



SIMG
SOCIETÀ ITALIANA DI
MEDICINA GENERALE
E DELLE CURE PRIMARIE

Volume **sedici** Numero **tre** Duemila **sedici**



Aggiornamento e Formazione in Diabetologia e Malattie Metaboliche



www.diabete-rivistamedia.it

www.diabete-rivistamedia.it



Seguici su www.facebook.com/pacini medicina

Direttori Scientifici

Antonio Ceriello, Gerardo Medea

Comitato di Redazione

Umberto Alecci, Maurizio di Mauro,
Marco Passamonti, Gaudenzio Stagno

Presidente AMD

Nicoletta Musacchio

Presidente SIMG

Claudio Cricelli

Direttore Responsabile

Patrizia Alma Pacini

Edizione

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

Marketing Dept Pacini Editore Medicina

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

Fabio Poponcini
Sales Manager • Tel. 050 3130218 • fpoponcini@pacini editore.it

Alessandra Crosato
Junior Sales Manager • Tel. 050 31 30 239 • acrosato@pacini editore.it

Manuela Mori
Advertising Manager • Tel. 050 3130217 • mmori@pacini editore.it

Redazione

Lucia Castelli
Tel. 050 3130224 • lcastelli@pacini editore.it

Grafica e impaginazione

Massimo Arcidiacono
Tel. 050 31 30 231 • marcidiacono@pacini editore.it

Stampa

Industrie Grafiche Pacini • Pisa

© Copyright by Pacini Editore Srl • Pisa



Finito di stampare presso le Industrie Grafiche della Pacini Editore Srl - Ottobre 2016.
Rivista stampata su carta TCF (Total Chlorine Free) e verniciata idro.
Registrazione presso il Tribunale di Pisa n. 15 del 31-7-2001.
Periodico trimestrale. L'editore resta a disposizione degli aventi diritto con i quali non è stato possibile comunicare e per le eventuali omissioni.
Le fotocopie per uso personale del lettore possono essere effettuate nei limiti del 15% di ciascun fascicolo di periodico dietro pagamento alla SIAE del compenso previsto dall'art. 68, commi 4 e 5, della legge 22 aprile 1941 n. 633. Le riproduzioni effettuate per finalità di carattere professionale, economico o commerciale o comunque per uso diverso da quello personale possono essere effettuate a seguito di specifica autorizzazione rilasciata da AIDRO, Corso di Porta Romana n. 108, Milano 20122, segreteria@aidro.org, <http://www.aidro.org>. I dati relativi agli abbonati sono trattati nel rispetto delle disposizioni contenute nel D.Lgs. del 30 giugno 2003 n. 196 a mezzo di elaboratori elettronici ad opera di soggetti appositamente incaricati. I dati sono utilizzati dall'editore per la spedizione della presente pubblicazione. Ai sensi dell'articolo 7 del D.Lgs. 196/2003, in qualsiasi momento è possibile consultare, modificare o cancellare i dati o opporsi al loro utilizzo scrivendo al Titolare del Trattamento: Pacini Editore Srl - Via A. Gherardesca 1 - 56121 Pisa.

EDITORIALE

Combattere l'obesità: se ognuno facesse la sua "piccola" parte
G. Medea 97

SEZIONE DI FORMAZIONE PER L'AUTOVALUTAZIONE aggiornamento

Obesità: nuove prospettive farmacologiche
P. Sbraccia..... 99

pratica professionale

Il controllo glicemico e pressorio nel diabete mellito tipo 2 con insufficienza renale cronica stadio 3-4: quali indicazioni?
F. Viazzi, P. Piscitelli, B. Bonino, A. Rausedo, A. Palena, F. Cappadona, R. Viti, R. Pontremoli, S. De Cosmo..... 107

governo clinico

Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale per la prevenzione del diabete mellito tipo 2
T. Iraci..... **video** 116

CASO CLINICO

Bellezza angelica, obesità, diabete e guarigioni miracolose
C. Artale..... 124

REPORT CONGRESSI E CONVEGNI

Corso Formazione Bocconi
R. Candido..... 127

PAGINA PAZIENTE

Attività fisica e obesità
M. di Mauro..... **video** 129

TUTTO DIABETE

casì clinici

Un caso che sembrava irreversibile ...
P. Del Sindaco..... 132

Contro l'inerzia terapeutica.
Un caso di efficacia (persistente) di dapagliflozin
M. Rondinelli..... 134

Aggiunta in terapia di exenatide r.p. in un caso di diabete tipo 2 con obesità grave e in trattamento con metformina 3 g/die con scarsi risultati
P. Alfidi..... 135

SEZIONE DI AUTOVALUTAZIONE

Risposte ai precedenti questionari, 2016, vol. 16, n. 2..... 136

EDUCAZIONE TERAPEUTICA STRUTTURATA CENTRATA SULLA PERSONA PER LA SFIDA DI UNA CURA MODERNA



Il Piano Nazionale del Diabete dà all'Educazione Terapeutica, nominata per ben 54 volte, un ruolo centrale nella "... sfida di una cura moderna basata sulla gestione di un percorso integrato che preveda la centralità della persona con diabete, il lavoro interdisciplinare, la comunicazione, il miglioramento continuo ...".

L'Educazione Terapeutica è tra le aree prioritarie per il miglioramento dell'assistenza diabetologica e la formazione di personale con competenze non solo di tipo scientifico, ma anche comunicativo, di pedagogia clinica e di approccio di squadra rappresenta un elemento fondamentale.

