia, stanchezza o debolezza inusuali,

confusione, difficoltà di concentrazione, sonnolenza, fame eccessiva, disturbi visivi, cefalea, nausea e palpitazioni.

#### Lipodistrofia

La lipodistrofia (incluso lipoipertrofia, lipoatrofia) può verificarsi nel sito di iniezione. Una continua rotazione del sito di iniezione all'interno della particolare area di iniezione può aiutare a ridurre il rischio di sviluppo di queste reazioni.

#### Reazioni nel sito di iniezione

Si sono verificate reazioni nel sito di iniezione (compresi ematoma, dolore, emorragia, eritema, noduli, gonfiore, alterazione del colore della pelle, prurito, calore e formazione di masse nel sito di iniezione) in pazienti trattati con Tresiba®. Queste reazioni di solito sono lievi e transitorie e normalmente scompaiono proseguendo il trattamento.

#### Popolazione pediatrica

Tresiba® è stato somministrato a bambini e adolescenti fino a 18 anni per valutare le proprietà farmacocinetiche (vedere paragrafo 5.2). La sicurezza e l'efficacia sono state dimostrate in uno studio clinico a lungo termine in bambini da 1 a meno di 18 anni. La frequenza, il tipo e la gravità delle reazioni avverse nella popolazione pediatrica non indicano differenze rispetto all'esperienza nella popolazione diabetica generale (vedere paragrafo 5.1).

#### Altre popolazioni particolari

In base ai risultati delle sperimentazioni cliniche, la frequenza, il tipo e la gravità delle reazioni avverse osservate nei pazienti anziani e in pazienti con insufficienza renale o epatica non indicano alcuna differenza rispetto alla più ampia esperienza nella popolazione generale.

#### Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nel Sito web dell'Agenzia Italiana del Farmaco: <http://www.agenziafarmaco.gov.it/responsabili>

### 4.9 Sovradosaggio

Non è possibile definire uno specifico livello di sovradosaggio dell'insulina; tuttavia l'ipoglicemia si può sviluppare in fasi sequenziali se al paziente è somministrata più insulina del necessario:

- Gli episodi ipoglicemici lievi possono essere trattati con la somministrazione orale di glucosio o di altri prodotti contenenti zucchero. Pertanto si raccomanda ai pazienti di portare sempre con sé prodotti contenenti glucosio.
- Gli episodi ipoglicemici gravi, quando il paziente non è in grado di auto-somministrarsi il trattamento, possono essere trattati con glucagone (da 0,5 a 1 mg) somministrato per via intramuscolare o sottocutanea da una persona che ha ricevuto una istruzione appropriata oppure con glucosio endovena somministrato da personale sanitario. Il glucosio deve essere somministrato endovena nel caso in cui il paziente non abbia risposto entro 10-15 minuti alla somministrazione di glucagone. Una volta recuperato lo stato di coscienza si consiglia la somministrazione di carboidrati per bocca al fine di prevenire una ricaduta.

## 5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

### 5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: farmaci usati per il diabete. Insuline e analoghi per uso iniettabile, ad azione prolungata.

Codice ATC: A10AE06.

#### Meccanismo d'azione

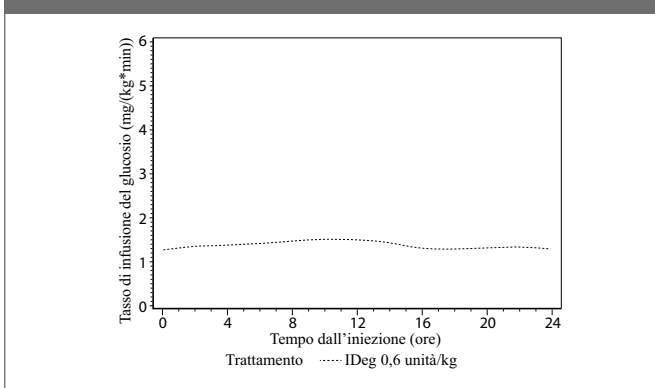
L'insulina degludec si lega specificamente al recettore dell'insulina umana e induce gli stessi effetti farmacologici dell'insulina umana.

L'effetto ipoglicemizzante dell'insulina è dovuto alla captazione facilitata del glucosio conseguente al legame dell'insulina con i recettori presenti sulle cellule muscolari e adipose e la simultanea inibizione del rilascio del glucosio dal fegato.

#### Effetti farmacodinamici

Tresiba® è un'insulina basale che forma multi-esameri solubili quando viene iniettato per via sottocutanea, determinando un deposito da cui l'insulina degludec viene assorbita continuamente e lentamente nella circolazione portando a un effetto ipoglicemizzante uniforme e stabile di Tresiba® (vedere Figura 1). Durante un periodo di 24 ore con trattamento una volta al giorno, l'effetto ipoglicemizzante di Tresiba®, contrariamente all'insulina glargine, era distribuito in modo uniforme tra le prime e le seconde 12 ore ( $AUC_{GIR,0-12h,SS}/AUC_{GIR,totale,SS}=0,5$ ).

**Figura 1** Profili del tasso di infusione del glucosio, smoothed, steady state - Profili medi 0-24 ore - IDeg 100 unità/mL 0,6 unità/kg - Sperimentazione 1987



La durata di azione di Tresiba® supera le 42 ore nell'intervallo posologico terapeutico. Lo steady state si raggiunge dopo 2-3 giorni dalla somministrazione della dose. L'azione ipoglicemizzante dell'insulina degludec allo steady state mostra una variabilità da giorno a giorno quattro volte inferiore in termini di coefficienti di variazione (CV) per l'effetto ipoglicemizzante in 0-24 ore ( $AUC_{GIR,t,SS}$ ) e 2-24 ore ( $AUC_{GIR2-24h,SS}$ ) rispetto all'insulina glargine, vedere Tabella 1.

**Tabella 1** Variabilità intra-paziente da giorno a giorno dell'effetto ipoglicemizzante di Tresiba® e dell'insulina glargine allo steady state in pazienti con diabete mellito di tipo 1

	Insulina degludec (N26) (CV%)	Insulina glargine (N27) (CV%)
Variabilità da giorno a giorno dell'effetto ipoglicemizzante durante un intervallo di somministrazione ( $AUC_{GIR,t,SS}$ )	20	82
Variabilità da giorno a giorno dell'effetto ipoglicemizzante da 2-24 ore ( $AUC_{GIR2-24h,SS}$ )	22	92

**CV:** coefficiente di variazione intra-paziente in % **SS:** steady state  
 **$AUC_{GIR,2-24h}$ :** effetto metabolico nelle ultime 22 ore di intervallo di somministrazione (ovvero non influenzato da insulina EV durante il periodo di clamp glicemico di run-in)

L'effetto ipoglicemizzante totale di Tresiba® aumenta in modo lineare con l'incremento delle dosi. L'effetto ipoglicemizzante totale è sovrapponibile per Tresiba® 100 unità/mL e 200 unità/mL dopo la somministrazione delle stesse dosi dei due prodotti. Non vi è differenza clinicamente rilevante nella farmacodinamica di Tresiba® tra i pazienti anziani e adulti più giovani.

#### Efficacia clinica e sicurezza

Sono state condotte 11 sperimentazioni cliniche internazionali della durata di 26 o 52 settimane in aperto, randomizzate, parallele, treat-to-target in cui 4275 pazienti sono stati trattati con Tresiba® (1102 con diabete mellito di tipo 1 e 3173 con diabete mellito di tipo 2). L'effetto di Tresiba® è stato valutato in pazienti con diabete mellito di tipo 1 (Tabella 3), in pazienti naïve (inizio del trattamento con insulina nel diabete mellito di tipo 2, Tabella 4) e in precedenti utilizzatori di insulina (intensificazione di insulina in diabete mellito di tipo 2, Tabella 5) con orari di somministrazione sia fissi che flessibili (Tabella 6); la riduzione dell'HbA<sub>1c</sub> dal baseline alla fine della sperimentazione è risultata essere non inferiore rispetto a tutti i prodotti di confronto (insulina detemir e insulina glargine) in tutte le sperimentazioni. Tresiba® è risultato superiore in modo statisticamente significativo rispetto alla sitagliptina nella riduzione dell'HbA<sub>1c</sub>, mentre i miglioramenti dell'HbA<sub>1c</sub> sono risultati non inferiori confrontati con le altre insuline (Tabella 5). In una meta-analisi pianificata in modo prospettico su sette studi confermativi treat-to-target, condotti in pazienti con diabete mellito di tipo 1 e di tipo 2, Tresiba® è risultato superiore rispetto all'insulina glargine (somministrata secondo indicazioni) in termini di riduzione degli episodi di ipoglicemia confermati emersi durante il trattamento (portando ad un beneficio nel diabete mellito di tipo 2, vedere Tabella 2) e di episodi di ipoglicemia notturna confermata. La riduzione di ipoglicemia è stata raggiunta ad un più basso livello di FPG con Tresiba® che con insulina glargine.

**Tabella 2 Esiti della meta-analisi sull'ipoglicemia**

Rapporto stimato del rischio tra trattamenti (insulina degludec/insulina glargine)	Ipoglicemia confermata <sup>a</sup>	
	Totale	Notturna
Diabete mellito di tipo 1 + tipo 2 (raggruppati)	0,91*	0,74*
Periodo di mantenimento <sup>b</sup>	0,84*	0,68*
Pazienti geriatrici ≥ 65 anni	0,82	0,65*
Diabete mellito di tipo 1	1,10	0,83
Periodo di mantenimento <sup>b</sup>	1,02	0,75*
Diabete mellito di tipo 2	0,83*	0,68*
Periodo di mantenimento <sup>b</sup>	0,75*	0,62*
Terapia con solo insulina basale in soggetti non trattati precedentemente con l'insulina	0,83*	0,64*

\* Statisticamente significativo <sup>a</sup>L'ipoglicemia confermata era definita come episodi confermati di glucosio plasmatico < 3,1 mmol/l o necessità del paziente di assistenza da parte di una terza persona. L'ipoglicemia notturna confermata era definita come episodi tra la mezzanotte e le 6 del mattino. <sup>b</sup>Episodi dalla settimana 16.

Non vi è sviluppo clinicamente rilevante di anticorpi anti-insulina dopo il trattamento a lungo termine con Tresiba®.

**Tabella 3 Risultati delle sperimentazioni cliniche nel diabete mellito di tipo 1**

	52 settimane di trattamento		26 settimane di trattamento	
	Tresiba® <sup>1</sup>	Insulina glargine <sup>1</sup>	Tresiba® <sup>1</sup>	Detemir <sup>1</sup>
<b>N</b>	<b>472</b>	<b>157</b>	<b>302</b>	<b>153</b>
<b>HbA<sub>1c</sub> (%)</b>				
Fine della sperimentazione	7,3	7,3	7,3	7,3
Variazione media	-0,40	-0,39	-0,73	-0,65
	<b>Differenza: -0,01 [-0,14; 0,11]</b>		<b>Differenza: -0,09 [-0,23; 0,05]</b>	
<b>FPG (mmol/l)</b>				
Fine della sperimentazione	7,8	8,3	7,3	8,9
Variazione media	-1,27	-1,39	-2,60	-0,62
	<b>Differenza: -0,33 [-1,03; 0,36]</b>		<b>Differenza: -1,66 [-2,37; -0,95]</b>	
<b>Tasso di ipoglicemia (per paziente/anno di esposizione)</b>				
Grave	0,21	0,16	0,31	0,39
Confermata <sup>2</sup>	42,54	40,18	45,83	45,69
	<b>Rapporto: 1,07 [0,89; 1,28]</b>		<b>Rapporto: 0,98 [0,80; 1,20]</b>	
Notturna confermata <sup>2</sup>	4,41	5,86	4,14	5,93
	<b>Rapporto: 0,75 [0,59; 0,96]</b>		<b>Rapporto: 0,66 [0,49; 0,88]</b>	

<sup>1</sup> In un regime una volta al giorno + insulina aspart per la copertura del fabbisogno insulinico prandiale.

<sup>2</sup> L'ipoglicemia confermata era definita come episodi confermati di glucosio plasmatico < 3,1 mmol/l o necessità del paziente di assistenza da parte di una terza persona. L'ipoglicemia notturna confermata era definita come episodi tra la mezzanotte e le 6 del mattino.

**Tabella 4 Risultati delle sperimentazioni cliniche su insulina naïve nel diabete mellito di tipo 2 (inizio del trattamento con insulina)**

	52 settimane di trattamento		26 settimane di trattamento	
	Tresiba® <sup>1</sup>	Insulina glargine <sup>1</sup>	Tresiba® <sup>1</sup>	Insulina glargine <sup>1</sup>
<b>N</b>	<b>773</b>	<b>257</b>	<b>228</b>	<b>229</b>
<b>HbA<sub>1c</sub> (%)</b>				
Fine della sperimentazione	7,1	7,0	7,0	6,9
Variazione media	-1,06	-1,19	-1,30	-1,32
	<b>Differenza: 0,09 [-0,04; 0,22]</b>		<b>Differenza: 0,04 [-0,11; 0,19]</b>	
<b>FPG (mmol/l)</b>				
Fine della sperimentazione	5,9	6,4	5,9	6,3
Variazione media	-3,76	-3,30	-3,70	-3,38
	<b>Differenza: -0,43 [-0,74; -0,13]</b>		<b>Differenza: -0,42 [-0,78; -0,06]</b>	
<b>Tasso di ipoglicemia (per paziente/anno di esposizione)</b>				
Grave	0	0,02	0	0
Confermata <sup>2</sup>	1,52	1,85	1,22	1,42
	<b>Rapporto: 0,82 [0,64; 1,04]</b>		<b>Rapporto: 0,86 [0,58; 1,28]</b>	
Notturna confermata <sup>2</sup>	0,25	0,39	0,18	0,28
	<b>Rapporto: 0,64 [0,42; 0,98]</b>		<b>Rapporto: 0,64 [0,30; 1,37]</b>	

<sup>1</sup> Regime una volta al giorno + metformina ± inibitore della DPP-4.

<sup>2</sup> L'ipoglicemia confermata era definita come episodi confermati di glucosio plasmatico < 3,1 mmol/l o necessità del paziente di assistenza da parte di una terza persona. L'ipoglicemia notturna confermata era definita come episodi tra la mezzanotte e le 6 del mattino.

**Tabella 5 Risultati delle sperimentazioni cliniche nel diabete mellito di tipo 2: a sinistra-precedenti utilizzatori di insulina basale, a destra - insulina naïve**

	52 settimane di trattamento		26 settimane di trattamento	
	Tresiba® <sup>1</sup>	Insulina glargine <sup>1</sup>	Tresiba® <sup>2</sup>	Sitagliptina <sup>2</sup>
<b>N</b>	<b>744</b>	<b>248</b>	<b>225</b>	<b>222</b>
<b>HbA<sub>1c</sub> (%)</b>				
Fine della sperimentazione	7,1	7,1	7,2	7,7
Variatione media	-1,17	-1,29	-1,56	-1,22
	<b>Differenza: 0,08 [-0,05; 0,21]</b>		<b>Differenza: -0,43 [-0,61; -0,24]</b>	
<b>FPG (mmol/l)</b>				
Fine della sperimentazione	6,8	7,1	6,2	8,5
Variatione media	-2,44	-2,14	-3,22	-1,39
	<b>Differenza: -0,29 [-0,65; 0,06]</b>		<b>Differenza: -2,17 [-2,59; -1,74]</b>	
<b>Tasso di ipoglicemia (per paziente/anno di esposizione)</b>				
Ipoglicemia grave	0,06	0,05	0,01	0
Confermata <sup>3</sup>	11,09	13,63	3,07	1,26
	<b>Rapporto: 0,82 [0,69; 0,99]</b>		<b>Rapporto: 3,81 [2,40; 6,05]</b>	
Notturna confermata <sup>3</sup>	1,39	1,84	0,52	0,30
	<b>Rapporto: 0,75 [0,58; 0,99]</b>		<b>Rapporto: 1,93 [0,90; 4,10]</b>	

<sup>1</sup> Regime una volta al giorno + insulina aspart per la copertura del fabbisogno insulinico prandiale ± metformina ± pioglitazone.

<sup>2</sup> Regime una volta al giorno ± metformina SU/glinide ± pioglitazone.

<sup>3</sup> L'ipoglicemia confermata era definita come episodi confermati di glucosio plasmatico < 3,1 mmol/l o necessità del paziente di assistenza da parte di una terza persona. L'ipoglicemia notturna confermata era definita come episodi tra la mezzanotte e le 6 del mattino.

**Tabella 6 Risultati di una sperimentazione clinica nel diabete mellito di tipo 2 con dose flessibile di Tresiba®**

	26 settimane di trattamento		
	Tresiba® <sup>1</sup>	Tresiba® Flex <sup>2</sup>	Insulina glargine <sup>3</sup>
<b>N</b>	<b>228</b>	<b>229</b>	<b>230</b>
<b>HbA<sub>1c</sub> (%)</b>			
Fine della sperimentazione	7,3	7,2	7,1
Variatione media	-1,07	-1,28	-1,26
	<b>Differenza: -0,13 [-0,29; 0,03]<sup>5</sup></b>		<b>Differenza: 0,04 [-0,12; 0,20]</b>
<b>FPG (mmol/l)</b>			
Fine della sperimentazione	5,8	5,8	6,2
Variatione media dal basale	-2,91	-3,15	-2,78
	<b>Differenza: 0,05 [-0,45; -0,35]<sup>5</sup></b>		<b>Differenza: -0,42 [-0,82; -0,02]</b>
<b>Tasso di ipoglicemia (per paziente/anno di esposizione)</b>			
Grave	0,02	0,02	0,02
Confermata <sup>4</sup>	3,63	3,64	3,48
	<b>Rapporto: 1,10 [0,79; 1,52]<sup>6</sup></b>		<b>Rapporto: 1,03 [0,75; 1,40]</b>
Notturna confermata <sup>4</sup>	0,56	0,63	0,75
	<b>Rapporto: 1,18 [0,66; 2,12]<sup>6</sup></b>		<b>Rapporto: 0,77 [0,44; 1,35]</b>

<sup>1</sup> Regime una volta al giorno (con il pasto principale della sera) + uno o due dei seguenti antidiabetici orali: SU, metformina o inibitore della DPP-4.

<sup>2</sup> Regime una volta al giorno flessibile (intervalli di circa 8-40 ore tra le dosi) + uno o due dei seguenti antidiabetici orali: SU, metformina o inibitore della DPP-4.

<sup>3</sup> Regime una volta al giorno + uno o due dei seguenti antidiabetici orali: SU, metformina o inibitore della DPP-4.

<sup>4</sup> L'ipoglicemia confermata era definita come episodi confermati di glucosio plasmatico < 3,1 mmol/l o necessità del paziente di assistenza da parte di una terza persona. L'ipoglicemia notturna confermata era definita come episodi tra la mezzanotte e le 6 del mattino.

<sup>5</sup> La differenza è per Tresiba® Flex - Tresiba®.

<sup>6</sup> Il rapporto è per Tresiba® Flex/Tresiba®.