Il Manuale **Obesità e Diabete: scacco matto in 10 mosse** è rivolto a operatori del team diabetologico che intendano intraprendere un percorso di Educazione Terapeutica Strutturata nutrizionale con l'obiettivo di ritardare l'insorgenza del diabete in persone sovrappeso, obese o con ridotta tolleranza ai glucidi e nelle persone con diabete, per ridurre i rischi associati a obesità, dislipidemia, ipertensione attraverso l'acquisizione di nuove competenze che favoriscano modifiche salutari dello stile di vita. Non si limita a esaltare la parte cognitiva ma apre le porte agli aspetti emozionali e operativi che rendono significativa l'esperienza dell'apprendimento.

Al concetto scientifico di ingestione-assunzione degli alimenti si affianca il significato più ampio di cibo come espressione e manifestazione della persona, e del suo essere sociale.

Il manuale, composto di 10 moduli, definisce un percorso educativo che coinvolge i partecipanti a 360 gradi attraverso un apprendimento

completo in cui l'azione è agita direttamente e non solo raccontata e al passaggio di conoscenze si accompagna un cambiamento emotivo, sostenibile dello stile di vita.

I singoli moduli, sebbene creati per essere utilizzati in successione, possono vivere di vita autonoma, se necessario.

In ogni modulo sono previste sessioni emozionali, del sapere e del fare.

Nelle sessioni emozionali si lavora sul binomio cibo /emozioni. Il cibo è spesso utilizzato in modi che non sono solo nutritivi e acquisisce specifiche e differenti funzioni, talvolta inconsapevolmente.

Il percorso cercherà di unire mente e cuore, di riconoscere quando un alimento è un nutrimento per il corpo e non un surrogato delle proprie emozioni.

Le Sessioni del Sapere segnano il momento del passaggio delle informazioni scientifiche, dove il sapere scientifico si confronta con il sapere dei partecipanti, si sfatano miti, si passano informazioni importanti con attenzione a mantenere sempre un linguaggio semplice. Nel manuale ci sono gli spunti essenziali delle conoscenze da passare e una sitografia che permette continui aggiornamenti su siti di società scientifiche o istituti di ricerca di rilevanza nazionale e internazionale.

Le Sessione del Fare sono momenti, in cui il partecipante fissa le informazioni ricevute attraverso attività pratiche. Si utilizzano strumenti diversi che coinvolgono in modo discreto e al tempo stesso profondo, nel rispetto delle diversità sociali, economiche e culturali dei partecipanti. Ognuno sarà in grado, nonostante diversa età, sesso e competenze, di dare un contributo personale. Passare attraverso l'esperienza fa sentire competenti.

Al termine di ogni incontro viene fornito materiale che ricorda i passaggi più importanti in termini di acquisizione di informazioni e abilità per il partecipante.

Si ritiene che l'elemento vincente del manuale sia la multidisciplinarietà: diversi operatori ognuno con la propria specificità ma uniti da linguaggi comuni e obiettivi condivisi, navigheranno (traghetteranno) i partecipanti in un percorso competente, strutturato e coinvolgente ... un percorso consapevole di Salute!

Un sincero e dovuto ringraziamento a Sigma Tau (Gruppo Alfa Sigma) per il sostegno economico non condizionato e per il supporto tecnico-grafico senza i quali non saremmo giunti alla realizzazione di questo Manuale che avvicina malati diabetici e operatori sanitari di settore.

ARGOMENTI TRATTATI NEI SINGOLI MODULI

- 1) **Attenzione agli alimenti ipercalorici**
- 2) **Il ritmo alimentare**
- 3) **I grassi ... si inizia dai condimenti**
- 4) **Tra grassi invisibili e proteine a elevato valore biologico**
- 5) **Frutta e verdura**
- 6) **Gli zuccheri**
- 7) **La piramide**
- 8) **Il sale**
- 9) **L'attività fisica**
- 10) **I numeri magici**

Combattere l'Obesità: se ognuno facesse la sua “piccola” parte ...

Gerardo Medea

Area Metabolica SIMG, Brescia

Parole chiave

Sovrappeso
Obesità

Sovrappeso e obesità rappresentano un problema molto diffuso e purtroppo in continua crescita, che ha un notevole impatto sociale ed economico per la salute pubblica, con ripercussioni sull'attività quotidiana del singolo individuo e conseguenze anche drammatiche per la sua salute.

Senza dubbio il sovrappeso\obesità rappresenta l'area di maggiore insuccesso e frustrazione professionale per il medico di medicina generale poiché spesso coloro che richiedono soluzioni alla loro condizione di sovrappeso, se pur fortemente motivati, desiderano risultati immediati, visibili e magari sono alla ricerca di farmaci in grado da soli, e con modeste modifiche comportamentali, di portare al dimagrimento. Ma è noto che nessuna prescrizione medica, nessun prodotto dalle promesse anche elevate, può portare a significativi risultati senza la motivazione, la fiducia e l'impegno personale del paziente.

È noto anche che l'obesità è un problema multidimensionale, poiché è fortemente condizionato anche da determinanti sociali, politici ed economici. Basti pensare a quanto le barriere urbanistiche (spazi verdi limitati, traffico, parcheggi, piste ciclabili, ecc.) possano ostacolare (o favorire) lo sviluppo di stili di vita sani e quanto la politica possa in ciò avere un ruolo chiave anche attraverso la progettazione urbanistica. Senza contare ai condizionamenti (spesso purtroppo negativi) sullo stile alimentare da parte delle aziende alimentari attraverso la pubblicità, le manipolazioni sull'etichettatura dei cibi e il confezionamento degli stessi.

Le conseguenze sono sotto gli occhi di tutti.

Anche nel nostro Paese insieme all'obesità sta aumentando l'incidenza e la prevalenza di diabete mellito tipo 2 perfino nella popolazione infantile. Le famiglie italiane (e quindi anche i nostri figli) si stanno allontanando sempre di più da quel paradigma di “dieta mediterranea”, che era riconosciuta da tutti come protettiva nei confronti delle complicanze metaboliche.

L'indagine effettuata nell'ambito del “Progetto Nazionale OKKIO alla salute” nel 2008 sui bambini di 9 anni (3^a classe primaria) ha evidenziato che l'11% dei bambini intervistati non fa, abitualmente, colazione e il 28% la fa in maniera, comunque, inadeguata. Anche la ripartizione dei pasti durante la giornata appare incongrua e nell'82% dei bambini lo spuntino a scuola di metà mattinata risultava troppo abbondante prevalendo merendine confezionate iperlipidiche oltre che ipercaloriche. In Italia inoltre non si fa più molto esercizio fisico e, in particolare, il 25% dei bambini intervistati ha ammesso di non svolgere alcun tipo di attività fisica.

La situazione descritta è certamente frutto di errati stili di vita familiari: una delle evidenze più sconcertanti che sono state messe in risalto dal progetto è stata proprio la apparente inconsapevolezza del problema obesità e sovrappeso da parte dei genitori. Per gli adolescenti si aggiun-

Indirizzo per la corrispondenza

GERARDO MEDEA
medea.gerardo@alice.it

ge, inoltre, l'abitudine di consumare spesso cibo da strada di bassa qualità e sbilanciato dal punto di vista sia energetico che nutritivo con effetti disastrosi dal punto di metabolico, anche perché, a causa di una scarsa e/o sbagliata informazione sulla sana alimentazione, la scelta dei luoghi in cui consumarli è inconsapevole ed errata.

Questa stessa inconsapevolezza porta, infine, a scelte nutrizionali errate anche nell'età adulta. In questa fase della vita si aggiungono pure le conseguenze negative della disinformazione\manipolazione nutrizionale proveniente dai mass-media (internet soprattutto, ma anche la pubblicità) e\o del passaparola dei social-network.

Di fronte a un problema multidimensionale, altrettanto lo sono le possibili soluzioni. Difatti, i soli interventi mirati a cambiamenti individuali non producono effetti duraturi nel campo della promozione di stili di vita salutari se non sono accompagnati da tutta una serie di modifiche ambientali, strutturali e socio-culturali che consentano il mantenimento dei comportamenti appena acquisiti.

Come "cittadini" il nostro compito è dunque quello di sensibilizzare e ben orientare gli amministratori locali e la politica nazionale verso scelte e strategie mirate al sostegno e alla promozione di stili di vita sani, anche attraverso incentivi per che acquista attrezzature sportive o si iscrive in palestra.

Le persone sono incoraggiate all'uso del territorio a piedi quando esso è di tipo "misto" (localizzazione di negozi, scuole, luoghi di lavoro e altre destinazioni nei pressi delle abitazioni).

Uno studio ha dimostrato che, quando i quartieri sono divisi in quattro quartili basati su questo approccio, ogni quartile di aumento misto di utilizzo del suolo che facilita la vita attiva, è stato associato con una riduzione del 12,2% il rischio di obesità. Ogni ulteriore chilometro camminato al giorno è stato associato con un ulteriore 4,8% di riduzione.

È necessario anche stimolare l'approvazione di leggi che regolino il contenuto di sale, grassi e zuccheri negli alimenti o la vendita di alcolici o la distribuzione di fast food sul territorio. Come "consumatori" dovremmo essere tutti coalizzati e premiare, sia economicamente sia col passaparola, quei soggetti (coinvolti nella catena di produzione-distribuzione-vendita del

cibo) che più dimostrano di essere trasparenti e attenti circa la salute dei loro "clienti".

Come "Medici", nonostante le difficoltà e i risultati frustranti, dobbiamo continuare gli interventi di educazione sanitaria affinché i cittadini sappiano non solo "come" modificare positivamente il proprio stile di vita, ma soprattutto "perché" ciò deve accadere. Attraverso la consapevolezza otterremo certamente una maggiore motivazione, la fiducia e l'impegno personale del paziente.

I nostri sforzi maggiori si devono concentrare proprio sui soggetti più giovani, magari ancora normopeso e attivi fisicamente, poiché è noto che è più facile rimanere in una condizione di normalità piuttosto che modificarne una già patologica.

È dunque importante attuare interventi di educazione alla corretta alimentazione negli adolescenti per renderli "oggi" istruiti e consapevoli circa la corretta scelta dei nutrienti, e "domani" come genitori capaci di far mangiare in modo sano i propri figli.

Per formazione, vocazione e mission tale intervento educativo può e deve essere svolto dalla medicina di famiglia, uno dei compiti (la prevenzione primaria) da tutti ritenuto specifico e prioritario della nostra professione. Agli specialisti resta (l'ingrato) compito di gestire e curare i soggetti già obesi, il cui trattamento richiede spesso interventi complessi e multi-professionali.