In uno studio clinico di 104 settimane, il 57% dei pazienti con diabete di tipo 2 trattati con Tresiba® (insulina degludec) in combinazione con metformina, ha raggiunto un target di HbA<sub>1c</sub> < 7,0%, mentre alla parte restante dei pazienti, che ha continuato in uno studio clinico aperto di 26 settimane, è stata aggiunta liraglutide o una singola dose di insulina aspart (al pasto principale). Nel braccio con insulina degludec + liraglutide, la dose di insulina è stata ridotta del 20% in modo da minimizzare il rischio di ipoglicemia. L'aggiunta di liraglutide ha portato ad una maggiore e significativa riduzione statistica di HbA<sub>1c</sub> (medie stimate di -0,73% per liraglutide contro -0,40% per i farmaci di confronto) e del peso corporeo (medie stimate di -3,03 contro 0,72 kg). Il tasso di episodi ipoglicemici (per pazienti su anno di esposizione) è statisticamente e significativamente più basso quando aggiunta liraglutide, rispetto all'aggiunta di una singola dose di insulina aspart (1,0 contro 8,15; rapporto: 0,13; 95% IC: 0,08 - 0,21).

#### Popolazione pediatrica

L'Agenzia Europea dei Medicinali ha previsto l'esonero dall'obbligo di presentare i risultati degli studi con Tresiba® in:

- Neonati e lattanti dalla nascita a meno di 12 mesi di età con diabete mellito di tipo 1 e bambini dalla nascita a meno di 10 anni di età con diabete mellito di tipo 2 con la motivazione che la malattia o la condizione per cui è inteso questo medicinale specifico non si manifesta nel sottogruppo pediatrico specificato (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

L'efficacia e la sicurezza di Tresiba® in bambini e adolescenti con il diabete mellito di tipo 1, sono state osservate in uno studio clinico controllato, randomizzato 1:1, per un periodo di 26 settimane (n=350), seguito da un periodo di estensione di 26 settimane (n=280). Tra i pazienti del braccio con Tresiba® sono stati inclusi 43 bambini da 1-5 anni, 70 bambini dai 6-11 anni e 61 adolescenti da 12-17 anni.



Tresiba® somministrato una volta al giorno ha mostrato una riduzione simile di HbA<sub>1c</sub> alla settimana 52 e una maggiore riduzione di FPG dal baseline rispetto all'insulina detemir di confronto somministrata una o due volte al giorno. Questo è stato ottenuto con dosi giornaliere di Tresiba® più basse del 30% rispetto a insulina detemir. I tassi (eventi per paziente - anno di esposizione) di ipoglicemia grave (definizione ISPAD; 0,51 vs 0,33), ipoglicemia confermata (57,71 vs 54,05) e ipoglicemia notturna confermata (6,03 vs 7,60) sono stati paragonabili tra Tresiba® e insulina detemir. In entrambi i bracci di trattamento, i bambini di età tra 6-11 anni hanno avuto un tasso numericamente più alto di ipoglicemia confermata rispetto agli altri gruppi di età. È stato osservato un tasso numericamente più alto di ipoglicemia grave in bambini di età tra 6-11 anni trattati con Tresiba®. Il tasso di episodi iperglicemici con chetosi è stato significativamente più basso per Tresiba® rispetto ad insulina detemir, rispettivamente 0,68 e 1,09. Non è stato identificato alcun problema di sicurezza con Tresiba®, per quanto riguarda le reazioni avverse e i parametri standard di sicurezza. Lo sviluppo di anticorpi è stato scarso e non ha avuto alcun impatto clinico. I dati di sicurezza ed efficacia per pazienti adolescenti con diabete mellito di tipo 2 sono stati estrapolati dai dati clinici di pazienti adolescenti e adulti con diabete di tipo 1 e pazienti adulti con diabete mellito di tipo 2. I risultati supportano l'utilizzo di Tresiba® in pazienti adolescenti con il diabete mellito di tipo 2.

## 5.2 Proprietà farmacocinetiche

### Assorbimento

Dopo l'iniezione sottocutanea, si formano multi-esameri solubili e stabili che creano un deposito di insulina nel tessuto sottocutaneo. I monomeri di insulina degludec si separano gradualmente dai multi-esameri determinando così un rilascio lento e continuo di insulina degludec nella circolazione. Le concentrazioni sieriche allo steady state si raggiungono dopo 2-3 giorni di somministrazione giornaliera di Tresiba®. Durante un periodo di 24 ore con trattamento una volta al giorno, l'esposizione dell'insulina degludec era distribuita in modo uniforme tra le prime e le seconde 12 ore. Il rapporto tra AUC<sub>GIR,0-12h,SS</sub> e AUC<sub>GIR,t,SS</sub> era di 0,5.

### Distribuzione

L'affinità dell'insulina degludec per l'albumina sierica determina un legame delle proteine plasmatiche > 99% nel plasma umano.

### Biotrasformazione

La degradazione dell'insulina degludec è simile a quella dell'insulina umana; tutti i metaboliti sono inattivi.

### Eliminazione

L'emivita dopo somministrazione sottocutanea di Tresiba® è determinata dal grado di assorbimento dai tessuti sottocutanei. L'emivita di Tresiba® è di circa 25 ore indipendentemente dalla dose.

### Linearità

Dopo la somministrazione sottocutanea nell'intervallo posologico terapeutico è stata osservata una proporzionalità della dose nell'esposizione totale. Nel confronto diretto, i requisiti di bioequivalenza sono soddisfatti per Tresiba® 100 unità/mL e Tresiba® 200 unità/mL (in base a AUC<sub>IDeg,t,SS</sub> e C<sub>max,IDeg,SS</sub>).

### Sesso

Non sono state rilevate differenze tra i sessi nelle proprietà farmacocinetiche di Tresiba®.

### Pazienti anziani, etnia, compromissione renale ed epatica

Non sono state rilevate differenze nella farmacocinetica dell'insulina degludec tra pazienti anziani e giovani, tra diverse etnie o tra soggetti sani e pazienti con compromissione renale o epatica.

### Popolazione pediatrica

Le proprietà farmacocinetiche dell'insulina degludec in bambini (1-11 anni) e adolescenti (12-18 anni) sono allo steady state paragonabili con quelle osservate in adulti affetti da diabete di tipo 1. L'esposizione totale dopo una dose singola è stata, tuttavia, più elevata nei bambini e negli adolescenti rispetto agli adulti con diabete mellito di tipo 1.

## 5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati preclinici non evidenziano preoccupazioni per la sicurezza per l'uomo sulla base di studi farmacologici di sicurezza, tossicità a dosi ripetute, potenziale cancerogeno e tossicità della riproduzione. Il rapporto della potenza mitogena rispetto a quella metabolica per l'insulina degludec è simile a quello dell'insulina umana.

## 6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

### 6.1 Elenco degli eccipienti

- Glicerolo
- Metacresolo
- Fenolo
- Acetato di zinco
- Acido cloridrico (per aggiustamento del pH)
- Idrossido di sodio (per aggiustamento del pH)
- Acqua per preparazioni iniettabili

### 6.2 Incompatibilità

Sostanze aggiunte a Tresiba® possono causare degradazione dell'insulina degludec. Tresiba® non deve essere miscelato ai liquidi infusionali. Questo medicinale non deve essere miscelato con qualsiasi altro medicinale.

### 6.3 Periodo di validità

30 mesi.

Dopo la prima apertura: il prodotto può essere conservato per un massimo di 8 settimane. Non conservare sopra 30°C. Non refrigerare.

### 6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Prima del primo uso:

Conservare in frigorifero (2°C - 8°C). Tenere lontano dagli elementi refrigeranti. Non congelare. Tenere il cappuccio sulla penna per proteggere dalla luce.

Dopo la prima apertura o nel trasporto come scorta:

Non refrigerare. Non conservare sopra 30°C. Tenere il cappuccio sulla penna per proteggere dalla luce. Per le condizioni di conservazione dopo la prima apertura, vedere paragrafo 6.3.

### 6.5 Natura e contenuto del contenitore

3 mL di soluzione in una cartuccia (vetro tipo 1) con uno stantuffo (alobutile) e un tappo (alobutile/poli-isoprene) contenuti in una penna preriempita monouso multidose in polipropilene. Confezione da 1 (con o senza aghi), 5 (senza aghi) penne preriempite o confezione multipla contenente 10 (2 confezioni x 5) (senza aghi) penne preriempite. È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

### 6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

La penna preriempita (FlexTouch®) è progettata per essere usata con gli aghi per iniezione NovoFine®/NovoTwist® di lunghezza fino a 8 mm.

Eroga 1-80 unità con incrementi di 1 unità. Seguire le istruzioni che accompagnano la penna preriempita. La penna preriempita (FlexTouch®) è ad uso personale. La penna preriempita non deve essere riempita nuovamente. Tresiba® non deve essere usato se la soluzione non appare limpida ed incolore. Se Tresiba® è stato congelato non deve essere utilizzato. Il paziente deve gettare l'ago dopo ogni iniezione. I rifiuti devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente. Per istruzioni dettagliate per l'uso, vedere il foglio illustrativo.

## 7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Novo Nordisk A/S - Novo Allé - DK-2880 Bagsværd - Danimarca

## 8. NUMERI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/12/807/001 - EU/1/12/807/002 - EU/1/12/807/003  
EU/1/12/807/004 - EU/1/12/807/005

## 9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 21 gennaio 2013

## 10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

01/2015

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia europea dei medicinali  
<http://www.ema.europa.eu>

A.I.C. n. 042658029/E

Classe di rimborsabilità: A

Prezzo al pubblico (IVA inclusa): € 151,88

# VICTOZA®

## Liraglutide

### Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto

#### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Victoza® 6 mg/ml soluzione iniettabile in penna preriempita.

#### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Un ml di soluzione contiene 6 mg di liraglutide\*. Una penna preriempita contiene 18 mg di liraglutide in 3 ml.

\* analogo del peptide-1 simil-glucagone (GLP-1) umano prodotto con tecnologia del DNA ricombinante da *Saccharomyces cerevisiae*.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

#### 3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile.

Soluzione isotonica, limpida, incolore o quasi incolore; pH=8,15.

#### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

##### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Victoza® è indicato per il trattamento di adulti affetti da diabete mellito tipo 2 per raggiungere il controllo glicemico in combinazione con farmaci ipoglicemizzanti orali e/o insulina basale se questi, in associazione a dieta ed esercizio fisico, non forniscono un adeguato controllo glicemico (vedere paragrafo 4.4.e 5.1 per i dati disponibili con le diverse combinazioni).

##### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

###### Posologia

Per migliorare la tollerabilità gastrointestinale, la dose iniziale è di 0,6 mg di liraglutide al giorno. Dopo almeno una settimana, la dose deve essere aumentata a 1,2 mg.

Ci si attende che alcuni pazienti traggano beneficio aumentando la dose da 1,2 mg a 1,8 mg e, in base alla risposta clinica, dopo almeno una ulteriore settimana, la dose può essere aumentata a 1,8 mg per migliorare ulteriormente il controllo glicemico. Non sono raccomandate dosi superiori a 1,8 mg al giorno.

Victoza® può essere aggiunto alla terapia in atto a base di metformina oppure a base di metformina e tiazolidinone in combinazione. La dose di metformina e tiazolidinone può essere mantenuta senza variazioni.

Victoza® può essere aggiunto alla terapia in atto a base di sulfanilurea oppure a base di metformina e sulfanilurea in combinazione oppure di insulina basale. Quando Victoza® viene aggiunto alla terapia con sulfanilurea o con un'insulina basale, è necessario considerare una riduzione della dose di sulfanilurea o di insulina basale per ridurre il rischio di ipoglicemia (vedere paragrafo 4.4).

Non è necessario automonitorare la glicemia per aggiustare la dose di Victoza®. Tuttavia, quando si inizia il trattamento con Victoza® in combinazione con una sulfanilurea o con un'insulina basale, l'automonitoraggio della glicemia può diventare necessario per correggere la dose della sulfanilurea o di insulina basale.

###### Popolazioni speciali

**Pazienti più anziani (> 65 anni).** Non è richiesta la correzione della dose in base all'età. L'esperienza terapeutica in pazienti di età ≥ 75 anni è limitata (vedere paragrafo 5.2).

**Pazienti con compromissione della funzionalità renale.** Non è richiesta correzione della dose per i pazienti con lieve o moderata compromissione della funzionalità renale (clearance della creatinina 60-90 ml/min e 30-59 ml/min, rispettivamente). Non vi è nessuna esperienza terapeutica in pazienti con grave compromissione della funzionalità renale (clearance della creatinina inferiore a 30 ml/min). Victoza® attualmente non può essere raccomandato per l'uso in pazienti con grave compromissione della funzionalità renale, compresi i pazienti con malattia renale all'ultimo stadio (vedere paragrafo 5.2).

**Pazienti con insufficienza epatica.** L'esperienza terapeutica in pazienti con insufficienza epatica di qualsiasi grado è ad oggi troppo limitata per raccomandare l'uso in pazienti con insufficienza epatica lieve, moderata o grave (vedere paragrafo 5.2).

**Popolazione pediatrica.** Sicurezza ed efficacia di Victoza® non sono state stabilite in bambini e adolescenti di età inferiore ai 18 anni (vedere paragrafo 5.1). Non sono disponibili dati.

###### Modo di somministrazione

Victoza® non deve essere somministrato per via endovenosa o intramuscolare.

Victoza® si somministra una volta al giorno in qualsiasi momento, indipendentemente dai pasti, e può essere iniettato per via sottocutanea nell'addome, nella coscia o nella parte superiore del braccio. Gli orari e il sito dell'iniezione possono essere variati senza necessità di correzione della dose. Tuttavia, una volta scelto l'orario del giorno più conveniente, è preferibile iniettare Victoza® all'incirca alla stessa ora. Per ulteriori istruzioni sulla somministrazione, vedere paragrafo 6.6.

##### 4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati nel paragrafo 6.1.

##### 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Liraglutide non deve essere usato nei pazienti affetti da diabete mellito tipo 1 o per il trattamento della chetoacidosi diabetica. Liraglutide non è un sostituto dell'insulina.

L'esperienza clinica nei pazienti affetti da insufficienza cardiaca congestizia di classe I-II secondo la NYHA (*New York Heart Association*) è limitata e quindi liraglutide deve essere utilizzato con cautela. Non vi è esperienza clinica nei pazienti affetti da insufficienza cardiaca congestizia di classe III-IV secondo la NYHA e, pertanto, liraglutide non è raccomandato in questi pazienti. L'esperienza clinica nei pazienti affetti da malattia infiammatoria intestinale e gastroparesi diabetica è limitata. L'uso di liraglutide non è raccomandato in questi pazienti poiché è associato a reazioni avverse gastrointestinali transitorie, tra cui nausea, vomito e diarrea.

###### Pancreatite acuta

L'uso di recettori agonisti del GLP-1 è stato associato al rischio di sviluppo di pancreatite acuta. Sono stati segnalati pochi casi di pancreatite acuta. I pazienti devono essere informati del sintomo caratteristico della pancreatite acuta. In caso di sospetto di pancreatite, la somministrazione di Victoza® deve essere interrotta: se la pancreatite acuta è confermata, Victoza® non deve essere ripreso. Particolare attenzione deve essere fatta in pazienti con una storia clinica di pancreatite.

###### Patologia tiroidea

Negli studi clinici sono stati riportati eventi avversi tiroidei, compresi aumento della calcitonina plasmatica, gozzo e neoplasia tiroidea, in particolare nei pazienti con patologie tiroidee preesistenti, pertanto liraglutide deve essere usata con attenzione.

###### Ipoglicemia

I pazienti trattati con liraglutide in combinazione con una sulfanilurea o con un'insulina basale potrebbero essere soggetti a un rischio maggiore di ipoglicemia (vedere paragrafo 4.8). Il rischio di ipoglicemia può essere ridotto diminuendo la dose di sulfanilurea o di insulina basale.

###### Disidratazione

Segni e sintomi di disidratazione, compresi compromissione renale e insufficienza renale acuta sono stati riportati nei pazienti trattati con liraglutide. I pazienti trattati con liraglutide devono essere informati del potenziale rischio di disidratazione in caso di effetti indesiderati gastrointestinali e prendere precauzioni per evitare deplezione dei fluidi.

##### 4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

**In vitro,** liraglutide ha mostrato un potenziale molto basso di coinvolgimento in interazioni farmacocinetiche con altre sostanze attive correlate al citocromo P450 e al legame delle proteine plasmatiche. Il lieve ritardo dello svuotamento gastrico indotto da liraglutide può influire sull'assorbimento di prodotti medicinali orali assunti in concomitanza. Gli studi di interazione non hanno mostrato alcun ritardo clinicamente rilevante nell'assorbimento e quindi nessun aggiustamento della dose è richiesto. Pochi pazienti trattati con liraglutide hanno riferito almeno un episodio di diarrea grave. La diarrea può influire sull'assorbimento di prodotti medicinali orali assunti in concomitanza.

###### Warfarin e altri derivati cumarinici

Non sono stati effettuati studi di interazione. Non è possibile escludere un'interazione clinicamente rilevante con sostanze attive a bassa solubilità o limitato indice terapeutico, quali il warfarin. All'inizio della terapia con liraglutide in pazienti trattati con warfarin o altri derivati cumarinici si raccomanda un monitoraggio più frequente dell'INR (Rapporto Internazionale Normalizzato).

###### Paracetamolo

Liraglutide non ha modificato l'esposizione totale di paracetamolo dopo una dose singola di 1000 mg. La  $C_{max}$  del paracetamolo è diminuita del 31% e il  $t_{max}$  mediano è stato ritardato fino a 15 min. Non è richiesta una correzione della dose per l'uso concomitante di paracetamolo.

###### Atorvastatina

Liraglutide non ha modificato l'esposizione totale di atorvastatina in maniera clinicamente rilevante dopo la somministrazione di una dose singola di atorvastatina da 40 mg. Pertanto, non è richiesta la correzione della dose di atorvastatina quando somministrata con liraglutide. La  $C_{max}$  dell'atorvastatina è diminuita del 38% e il  $t_{max}$  mediano è stato ritardato da 1 ora a 3 ore con liraglutide.

###### Griseofulvina

Liraglutide non ha modificato l'esposizione totale di griseofulvina dopo la somministrazione di una dose singola di griseofulvina da 500 mg. La  $C_{max}$  della griseofulvina è aumentata del 37%, mentre il  $t_{max}$  mediano non è cambiato. Non è richiesta la correzione della dose di griseofulvina e di altri composti con bassa solubilità ed elevata permeabilità.

###### Digossina

La somministrazione di una dose singola di digossina da 1 mg insieme a liraglutide ha portato a una riduzione dell'AUC della digossina del 16%; la  $C_{max}$  è diminuita del 31%. Il  $t_{max}$  mediano della digossina è stato ritardato da 1 ora a 1,5 ore. Sulla base di questi risultati, non è richiesta la correzione della dose della digossina.

###### Lisinopril

La somministrazione di una dose singola di lisinopril da 20 mg insieme a liraglutide ha portato a una riduzione dell'AUC di lisinopril del 15%; la  $C_{max}$  è diminuita del 27%. Il  $t_{max}$  mediano di lisinopril è stato ritardato da 6 ore a 8 ore con liraglutide. Sulla base di questi risultati, non è richiesta la correzione della dose di lisinopril.

###### Contraccettivi orali

Liraglutide ha ridotto la  $C_{max}$  di etinilestradiolo e levonorgestrel rispettivamente del 12% e del 13%, successivamente alla somministrazione di una dose singola di un contraccettivo orale. Il  $T_{max}$  è stato ritardato di 1,5 ore con liraglutide per entrambi i composti. Non si sono osservati effetti clinicamente rilevanti sull'esposizione generale di etinilestradiolo o levonorgestrel. Si prevede pertanto che l'effetto contraccettivo non venga alterato in caso di somministrazione concomitante con liraglutide.