Una politica attenta e lungimirante, conoscendo gli altissimi costi determinati dalle principali malattie croniche e dalle loro complicanze (moltissime delle quali causate proprio dagli stili di vita errati) assegnerebbe adeguate risorse affinché le cure primarie si possano attrezzare e organizzare per attuare interventi mirati (i giovani, i sani, i soggetti più a rischio ...) e strutturati di educazione sanitaria... visto che, tanto per citare solo un esempio, siamo fanalino di coda in Europa insieme alla Grecia, per numero di infermieri operanti negli studi di Medicina Generale. Un finanziamento al comparto non sulla fiducia, ma sulla base di risultati esibiti e certificati.

Spendere (forse) un po' più oggi per risparmiare (molto di più) domani.

Ma questa è tutta un'altra storia ... oppure semplicemente ... è un'altra Nazione ...

Obesità: Nuove Prospettive Farmacologiche

Paolo Sbraccia

*Dipartimento di Medicina dei Sistemi,
Università di Roma "Tor Vergata",
UOC di Medicina Interna e Centro di Eccellenza
per la Cura dell'Obesità, Policlinico Tor Vergata*

Parole chiave

Obesità
Liraglutide
Diabete

Riassunto

L'obesità è una malattia cronica e come tale è necessario trattarla. Una migliore conoscenza dei meccanismi del controllo dell'appetito e del consumo energetico ha portato allo sviluppo di nuove molecole, e oggi le prospettive di sviluppo di farmaci innovativi per la terapia dell'obesità sono decisamente aumentate. Da poco è disponibile nel nostro paese uno di questi farmaci (liraglutide 3 mg), e certamente nei prossimi anni aumenterà la scelta di farmaci efficaci e sicuri, consentendo di trattare l'obesità come si fa per il diabete e l'ipertensione, con il vantaggio che così facendo si prevengono le molte complicanze tra le quali, appunto, le due citate.

Introduzione

È possibile ricorrere alla terapia farmacologica quando l'intervento sugli stili di vita è risultato inefficace, cosa che purtroppo si verifica molto di frequente.

La terapia farmacologica è indicata solo in soggetti con indice di massa corporea (*body mass index*, BMI) ≥ 30 kg/m² o in soggetti con BMI ≥ 27 in presenza di altre comorbidità (ipertensione arteriosa, diabete tipo 2, dislipidemia o apnea ostruttiva) ^{1,2}.

La storia dei composti antiobesità è ricca di insuccessi. Probabilmente il più famoso è legato alla combinazione "fen-phen", associazione di un analogo amfetaminico, la fenfluramina, che influiva efficacemente sul senso di sazietà aumentando la trasmissione neuronale serotoninergica, associato a fentermina. L'utilizzo della combinazione non venne mai approvato negli Stati Uniti, ma il suo impiego si diffuse rapidamente. La combinazione era estremamente efficace, ma purtroppo causava ipertensione polmonare e patologie valvolari cardiache ³, che ne determinarono il ritiro dal commercio nel 2004. Furono riscontrati problemi anche con altri analoghi delle amfetamine e simpatico mimetici: aminorex si associava a tossicità miocardica, morte improvvisa e ipertensione polmonare anche fatale; fenilpropanolamina a emorragie cerebrali e ictus; efedrina ad attacchi cardiaci, ipertensione, palpitazione, ictus e morte improvvisa ⁴.

Più recentemente, nel gennaio del 2010 l'Agenzia Europea dei Medicinali (EMA) ha raccomandato la sospensione dell'immissione in commercio dei medicinali a base di sibutramina, un potente inibitore della ricaptazione di serotonina e noradrenalina, che favoriva il senso di sazietà. La sospensione si è resa necessaria a causa degli effetti collaterali cardiovascolari, emersi durante lo studio *Sibutramine Cardiovascular Outcomes* (SCOUT) ³. Altro esempio recente è rappresentato da rimonabant, un antagonista dei recettori dei cannabinoidi di tipo 1 (CB1), localizzati sia nel sistema nervoso centrale che negli adipociti e coinvolti nella stimolazio-

Indirizzo per la corrispondenza

PAOLO SBRACCIA
sbraccia@med.uniroma2.it

ne dell'appetito. L'aumentato tasso di gravi disturbi psichiatrici (tendenza suicida ed epilessia) emersi durante gli studi successivi alla registrazione, così come l'efficacia limitata riscontrata nella normale pratica clinica, ne hanno determinato il ritiro dal commercio nel 2008³.

I farmaci a oggi disponibili e approvati dall'EMA e/o dalla FDA sono elencati nella Tabella I.

Farmaci disponibili (approvati dall'EMA)

Orlistat

Fino a pochi mesi fa vi era solo un farmaco approvato dall'EMA per il trattamento cronico dell'obesità: l'orlistat. Si tratta di un inibitore specifico e ad azione prolungata delle lipasi gastrointestinali. Esplica la sua azione mediante un legame con il sito attivo della serina delle lipasi gastriche e pancreatiche nello stomaco e nell'intestino tenue. Gli enzimi, così inattivati, non sono più in grado di idrolizzare ad acidi grassi liberi assorbibili e monogliceridi i grassi assunti con la dieta sotto forma di trigliceridi. Il risultato è una riduzione dell'assorbimento di circa il 30% dei grassi alimentari da parte del tratto digerente, con conseguente aumento della loro escrezione fecale.

I dati del trial XENDOS (*XENical in the Prevention of Diabetes in Obese Subjects*) condotto su soggetti obesi trattati con orlistat per 4 anni hanno dimostrato una perdita di peso di 2,7 kg (circa il 2,4% rispetto al peso basale) in confronto al placebo e una riduzione del 37,3% dell'incidenza di diabete³.

Orlistat riduce anche l'assorbimento delle vitamine liposolubili di cui è raccomandato, pertanto, il supplemento. Il farmaco è generalmente ben tollerato e gli effetti collaterali più frequenti sono stati riscontrati a livello gastrointestinale.

Oltre alla formulazione da 120 mg, orlistat è presente sul mercato anche come farmaco senza obbligo di ricetta medica (OTC) al dosaggio di 60 mg. Il trattamento con orlistat deve essere interrotto dopo 12 settimane nel caso in cui non sia stata ottenuta una perdita di peso pari al 5% del peso corporeo rispetto al basale.

Liraglutide

Liraglutide, farmaco già utilizzato in seconda linea per il trattamento del diabete tipo 2, è stato recentemente approvato, al dosaggio di 3 mg, anche per il trattamento dei soggetti obesi o in sovrappeso che abbiano anche ulteriori comorbidità correlate al peso, quali disglucemia (prediabete o diabete mellito tipo 2), ipertensione arteriosa, dislipidemia o apnea ostruttiva nel sonno.

Liraglutide è un analogo del *glucagon-like peptide-1* (GLP-1) umano, con un grado di omologia di sequenza di aminoacidi molto elevato (97%) rispetto al GLP-1 endogeno, capace pertanto di legarsi al suo recettore, attivandolo. Le modifiche inse-

rite rispetto all'ormone nativo (sostituzione dell'aminoacido arginina al posto della lisina in posizione 34, e legame di un acido grasso a 16 carboni legato a una molecola di acido glutammico in posizione 26) ne conferiscono una durata d'azione prolungata che permette la monosomministrazione giornaliera.

Il GLP-1 è un ormone endogeno incretinico, secreto sia a livello dell'intestino che delle aree cerebrali in risposta all'assunzione di cibo. La sua azione ipoglicemizzante si esplica mediante la stimolazione della secrezione insulinica e l'inibizione della secrezione di glucagone in maniera glucosiodipendente. Inoltre, liraglutide ritarda lo svuotamento gastrico e aumenta la sensazione di sazietà.

Sebbene il ritardato svuotamento gastrico possa contribuire alla sua efficacia nel ridurre il peso corporeo nelle fasi iniziali del trattamento, esso tende a scomparire nelle prime settimane di trattamento per un fenomeno di tachifilassi che caratterizza tutti gli agonisti del GLP-1 a lunga durata d'azione come liraglutide. Liraglutide induce perdita di peso mediante un'azione a livello ipotalamico, aumentando i segnali della sazietà e riducendo allo stesso tempo i segnali che stimolano l'appetito. Ciò si esplica mediante la stimolazione dei neuroni POMC (pro-opiomelanocortina) nei nuclei arcuati dell'ipotalamo che esprimono il recettore del GLP-1 e che inibiscono fortemente l'appetito, e attraverso una riduzione, mediata verosimilmente dai neuroni GABAergici, dell'attività dei neuroni NPY (neuropeptide Y) che invece sono in grado di aumentare la produzione delle oressine, potenti promotori dell'appetito⁵.

L'efficacia e la sicurezza di liraglutide per la gestione del peso corporeo, in combinazione con un ridotto apporto calorico e un aumento dell'attività fisica, sono state valutate in 4 studi clinici randomizzati, in doppio cieco, controllati con placebo, multicentrici, internazionali, che fanno parte del Programma *Satiety and Clinical Adiposity - Liraglutide Evidence in Nondiabetic and Diabetic Individuals* (SCALE): SCALE *Obesity and Prediabetes*⁶, SCALE *Diabetes*⁷, SCALE *Maintenance*⁸, SCALE *Sleep Apnoea*⁹. Il programma SCALE ha coinvolto più di 5.000 persone sovrappeso (BMI ≥ 27 kg/m²) con comorbidità quali ipertensione, dislipidemia, sindrome ostruttiva delle apnee notturne o diabete tipo 2, oppure con obesità (BMI ≥ 30 kg/m²) con o senza comorbidità. Nel programma di sviluppo clinico SCALE, liraglutide 3 mg ha indotto una perdita media del peso pari all'8% in circa un anno (56 settimane) in associazione a una dieta ipocalorica (-500 kcal/die) ed esercizio fisico, rispetto a un valore del 2,6% ottenuto nel gruppo di controllo con sola dieta ed esercizio fisico. Il mantenimento del calo ponderale è stato duraturo. Oltre l'80% del campione di persone che ha assunto il farmaco, rispetto al 48,9% di chi era trattato con un placebo, ha conservato la riduzione del 5% del peso originale dopo 56 settimane, e il 50% del campione trattato rispetto al 21,8% del placebo ha perso, nello stesso lasso di tempo, un ulteriore 5% del proprio peso.

I principali risultati degli studi sono mostrati nella Tabella I.