###### Insulina

Nessuna interazione farmacocinetica o farmacodinamica è stata osservata tra liraglutide e insulina detemir quando è stata somministrata una singola dose da 0,5 U/kg di insulina detemir e 1,8 mg di liraglutide allo steady state in pazienti con diabete tipo 2.

#### 4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

##### Gravidanza

Non vi sono dati adeguati riguardanti l'uso di liraglutide in donne in gravidanza. Gli studi su animali hanno evidenziato una tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). Il rischio potenziale per gli esseri umani non è noto. Liraglutide non deve essere usato durante la gravidanza; si raccomanda invece l'uso di insulina. Se una paziente desidera iniziare una gravidanza o se si verifica una gravidanza, il trattamento con Victoza® deve essere interrotto.

##### Allattamento

Non è noto se liraglutide viene escreto nel latte materno. Gli studi condotti su animali hanno mostrato che il trasferimento nel latte di liraglutide e dei metaboliti con relazione strutturale simile è basso. Gli studi non-clinici hanno mostrato una riduzione della crescita neonatale correlata al trattamento in ratti lattanti (vedere paragrafo 5.3). Poiché non vi è esperienza, Victoza® non deve essere usato durante l'allattamento al seno.

##### Fertilità

Ad eccezione di una leggera diminuzione del numero di attecchimenti, gli studi su animali non hanno indicato effetti negativi diretti sulla fertilità.

#### 4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Victoza® ha un'influenza nulla o trascurabile sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari. Ai pazienti occorre raccomandare di adottare le necessarie precauzioni per evitare la comparsa di ipoglicemia durante la guida o l'uso di macchinari, in particolare quando Victoza® viene usato in combinazione con una sulfanilurea o con un'insulina basale.

#### 4.8 Effetti indesiderati

##### Riassunto del profilo di sicurezza

In cinque studi clinici condotti su larga scala e a lungo termine, oltre 2500 pazienti sono stati trattati con Victoza® in monoterapia o in associazione a metformina, a una sulfanilurea (con o senza metformina) o a metformina più rosiglitazone. Le reazioni avverse segnalate con maggiore frequenza durante gli studi clinici riguardavano patologie gastrointestinali: nausea e diarrea sono state molto comuni, mentre vomito, stipsi, dolore addominale e dispepsia sono stati comuni. All'inizio della terapia, queste reazioni avverse gastrointestinali possono manifestarsi con maggiore frequenza e in genere si attenuano nell'arco di alcuni giorni o settimane di trattamento continuato. Anche mal di testa e rinofaringite sono stati comuni. Inoltre, l'ipoglicemia è stata comune, e molto comune quando liraglutide veniva usato in associazione a una sulfanilurea. L'ipoglicemia grave è stata osservata principalmente in associazione a una sulfanilurea.

##### Tabella delle reazioni avverse

Nella tabella 1 sono elencate le reazioni avverse individuate in studi controllati di fase 3 a lungo termine e a seguito di segnalazioni spontanee (postmarketing). Le frequenze delle segnalazioni spontanee (postmarketing) sono state calcolate sulla base della loro incidenza in studi clinici di fase 3. Le frequenze sono definite come: molto comune ( $\geq 1/10$ ); comune ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); non comune ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ); raro ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ); molto raro ( $< 1/10.000$ ); non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili). All'interno di ciascuna classe di frequenza, le reazioni avverse sono riportate in ordine decrescente di gravità.

**Tabella 1 Reazioni avverse da studi controllati di fase 3 a lungo termine e segnalazioni spontanee (postmarketing)**

Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA	Molto comune	Comune	Non comune	Raro	Molto raro
Infezioni ed infestazioni		Rinofaringite Bronchite			
Disturbi del sistema immunitario				Reazioni anafilattiche	
Disturbi del metabolismo e della nutrizione		Ipoglicemia Anoressia Diminuzione dell'appetito	Disidratazione		
Patologie del sistema nervoso		Mal di testa Capogiro			
Patologie cardiache		Frequenza cardiaca aumentata			
Patologie gastrointestinali	Nausea Diarrea	Vomito, Dispepsia Dolore addominale superiore, Stipsi Gastrite, Flatulenza Dilatazione addominale Malattia da reflusso gastroesofageo Disturbo addominale Mal di denti		Ostruzione intestinale	Pancreatite (incluso pancreatite necrotizzante)
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo		Rash		Orticaria Prurito	
Patologie renali e urinarie				Compromissione renale Insufficienza renale acuta	
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione		Affaticamento Reazioni al sito di iniezione		Malessere	

##### Descrizione di reazioni avverse selezionate

In uno studio clinico con liraglutide in monoterapia, i tassi di ipoglicemia segnalati con liraglutide erano inferiori a quelli segnalati per i pazienti trattati con il principio attivo di confronto (glipepiride). Le reazioni avverse riportate con maggiore frequenza erano le patologie gastrointestinali, le infezioni, le infestazioni.

##### Ipoglicemia

La maggior parte degli episodi di ipoglicemia confermati negli studi clinici è stata di lieve entità.

Non è stato osservato nessun episodio di ipoglicemia grave nello studio con liraglutide in monoterapia. L'ipoglicemia grave può verificarsi con frequenza non comune ed è stata principalmente osservata con liraglutide in associazione a sulfanilurea (0,02 eventi/paziente/anno). Con la somministrazione di liraglutide in associazione ad anti-diabetici orali diversi dalle sulfaniluree si sono osservati pochissimi episodi (0,001 eventi/paziente/anno). Il rischio di ipoglicemia è basso con l'uso combinato di insulina basale e liraglutide (1,0 eventi per paziente all'anno, vedere paragrafo 5.1).

##### Reazioni avverse gastrointestinali

Con liraglutide in associazione a metformina, il 20,7% dei pazienti ha segnalato almeno un episodio di nausea e il 12,6% ha segnalato almeno un episodio di diarrea. Con liraglutide in associazione a una sulfanilurea, il 9,1% dei pazienti ha segnalato almeno un episodio di nausea e il 7,9% ha segnalato almeno un episodio di diarrea. La maggior parte degli episodi sono stati di entità da lieve a moderata e si sono manifestati in modo dose-dipendente. Con la continuazione della terapia, la frequenza e la gravità sono diminuite nella maggior parte dei pazienti che avevano inizialmente manifestato nausea. I pazienti di età  $> 70$  anni possono manifestare più effetti gastrointestinali quando vengono trattati con liraglutide. I pazienti con lieve o moderata compromissione della funzionalità renale (clearance della creatinina 60-90 ml/min e 30-59 ml/min, rispettivamente) possono andare incontro a effetti gastrointestinali durante il trattamento con liraglutide.

##### Ritiro dallo studio

Negli studi controllati a lungo termine (26 settimane o più), l'incidenza di ritiri dallo studio dovuti a reazioni avverse è stata del 7,8% per i pazienti trattati con liraglutide e del 3,4% per i pazienti trattati con il prodotto di confronto. Le reazioni avverse più frequenti che hanno indotto al ritiro dallo studio per i pazienti trattati con liraglutide sono state nausea (2,8% dei pazienti) e vomito (1,5%).

##### Reazioni al sito di iniezione

Negli studi controllati a lungo termine (26 settimane o più), sono state segnalate reazioni a livello del sito di iniezione in circa il 2% dei pazienti trattati con Victoza®. Queste reazioni sono state in genere di lieve entità.

##### Pancreatite

Durante gli studi clinici a lungo termine condotti su Victoza®, sono stati segnalati pochi casi ( $< 0,2\%$ ) di pancreatite acuta. Sono state segnalate pancreatiti anche post-marketing.

##### Reazioni allergiche

Successivamente alla commercializzazione di Victoza® sono state riportate reazioni allergiche incluse orticaria, rash e prurito. Pochi casi di reazioni anafilattiche con sintomi addizionali come ipotensione, palpitazioni, dispnea e edema sono state riportate successivamente alla commercializzazione di Victoza®. Durante tutti gli studi clinici a lungo termine condotti con Victoza®, sono stati segnalati alcuni casi (0,05%) di angioedema.

##### Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nel Sito web dell'Agenzia Italiana del Farmaco: <http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili>.

#### 4.9 Sovradosaggio

Sovradosaggi fino a 40 volte le dosi di mantenimento raccomandate (72 mg), sono stati riportati in studi clinici e successivamente alla commercializzazione. Gli eventi segnalati hanno incluso nausea e vomito grave. Nessuno dei casi riportati ha incluso ipoglicemia grave. Tutti i pazienti si sono ripresi senza complicazioni. In caso di sovradosaggio, deve essere iniziato un appropriato trattamento di supporto a seconda dei sintomi e dei segni clinici manifestati dal paziente.

### 5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

#### 5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: farmaci usati nel diabete, altri ipoglicemizzanti, escluse le insuline. Codice ATC: A10BX07

##### Meccanismo di azione

Liraglutide è un analogo del GLP-1, con un'omologia di sequenza del 97% rispetto al GLP-1 umano, che si lega al recettore del GLP-1 attivandolo. Il recettore del GLP-1 è il bersaglio del GLP-1 nativo, un ormone endogeno incretinico che potenzia la secrezione di insulina glucosio-dipendente dalle cellule beta del pancreas. A differenza del GLP-1 nativo, liraglutide ha nell'uomo un profilo farmacocinetico e farmacodinamico adatto alla monosomministrazione giornaliera. A seguito di somministrazione per via sottocutanea, il profilo d'azione prolungato si basa su tre meccanismi: l'auto-associazione, che induce un assorbimento lento; il legame con l'albumina; e la maggiore stabilità enzimatica verso gli enzimi dipeptidil-peptidasi-4 (DPP-4) ed endopeptidasi neutra (NEP), che ha come conseguenza una lunga emivita plasmatica. L'azione di liraglutide è mediata da un'interazione specifica con i recettori del GLP-1, che porta a un aumento dell'adenosina monofosfato ciclico (cAMP). Liraglutide stimola la secrezione di insulina in modo glucosio-dipendente. Contemporaneamente, liraglutide riduce la secrezione inappropriatamente elevata di glucagone, anche in questo caso in modo glucosio-dipendente. Quindi, quando la glicemia è elevata, la secrezione di insulina viene stimolata mentre viene inibita quella di glucagone. Per contro, durante l'ipoglicemia, liraglutide riduce la secrezione di insulina e non ostacola quella di glucagone. Il meccanismo ipoglicemizzante comporta anche un lieve ritardo nello svuotamento gastrico. Liraglutide riduce il peso corporeo e la massa grassa mediante meccanismi che comportano la diminuzione dell'appetito e il ridotto introito calorico.

##### Effetti farmacodinamici

Liraglutide ha una durata d'azione di 24 ore e migliora il controllo glicemico riducendo la glicemia a digiuno e postprandiale nei pazienti affetti da diabete mellito tipo 2.

##### Efficacia clinica e sicurezza

Sono stati condotti cinque studi clinici controllati, randomizzati, in doppio cieco per valutare gli effetti di liraglutide sul controllo glicemico (Tabella 2-5). Il trattamento con liraglutide ha prodotto miglioramenti clinicamente e statisticamente significativi dell'emoglobina glicosilata A<sub>1c</sub> (HbA<sub>1c</sub>), della glicemia plasmatica a digiuno e della glicemia postprandiale rispetto al placebo. Questi studi hanno incluso 3.978 pazienti esposti affetti da diabete tipo 2 (2.501 pazienti trattati con Victoza®), per il 53,7% uomini e per il 46,3% donne; 797 pazienti (508 trattati con liraglutide) erano di età  $\geq 65$  anni e 113 pazienti (66 trattati con liraglutide) erano di età

≥75 anni. Altri studi clinici sono stati condotti con liraglutide con il coinvolgimento di 1.901 pazienti in quattro studi in aperto, randomizzati e controllati (464, 658, 323 e 117 soggetti per studio clinico) e in uno studio clinico in doppio-cieco, randomizzato e controllato in soggetti con diabete di tipo 2 e moderata compromissione della funzionalità renale (279 pazienti).

#### • Controllo glicemico

##### Associazione con ipoglicemizzanti orali

Liraglutide somministrato per 26 settimane in associazione a metformina, a glimepiride o a metformina e rosigitazione ha portato a riduzioni statisticamente significative ( $p < 0,0001$ ) e prolungate del valore di HbA<sub>1c</sub> rispetto ai pazienti trattati con placebo (Tabelle da 2 a 5).

##### Associazione con metformina

**Tabella 2 Victoza® in associazione a metformina (26 settimane)**

Terapia in aggiunta a metformina	Liraglutide 1,8 mg + metformina <sup>2</sup>	Liraglutide 1,2 mg + metformina <sup>2</sup>	Placebo + metformina <sup>2</sup>	Glimepiride <sup>1</sup> + metformina <sup>2</sup>
N	242	240	121	242
Valore medio di HbA <sub>1c</sub> (%)				
Basale	8,4	8,3	8,4	8,4
Variazione dal basale	-1,00	-0,97	0,09	-0,98
Pazienti (%) che hanno conseguito HbA <sub>1c</sub> <7%				
Tutti i pazienti	42,4	35,3	10,8	36,3
In precedente trattamento con OAD in monoterapia	66,3	52,8	22,5	56,0
Peso corporeo medio (kg)				
Basale	88,0	88,5	91,0	89,0
Variazione dal basale	-2,79	-2,58	-1,51	0,95

<sup>1</sup>glimepiride 4 mg/giorno; <sup>2</sup>metformina 2.000 mg/giorno

##### Associazione con sulfanilurea

**Tabella 3 Victoza® in associazione con glimepiride (26 settimane)**

Terapia in aggiunta a glimepiride	Liraglutide 1,8 mg + glimepiride <sup>2</sup>	Liraglutide 1,2 mg + glimepiride <sup>2</sup>	Placebo + glimepiride <sup>2</sup>	Rosigitazione <sup>1</sup> + glimepiride <sup>2</sup>
N	234	228	114	231
Valore medio di HbA <sub>1c</sub> (%)				
Basale	8,5	8,5	8,4	8,4
Variazione dal basale	-1,13	-1,08	0,23	-0,44
Pazienti (%) che hanno conseguito HbA <sub>1c</sub> <7%				
Tutti i pazienti	41,6	34,5	7,5	21,9
In precedente trattamento con OAD in monoterapia	55,9	57,4	11,8	36,1
Peso corporeo medio (kg)				
Basale	83,0	80,0	81,9	80,6
Variazione dal basale	-0,23	0,32	-0,10	2,11

<sup>1</sup>Rosigitazione 4 mg/giorno; <sup>2</sup>glimepiride 4 mg/giorno;

##### Associazione con tiazolidinedione e metformina

**Tabella 4 Victoza® in associazione a metformina + rosigitazione (26 settimane)**

Terapia in aggiunta a metformina + rosigitazione	Liraglutide 1,8 mg + metformina <sup>1</sup> + rosigitazione <sup>2</sup>	Liraglutide 1,2 mg + metformina <sup>1</sup> + rosigitazione <sup>2</sup>	Placebo + metformina <sup>1</sup> + rosigitazione <sup>2</sup>	N/A
N	178	177	175	
Valore medio di HbA <sub>1c</sub> (%)				
Basale	8,56	8,48	8,42	
Variazione dal basale	-1,48	-1,48	-0,54	
Pazienti (%) che hanno conseguito HbA <sub>1c</sub> <7%				
Tutti i pazienti	53,7	57,5	28,1	
Peso corporeo medio (kg)				
Basale	94,9	95,3	98,5	
Variazione dal basale	-2,02	-1,02	0,60	

<sup>1</sup>Metformina 2.000 mg/giorno; <sup>2</sup>rosigitazione 4 mg due volte al giorno

##### Associazione con sulfanilurea e metformina

**Tabella 5 Victoza® in associazione a glimepiride + metformina (26 settimane)**

Terapia in aggiunta a metformina + glimepiride	Liraglutide 1,8 mg + metformina <sup>2</sup> + glimepiride <sup>3</sup>	N/A	Placebo + metformina <sup>2</sup> + glimepiride <sup>3</sup>	Insulina glargine <sup>1</sup> + metformina <sup>2</sup> + glimepiride <sup>3</sup>
N	230		114	232
Valore medio di HbA <sub>1c</sub> (%)				
Basale	8,3		8,3	8,1
Variazione dal basale	-1,33		-0,24	-1,09
Pazienti (%) che hanno conseguito HbA <sub>1c</sub> <7%				
Tutti i pazienti	53,1		15,3	45,8
Peso corporeo medio (kg)				
Basale	85,8		85,4	85,2
Variazione dal basale	-1,81		-0,42	1,62

<sup>1</sup>Il dosaggio di insulina glargine era in aperto ed è stato applicato in base alla seguente linea guida per la titolazione. La titolazione della dose di insulina glargine è stata gestita dal paziente secondo le istruzioni dello sperimentatore.

<sup>2</sup>Metformina 2.000 mg/die; <sup>3</sup>glimepiride 4 mg/die.

#### Linea guida per la titolazione dell'insulina glargine

Auto-controllo della glicemia a digiuno (FPG)	Aumento della dose di insulina glargine (UI)
≤5,5 mmol/l (≤100 mg/dl) Target	Nessun aggiustamento
>5,5 e <6,7 mmol/l (>100 e <120 mg/dl)	0 – 2 UI <sup>a</sup>
≥6,7 mmol/l (≥120 mg/dl)	2 UI

<sup>a</sup> In base a quanto raccomandato a livello individuale dallo sperimentatore nella visita precedente, ad esempio considerando se il paziente ha avuto episodi di ipoglicemia.

##### Associazione con insulina

In uno studio clinico di 104 settimane, il 57% dei pazienti con diabete di tipo 2 trattati con insulina degludec in combinazione con metformina ha raggiunto un target di HbA<sub>1c</sub> < 7,0%, mentre alla parte restante dei pazienti, che ha continuato in uno studio clinico aperto di 26 settimane, è stata aggiunta liraglutide o una singola dose di insulina aspart (al pasto principale). Nel braccio con insulina degludec + liraglutide, la dose di insulina è stata ridotta del 20% in modo da minimizzare il rischio di ipoglicemia. L'aggiunta di liraglutide ha portato ad una maggiore e significativa riduzione statistica di HbA<sub>1c</sub> (-0,73% per liraglutide contro -0,40% per i farmaci di confronto) e del peso corporeo (-3,03 contro 0,72 kg). Il tasso di episodi ipoglicemici (per pazienti su anno di esposizione) è statisticamente e significativamente più basso quando aggiunta liraglutide, rispetto all'aggiunta di una singola dose di insulina aspart (1,0 contro 8,15; rapporto: 0,13; 95% IC: 0,08 - 0,21). In uno studio clinico di 52 settimane, l'aggiunta di insulina detemir a liraglutide 1,8 mg e metformina in pazienti che non hanno raggiunto i target glicemici con solo liraglutide e metformina, ha comportato una diminuzione di HbA<sub>1c</sub> dal basale di 0,54% confrontato con 0,20% del gruppo di controllo con liraglutide 1,8 mg e metformina. La perdita di peso è stata confermata. È stato osservato un leggero aumento del tasso degli episodi ipoglicemici notturni (0,23 contro 0,03 eventi per paziente all'anno).