Oltre alla riduzione del peso corporeo, liraglutide 3 mg ha deter-

Tabella I. Trattamenti farmacologici per la cura dell'obesità.

| Principio attivo | Data di autorizzazione EMA | Meccanismo d'azione | Effetto | Indicazione | Dosaggio | Status |
|-----------------------|----------------------------|---|---|---|--|--|
| Orlistat | 29/07/1998 23/07/2007 | Inibitore selettivo della lipasi pancreaticata | Riduce l'assorbimento dei grassi alimentari da parte del tratto digerente, con conseguente aumento della loro escrezione fecale | Indicato in associazione a una dieta moderatamente ipocalorica per il trattamento di pazienti obesi con BMI ≥ 30 kg/m ² , o di pazienti in sovrappeso (BMI ≥ 28 kg/m ²) con fattori di rischio associati Farmaco OTC: indicato per la perdita di peso in adulti sovrappeso (BMI ≥ 28 kg/m ²) | 120 mg 3/die OTC: 60 mg 3/die | Approvato da EMA e FDA (anche come OTC) Disponibile in Italia |
| Liraglutide | 23/03/2015 | Agonista del recettore del GLP-1 | Diminuisce contemporaneamente le sensazioni di fame e di desiderio di consumo di cibo | Indicato in aggiunta a una dieta ipocalorica e a un aumento dell'attività fisica per la gestione del peso corporeo in pazienti adulti con BMI iniziale <ul style="list-style-type: none"> • ≥ 30 kg/m², o • da ≥ 27 a < 30 kg/m² in presenza di almeno una comorbidità correlata al peso quali disglucemia (prediabete o diabete mellito tipo 2), ipertensione, dislipidemia o apnea ostruttiva nel sonno | 3 mg/die | Approvato da EMA e FDA Disponibile in Italia |
| Naltrexone/bupropione | 26/03/2015 | Naltrexone: antagonista dei recettori μ -oppiacei Bupropione: debole inibitore della dopamina neuronale e della ricaptazione della norepinefrina | Riduce l'appetito e aumenta il dispendio energetico | Indicato, in aggiunta a una dieta ipocalorica e a un'augmentata attività fisica, per la gestione del peso in pazienti adulti con BMI iniziale <ul style="list-style-type: none"> • ≥ 30 kg/m² o • da ≥ 27 a 30 kg/m² in presenza di una o più comorbidità correlate al peso (ad es. diabete tipo 2, dislipidemia o ipertensione controllata) | 32/360 mg/die (dose massima) | Approvato da EMA e FDA |
| Lorcaserina | | Agonista selettivo del recettore 5-HT _{2C} | Aumenta il senso di sazietà | Indicato nel trattamento dell'obesità degli adulti con BMI ≥ 30 kg/m ² o negli adulti con BMI ≥ 27 kg/m ² che hanno almeno un fattore di rischio (ipertensione, diabete tipo 2, ipercolesterolemia) | 10 mg 2/die | Approvato da FDA (autorizzazione rifiutata da EMA 03/05/2013) |
| Fentermina/topiramato | - | Fentermina: simpaticomimetico Topiramato: debole inibitore dell'anidrasi carbonica e attivatore dei recettori del GABA | Sopprime l'appetito e aumenta il consumo energetico | Indicato negli adulti obesi con BMI ≥ 30 kg/m ² o in sovrappeso con BMI ≥ 27 kg/m ² che presentano almeno una patologia correlata all'eccesso di peso, come ipertensione, diabete tipo 2 o ipercolesterolemia (dislipidemia) | 3,75/23 mg/die per 2 settimane, da aumentare fino a un massimo di 15/92 mg/die | Approvato da FDA (autorizzazione rifiutata da EMA) |

minato un miglioramento anche dei parametri glicemici. Nello studio SCALE *Obesity and Prediabetes* liraglutide 3 mg si è dimostrato in grado di ridurre la prevalenza di soggetti con prediabete e di ridurre il tasso di insorgenza del diabete tipo 2⁶. Inoltre, in tutti gli studi del programma SCALE sono emersi ul-

teriori benefici cardiometabolici attribuibili all'assunzione di liraglutide, che includono la riduzione della pressione arteriosa, il miglioramento del profilo lipidico e dei marker di rischio cardiovascolare e la diminuzione della necessità di farmaci antiipertensivi e ipolipemizzanti. Nel programma di sviluppo clinico

sono stati altresì valutati i *patient reported outcomes* (ovvero gli esiti riportati dai pazienti) per descrivere lo stato di salute del paziente attraverso la sua stessa percezione della propria condizione di salute. I soggetti trattati con liraglutide 3 mg hanno riportato un miglioramento in particolar modo dello stato di salute generale e della funzionalità fisica, stimati con diversi questionari [*Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaire* (DTSQ), *Impact Of Weight On Quality Of Life-Lite* (IWQoL-Lite), *Short Form-36 Health Survey* (SF-36), *Treatment Related Impact Measure* (TRIM Weight), *Epworth Sleepiness Scale* (ESS), *Functional Outcomes of Sleep Questionnaire* (FOSQ)], rispetto al placebo. Il farmaco è generalmente ben tollerato. Gli eventi avversi più frequentemente riscontrati sono di tipo gastrointestinale: nausea, vomito, diarrea e stipsi.

Si è osservato un aumento medio della frequenza cardiaca di 2-3 battiti al minuto. La variazione della frequenza cardiaca era reversibile con l'interruzione del trattamento. Tale lieve aumento della frequenza cardiaca è verosimilmente legato all'espressione del recettore di GLP-1 a livello del nodo seno-atriale e non a un effetto di stimolo sul tono simpatico-adrenergico.

Da poco sono stati pubblicati i risultati del trial, denominato LEADER (*Liraglutide Effect and Action in Diabetes: Evaluation of Cardiovascular Outcome Results*), di outcome cardiovascolare (CV) della liraglutide (ad una dose massima di 1,8 mg) in 9340 pazienti diabetici ad elevato rischio cardiovascolare¹⁰. I pazienti nel braccio di trattamento con liraglutide hanno mostrato una riduzione statisticamente significativa dell'insieme degli eventi che costituivano l'obiettivo primario (morti per cause CV, infarto e ictus non fatali) del 13%, una riduzione della mortalità CV del 22% e una riduzione della mortalità per tutte le cause del 15%. Da notare che non si è osservata alcuna differenza statisticamente significativa negli eventi avversi tra braccio in trattamento attivo e placebo. Questi dati non solo rassicurano sulla sicurezza CV di liraglutide ma indicano che la molecola è dotata verosimilmente di effetti antiaterogeni in grado di esercitare una protezione dagli eventi CV.

La dose iniziale di liraglutide è di 0,6 mg al giorno. Successivamente la dose deve essere aumentata fino a 3 mg al giorno con incrementi di 0,6 mg a intervalli di una settimana.

Naltrexone/bupropione

L'associazione naltrexone/bupropione è stata recentemente approvata dall'EMA ma non è ancora in commercio in Italia. I singoli principi attivi erano già disponibili per altre indicazioni: bupropione è indicato per il trattamento della depressione e della dipendenza da nicotina e naltrexone per il trattamento delle dipendenze da oppiacei e alcool.

L'esatto meccanismo d'azione dell'associazione non è completamente noto. L'effetto sulla perdita di peso corporeo si basa sull'azione combinata dei due principi attivi a livello del nucleo arcuato dell'ipotalamo e del sistema di gratificazione do-

paminergico mesolimbico. In particolare, bupropione, un debole inibitore della dopamina neuronale e della ricaptazione della noradrenalina, stimola i neuroni ipotalamici produttori di pro-opiomelanocortina (POMC) a rilasciare l'ormone che stimola l'alfa-melanocita (α -MSH), che si lega e stimola il recettore melanocortinico-4 (MC4-R). Naltrexone è un'agonista dei recettori m-oppiacei e agisce bloccando il feed-back negativo che si instaura quando la β -endorfina, rilasciata dai neuroni POMC simultaneamente al rilascio di α -MSH, blocca gli effetti mediati dai recettori μ -oppiacei. Il legame delle β -endorfine ai recettori μ -oppiacei sui neuroni POMC porta infatti a una diminuzione del rilascio di α -MSH (feed-back negativo)³. Naltrexone amplifica pertanto gli effetti di bupropione determinando un incremento del dispendio energetico e riducendo l'appetito.

L'efficacia della combinazione naltrexone/bupropione sulla perdita di peso è stata valutata in 4 studi clinici della durata di 56 settimane: *Contrave Obesity Research I* (COR-I)¹¹, COR-II¹², *COR-Behavior Modification* (COR-BMOD)¹³ e *COR-Diabetes* (COR-D)¹⁴. Nei soggetti non diabetici la perdita di peso determinata dal farmaco, sottratta del valore riscontrato nel gruppo placebo, andava dal 4,2% nel COR-BMOD al 4,8% del COR-I; nei soggetti diabetici l'efficacia era lievemente inferiore, pari al 3,2%, ma in aggiunta si era ottenuto anche un beneficio in termini di controllo metabolico [emoglobina glicata (HbA_{1c}) -0,6% nel gruppo trattato con naltrexone/bupropione vs 0,1% nel gruppo trattato con placebo; $p < 0,001$].

Il tasso di abbandono dello studio era tuttavia molto alto in tutti i trial. Gli effetti collaterali maggiormente riscontrati sono stati: nausea, stitichezza, cefalea, vomito e vertigini.

La sicurezza e la tollerabilità di naltrexone/bupropione deve essere tuttavia valutata a intervalli regolari, soprattutto per il rischio di comportamenti suicidari o sintomi neuropsichiatrici riscontrati nei pazienti in trattamento con bupropione per la dipendenza da nicotina. Per quanto riguarda la sicurezza cardiovascolare, era stato avviato lo studio LIGHT (*Cardiovascular Outcomes Study of Naltrexone SR/Bupropion SR in Overweight and Obese Subjects With Cardiovascular Risk Factors* - NCT01601704) che a causa di una precoce interruzione effettuata sulla scorta della diffusione del 25% dei dati ad interim che mostravano una riduzione significativa di eventi nel braccio in trattamento con naltrexone/bupropione, non è stato poi in grado di dimostrare una riduzione di eventi rispetto al placebo¹⁵.

Farmaci per il trattamento dell'obesità approvati solo dalla FDA

Trattamento a lungo termine

Lorcaserina

Lorcaserina è un agonista selettivo del recettore serotoninergico 5HT_{2c}, approvato dalla FDA nel 2012. L'approvazione segue, dopo 15 anni, l'uscita dal mercato di farmaci agonisti non spe-

cifici del recettore della serotonina, quali fenfluramina e dexfenfluramina, che erano stati associati a un incremento del rischio di valvulopatie, correlato all'attivazione del recettore 5HT_{2b} sulle cellule interstiziali cardiache³. In Europa, l'Azienda produttrice ha ritirato la richiesta di approvazione.