##### Uso nei pazienti con compromissione della funzionalità renale

In uno studio clinico in doppio-cieco per la valutazione dell'efficacia e della sicurezza di liraglutide 1,8 mg verso placebo in aggiunta all'insulina e/o ad antidiabetici orali in pazienti con diabete di tipo 2 e moderata compromissione della funzionalità renale, liraglutide è stata superiore rispetto al placebo nel trattamento con il placebo nella riduzione di HbA<sub>1c</sub> dopo 26 settimane (-1,05% vs -0,38%).

In modo significativo più pazienti hanno raggiunto valori di HbA<sub>1c</sub> inferiori al 7% con liraglutide rispetto al placebo (52,8% contro 19,5%). In entrambi i gruppi è stata osservata una riduzione del peso corporeo: -2,4 kg per liraglutide verso 1,09 kg per il placebo. Vi è stato un equivalente rischio di sviluppo di episodi ipoglicemici nei due gruppi trattati. Il profilo di sicurezza di liraglutide è stato generalmente simile a quello osservato negli altri studi con liraglutide.

#### • Percentuale di pazienti che hanno conseguito riduzioni del valore di HbA<sub>1c</sub>

Con liraglutide in associazione a metformina, a glimepiride o a metformina e rosigitazione si sono conseguiti a 26 settimane valori di HbA<sub>1c</sub> ≤6,5% in una percentuale di pazienti maggiore, statisticamente significativa ( $p \leq 0,0001$ ), rispetto ai pazienti trattati con i suddetti farmaci senza Victoza®.

#### • Glicemia plasmatica a digiuno

Il trattamento con liraglutide in monoterapia o in combinazione con uno o due antidiabetici orali ha portato a una riduzione della glicemia plasmatica a digiuno di 13-43,5 mg/dl (0,72-2,42 mmol/l). Questa riduzione si è osservata entro le prime due settimane di trattamento.

#### • Glicemia postprandiale

Liraglutide riduce la glicemia postprandiale di 31-49 mg/dl (1,68-2,71 mmol/l) dopo tutti e tre i pasti giornalieri.

#### • Funzionalità delle cellule beta

Studi clinici condotti su liraglutide mostrano un miglioramento della funzionalità delle cellule beta misurata mediante il modello di valutazione dell'omeostasi per la funzionalità delle cellule beta (HOMA-B) e mediante il rapporto tra proinsulina e insulina. In un sottogruppo di pazienti con diabete tipo 2 (N=29) è stato dimostrato un miglioramento della prima e della seconda fase di secrezione insulinica dopo 52 settimane di trattamento con liraglutide.

#### • Peso corporeo

Liraglutide in combinazione con metformina, metformina e glimepiride o metformina e rosigitazione era associato a un calo ponderale compreso tra 1,0 kg e 2,8 kg, che veniva mantenuto per l'intera durata degli studi.

Si sono osservati cali ponderali maggiori in pazienti che alla valutazione basale presentavano un indice di massa corporea (Body Mass Index, BMI) maggiore.

#### • Valutazioni cardiovascolari

##### Pressione arteriosa

Liraglutide, per l'intera durata degli studi, ha ridotto la pressione arteriosa sistolica in media di 2,3-6,7 mmHg rispetto al valore basale e, rispetto al confronto attivo, la riduzione è stata di 1,9-4,5 mmHg. Successive analisi degli eventi avversi cardiovascolari gravi (morte cardiovascolare, infarto miocardico, ictus) provenienti da tutti gli studi clinici di fase 2 e 3 a medio e lungo termine (da 26 a 100 settimane di durata) che hanno coinvolto 5607 pazienti (3651 esposti a liraglutide), non hanno mostrato nessun incremento nel rischio cardiovascolare (tasso di incidenza dello 0,75 (95% IC 0,35; 1,63) per gli endpoint multipli relativi a liraglutide verso i farmaci di confronto (metformina, glimepiride, rosigitazione, insulina glargine, placebo). Pazienti con un elevato rischio cardiovascolare sono stati esclusi dagli studi clinici e il tasso di incidenza relativo ad eventi cardiovascolari gravi è stato basso (6,02 per 1000 pazienti-anno e 10,45 in tutti i pazienti trattati con i farmaci di confronto) precludendo conclusioni sicure.

#### • Immunogenicità

In linea con le potenziali proprietà immunogene delle specialità medicinali contenenti proteine o peptidi, i pazienti possono sviluppare anticorpi anti-liraglutide a seguito del trattamento con liraglutide. In media, l'8,6% dei pazienti ha sviluppato anticorpi. La formazione di anticorpi non è stata associata ad una riduzione dell'efficacia di liraglutide.

#### Popolazione pediatrica

L'Agenzia Europea dei Medicinali ha rinviato l'obbligo di presentare i risultati degli studi con Victoza® in uno o più sottogruppi della popolazione pediatrica con diabete mellito tipo 2 (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).



### Altri dati clinici

In uno studio in aperto di confronto su efficacia e sicurezza di liraglutide (1,2 mg e 1,8 mg) e sitagliptin (un inibitore del DPP-4, 100 mg) in pazienti inadeguatamente controllati con terapia metformina (HbA<sub>1c</sub> media 8,5%), liraglutide nelle due dosi è stato statisticamente superiore al trattamento con sitagliptin nella riduzione di HbA<sub>1c</sub> dopo 26 settimane (-1,24%, -1,50% vs -0,90%, p<0,0001). I pazienti trattati con liraglutide hanno avuto una significativa perdita del peso corporeo in confronto con i pazienti trattati con sitagliptin (-2,9 kg e -3,4 kg vs -1,0 kg, p<0,0001). Una maggiore percentuale di pazienti trattati con liraglutide ha avvertito nausea transitoria rispetto ai pazienti trattati con sitagliptin (20,8% e 27,1% per liraglutide vs 4,6% per sitagliptin). La riduzione di HbA<sub>1c</sub> e la superiorità rispetto a sitagliptin dopo 26 settimane di trattamento con liraglutide (1,2 mg e 1,8 mg) sono rimaste costanti dopo 52 settimane di trattamento (-1,29% e -1,51% vs -0,88%, p<0,0001). Il trasferimento dei pazienti da sitagliptin a liraglutide dopo 52 settimane di trattamento ha mostrato un'ulteriore e statisticamente significativa riduzione di HbA<sub>1c</sub> (-0,24% e -0,45%, IC 95%: da -0,41 a -0,07 e da -0,67 a -0,23) alla settimana 78, ma non è disponibile un formale gruppo di controllo. In uno studio in aperto di confronto su efficacia e sicurezza di liraglutide 1,8 mg somministrato una volta al giorno ed exenatide 10 mcg somministrato due volte al giorno in pazienti inadeguatamente controllati con terapia metformina e/o sulfanilurea (HbA<sub>1c</sub> media 8,3%), liraglutide è stato statisticamente superiore al trattamento con exenatide nella riduzione di HbA<sub>1c</sub> dopo 26 settimane (-1,12% vs -0,79%; differenza stimata di trattamento: -0,33; IC 95% -0,47 - -0,18).

In modo significativo più pazienti hanno raggiunto HbA<sub>1c</sub> sotto il 7% con liraglutide rispetto a exenatide (54,2% vs 43,4%, p=0,0015). Entrambi i trattamenti hanno portato ad una perdita media di peso di circa 3 kg. Il passaggio dei pazienti da exenatide a liraglutide dopo 26 settimane di trattamento ha portato ad un'ulteriore e statisticamente significativa riduzione di HbA<sub>1c</sub> (-0,32%, IC 95%: -0,41 - -0,24) alla settimana 40, ma non è disponibile un formale gruppo di controllo. Durante le 26 settimane, si sono verificati 12 eventi avversi seri in 235 pazienti (5,1%) trattati con liraglutide, mentre si sono verificati 6 eventi avversi seri in 232 pazienti (2,6%) trattati con exenatide. Non c'è stato nessun campione consistente di eventi rispetto alla classe di frequenza.

### 5.2 Proprietà farmacocinetiche

#### Assorbimento

L'assorbimento di liraglutide dopo l'iniezione sottocutanea è lento e la concentrazione massima si raggiunge 8-12 ore dopo la somministrazione. La concentrazione massima stimata di liraglutide è di 9,4 nmol/l per una dose singola per via sottocutanea di liraglutide da 0,6 mg. Con la dose da 1,8 mg, la concentrazione media allo steady state di liraglutide (AUC<sub>0-24</sub>) era approssimativamente di 34 nmol/l. L'esposizione a liraglutide aumentava in proporzione alla dose. Il coefficiente di variazione intra-individuale per l'AUC di liraglutide era dell'11% dopo la somministrazione di una singola dose. La biodisponibilità assoluta di liraglutide dopo la somministrazione per via sottocutanea è di circa il 55%.

#### Distribuzione

Il volume di distribuzione apparente dopo la somministrazione per via sottocutanea è di 11-17 l. Il volume di distribuzione medio dopo la somministrazione per via endovenosa di liraglutide è di 0,07 l/kg. Liraglutide si lega ampiamente alle proteine plasmatiche (>98%).

#### Biotrasformazione

Durante le 24 ore successive alla somministrazione a soggetti sani di una singola dose di liraglutide radiomarcato [<sup>3</sup>H], il componente principale nel plasma era costituito da liraglutide intatto. Sono stati individuati due metaboliti plasmatici minori (≤9% e ≤5% dell'esposizione a radioattività plasmatica totale). Liraglutide viene metabolizzato in modo simile alle proteine di grandi dimensioni senza che sia stato individuato un organo specifico come principale via di eliminazione.

#### Eliminazione

Dopo una dose di liraglutide [<sup>3</sup>H], non è stato rilevato liraglutide intatto nelle urine o nelle feci. Solo una parte minore della radioattività somministrata è stata escreta sotto forma di metaboliti correlati a liraglutide nelle urine o nelle feci (rispettivamente 6% e 5%). La radioattività è stata escreta nelle urine e nelle feci principalmente nei primi 6-8 giorni e corrispondeva rispettivamente a tre metaboliti minori. La clearance media successiva alla somministrazione per via sottocutanea di una singola dose di liraglutide è approssimativamente di 1,2 l/ora con un'emivita di eliminazione di circa 13 ore.

#### Popolazioni speciali

**Pazienti più anziani:** l'età non ha mostrato di avere effetti clinicamente rilevanti sulla farmacocinetica di liraglutide sulla base dei risultati di uno studio di farmacocinetica condotto su soggetti sani e dell'analisi dei dati di farmacocinetica di popolazione in pazienti di età compresa tra 18 e 80 anni.

**Sesso:** il sesso non ha mostrato di avere effetti clinicamente significativi sulla farmacocinetica di liraglutide sulla base dei risultati dell'analisi dei dati di farmacocinetica di popolazione in pazienti di sesso maschile e femminile e di uno studio di farmacocinetica condotto su soggetti sani.

**Origine etnica:** l'origine etnica non ha mostrato di avere effetti clinicamente rilevanti sulla farmacocinetica di liraglutide sulla base dei risultati dell'analisi dei dati di farmacocinetica di popolazione in pazienti che includevano pazienti caucasici, neri, asiatici e ispanici.

**Obesità:** l'analisi di farmacocinetica di popolazione suggerisce che l'indice di massa corporea (Body Mass Index, BMI) non ha effetto significativo sulla farmacocinetica di liraglutide. **Insufficienza epatica:** la farmacocinetica di liraglutide è stata valutata in pazienti con diversi gradi di insufficienza epatica in uno studio condotto con una dose singola. L'esposizione a liraglutide era ridotta del 13-23% nei pazienti con insufficienza epatica da lieve a moderata rispetto ai soggetti sani. L'esposizione era significativamente inferiore (44%) nei pazienti con insufficienza epatica grave (punteggio di Child Pugh >9).

**Compromissione della funzionalità renale:** l'esposizione a liraglutide era ridotta nei pazienti con compromissione della funzionalità renale rispetto a quelli con funzionalità renale normale. L'esposizione di liraglutide era ridotta rispettivamente del 33%, 14%, 27% e 28%

nei pazienti con compromissione della funzionalità renale lieve (clearance della creatinina, CrCl 50-80 ml/min), moderata (CrCl 30-50 ml/min) e grave (CrCl <30 ml/min) e nei pazienti con malattia renale all'ultimo stadio con esigenza di dialisi. Analogamente, in uno studio clinico della durata di 26 settimane, condotto su pazienti con diabete di tipo 2 e moderata insufficienza renale (CrCl 30-59 ml/min, vedere paragrafo 5.1) l'esposizione a liraglutide è stata del 26% più bassa in confronto con un diverso studio clinico condotto su pazienti con diabete di tipo 2 con normali funzioni renali o lieve compromissione della funzionalità renale.

### 5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati non-clinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di safety pharmacology, tossicità a dosi ripetute o genotossicità. Negli studi di carcinogenicità a 2 anni condotti su ratti e topi sono stati osservati tumori benigni delle cellule C tiroidee. Nei ratti non è stata rilevata una dose senza evento avverso osservabile (No Observed Adverse Effect Level, NOAEL). Questi tumori non sono stati osservati nelle scimmie trattate per 20 mesi. Tali risultati nei roditori sono causati da un meccanismo non genotossico, mediato dal recettore specifico del GLP-1, a cui i roditori sono particolarmente sensibili. La rilevanza per gli esseri umani è verosimilmente bassa ma non può essere completamente esclusa. Non si sono osservati altri tumori correlati al trattamento. Gli studi condotti su animali non hanno indicato effetti dannosi diretti relativamente alla fertilità, ma si è osservato un lieve aumento dei decessi precoci degli embrioni alle dosi più elevate. La somministrazione di Victoza® durante il periodo centrale della gravidanza ha causato una riduzione del peso della madre e della crescita del feto con effetti equivoci sulle coste nei ratti e variazioni scheletriche nei conigli. La crescita neonatale risultata ridotta nei ratti durante l'esposizione a Victoza®, persisteva nel periodo post-svezzamento nel gruppo trattato con la dose elevata. Non è noto se la riduzione della crescita neonatale sia causata dalla riduzione del consumo di latte dovuta a un effetto diretto del GLP-1 o dalla riduzione della produzione di latte materno dovuta alla diminuzione dell'apporto calorico. Dopo iniezione intra-arteriosa di liraglutide nei conigli, sono state osservate emorragie da lievi a moderate, eritema e gonfiore al sito di iniezione.

## 6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

### 6.1 Elenco degli eccipienti

Fosfato disodico diidrato. Propilenglicole. Fenolo. Acqua per preparazioni iniettabili.

### 6.2 Incompatibilità

Le sostanze aggiunte a Victoza® possono causare una degradazione di liraglutide. In assenza di studi di compatibilità, questo medicinale non deve essere miscelato con altri prodotti.

### 6.3 Periodo di validità

30 mesi. Dopo il primo utilizzo: 1 mese

### 6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare in frigorifero (2°C - 8°C). Non congelare. Conservare lontano dal comparto congelatore.

Dopo il primo utilizzo: conservare a temperatura inferiore a 30°C o conservare in frigorifero (2°C - 8°C). Non congelare. Conservare il cappuccio sulla penna per proteggere il prodotto dalla luce.

### 6.5 Natura e contenuto del contenitore

Soluzione da 3 ml in cartuccia (vetro tipo 1), con stantuffo (bromobutile) e tappo (bromobutile/poli-isoprene) in una penna multidose preimpilata monouso realizzata in poliolefina e poliacetale.

Ogni penna contiene 3 ml di soluzione, che corrispondono a 30 dosi da 0,6 mg, 15 dosi da 1,2 mg o 10 dosi da 1,8 mg.

Confezioni da 1, 2, 3, 5 o 10 penne preimpilate.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

### 6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Non utilizzare Victoza® se il prodotto non appare limpido e incolore o quasi incolore. Victoza® non deve essere usato se è stato congelato.

Victoza® può essere somministrato con aghi lunghi fino a 8 mm e sottili fino a 32G. La penna è progettata per essere utilizzata con aghi monouso NovoFine® o NovoTwist®. Gli aghi non sono inclusi.

Si deve raccomandare al paziente di eliminare l'ago dopo ogni iniezione secondo le normative locali e di conservare la penna senza ago inserito per evitare contaminazioni, infezioni e perdite. Il rispetto di tali istruzioni assicura inoltre l'accuratezza della dose.

## 7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Novo Nordisk A/S - Novo Allé - DK-2880 Bagsvaerd - Danimarca

## 8. NUMERI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/09/529/001-005

## 9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 30/06/2009

Data dell'ultimo rinnovo: 11/04/2014

## 10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

12/2014

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia Europea dei Medicinali (EMA) <http://www.ema.europa.eu/>.

Victoza® è un marchio registrato di proprietà della Novo Nordisk A/S Danimarca Classe A, prezzo al pubblico € 146,06 (iva inclusa).





# Novità 2015

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

# MEDIA

## Aggiornamento e Formazione in Diabetologia e Malattie Metaboliche



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

*è on line il  
SITO WEB*

*DEDICATO ALLA RIVISTA*



*Archivio  
Appuntamenti  
Informazioni per gli Autori  
Supplementi e Documenti ufficiali*

*TUTTO COMPLETAMENTE  
OPEN ACCESS E GRATUITO*



**ISCRIVITI ALLA e-NEWSLETTER  
PER ESSERE SEMPRE INFORMATO  
SUI FASCICOLI E SULLE NOVITÀ**

Accedi a [www.diabete-rivistamedia.it](http://www.diabete-rivistamedia.it)  
sul tuo smartphone



**PACINI  
EDITORE  
MEDICINA**

*Nuovi spazi. Stessa qualità*

[www.pacinimedica.it](http://www.pacinimedica.it)





## Oggi inizia un nuovo giorno. Un giorno più luminoso per tutti.

Il diabete porta con sé un disagio che accompagna ogni momento della giornata, come un'ombra.

Grazie all'impegno di AstraZeneca nella ricerca scientifica, oggi esistono terapie d'avanguardia in grado di migliorare la vita delle persone affette da diabete di tipo II.

**TRESIBA®**  
una volta al giorno  
**DURATA D'AZIONE  
PROLUNGATA<sup>1</sup>**

HbA<sub>1c</sub>

8.1%

HbA<sub>1c</sub> al baseline<sup>2\*</sup>

## RIDUCE L'HbA<sub>1c</sub> IN SICUREZZA

- Efficace nella riduzione dell'HbA<sub>1c</sub><sup>1</sup>
- Minor rischio di ipoglicemie notturne rispetto a insulina glargine<sup>1</sup>
- Flessibilità nell'orario di somministrazione una volta al giorno, se necessario<sup>1</sup>

7.0%

HbA<sub>1c</sub> a fine studio<sup>2\*</sup>



1. Tresiba® Riassunto delle caratteristiche del prodotto

2. Rodbard HW et al. Short Report: Treatment Comparison of insulin degludec with insulin glargine in insulin-naïve subjects with Type 2 diabetes: a 2-year randomized, treat-to-target trial. Diabet. Med. 2013; 30: 1298-1304

\*HbA<sub>1c</sub> media osservata nell'estensione a 104 settimane di trattamento in uno studio treat-to-target su pazienti di tipo 2 insulino-naïve in trattamento Basal Oral Therapy

Novo Nordisk® e Tresiba® sono marchi registrati di proprietà della Novo Nordisk A/S Danimarca

RCP in allegato - A.I.C. n. 042658029/E - Classe di rimborsabilità: A

Prezzo al pubblico (IVA inclusa): € 151,88

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio aggiuntivo. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.



**TRESIBA®**  
insulin degludec [rDNA origin] injection