Lorcaserina ha una elevata affinità per il recettore 5HT_{2c} che è espresso prevalentemente a livello del sistema nervoso centrale e si ritiene sia responsabile della diminuzione dell'assunzione di cibo mediante l'attivazione dei neuroni POMC³.

I 3 studi su lorcaserina condotti verso placebo non hanno evidenziato un aumentato rischio di valvulopatia o di altri eventi cardiovascolari³. Questi studi hanno evidenziato una efficacia di lorcaserina nella perdita di peso rispetto al placebo del 3,0-3,8%. Una recente metanalisi ha evidenziato una riduzione media del peso corporeo rispetto al placebo di 3,2 kg dopo un anno di trattamento³.

Gli eventi avversi maggiormente riscontrati con l'utilizzo di lorcaserina includono rinofaringite, vertigini e infezioni del tratto respiratorio. Cautela dovrebbe essere usata nei soggetti con scompenso cardiaco e depressione, in particolare nei pazienti che assumono inibitori del reuptake della serotonina, dal momento che permane un rischio di sindrome serotoninergica.

Fentermina/topiramato

L'associazione fentermina/topiramato è stata approvata dalla FDA nel 2012 per il trattamento a lungo termine dell'obesità ed è il farmaco che produce l'effetto più evidente sulla perdita di peso. L'efficacia si basa sugli effetti sinergici del basso dosaggio di fentermina, un agente simpaticomimetico che sopprime la sensazione di appetito mediante l'aumento delle concentrazioni di noradrenalina nel sistema nervoso centrale, associata alla formulazione a lento rilascio di topiramato, un debole inibitore dell'anidraasi carbonica approvato, anche in Italia, come farmaco antiepilettico e per la profilassi dell'emicrania. Il meccanismo alla base del calo ponderale non è ancora del tutto chiarito, ma è probabilmente correlato all'azione antagonista sulla capacità del kainato di attivare il sottotipo recettoriale kainato/AMPA (acido α-amino-3-idrossi-5-metilisossazolo-4-propionico) del recettore per l'amminoacido eccitatorio (glutammato), alla diminuzione della lipogenesi, alle modifiche del gusto tramite l'inibizione degli isoenzimi dell'anidraasi carbonica e all'incremento del consumo energetico mediante l'attivazione dei recettori dell'acido γ-aminobutirrico (GABA)³. I complessi meccanismi coinvolti si traducono nella soppressione dell'appetito e nell'aumento del consumo energetico indotti dai due principi attivi. Il razionale alla base dell'associazione dei due farmaci a basso dosaggio risiede nella necessità di minimizzare gli eventi avversi mantenendo al contempo l'effetto sul peso corporeo.

Due studi randomizzati, l'EQUIP³ e il CONQUER³ hanno dimostrato una perdita di peso in un anno, in confronto al placebo, pari all'8,5%, con una percentuale di soggetti che avevano un

calo ponderale superiore al 5% rispetto al basale del 67% e del 71%, rispettivamente. In un terzo trial clinico, lo studio SE-QUEL, circa l'80% dei partecipanti al CONQUER ha continuato ad assumere il trattamento per un ulteriore anno, dimostrando un mantenimento nella perdita di peso e una riduzione degli eventi avversi.

L'interruzione del trattamento negli studi registrativi è stato estremamente elevato, raggiungendo quasi il 50%.

Eventi avversi associati all'uso dell'associazione includono insonnia, stipsi, secchezza della bocca, palpitazioni, vertigini, parestesie, disturbi dell'attenzione, acidosi metabolica, calcolosi renali, cefalea, alopecia e ipocalcemia. Il rischio teratogeno correlato al topiramato ne controindica l'uso in donne in gravidanza.

Farmaci in via di sviluppo

Farmaci in corso di studio come potenziali farmaci antiobesità includono tesofensina, velnepir e beloranib.

Dei diversi farmaci in via di sviluppo beloranib è il capostipite di una nuova classe di farmaci, gli inibitori dell'enzima metionina aminopeptidasi 2 (MetAP2), i quali agiscono riducendo la biosintesi di acidi grassi da parte del fegato e stimolando l'ossidazione degli acidi grassi e la lipolisi.

Il trattamento per 12 mesi con beloranib ha portato a un calo ponderale dose-dipendente (5,5 ± 0,5 kg con 0,6 mg, 6,9 ± 0,6 kg con 1,2 mg e 10,9 ± 1,1 kg con 2,4 mg contro 0,4 ± 0,4 kg con placebo). La perdita di peso è risultata correlata anche a una diminuzione della circonferenza-vita e della massa grassa, nonché a miglioramenti dei livelli di lipidi, di proteina C-reattiva ad alta sensibilità e della pressione arteriosa. Il dosaggio più basso è ben tollerato, mentre sono stati osservati disturbi del sonno e gastrointestinali con i dosaggi più elevati¹⁶. Grazie al suo meccanismo d'azione unico, il farmaco potrebbe essere prescritto anche in combinazione con altri trattamenti.

Tesofensina, un inibitore dell'assorbimento presinaptico di noradrenalina, dopamina e serotonina, è stato studiato per la sua azione sulla perdita di peso corporeo¹⁷ in un periodo di 24 settimane. Tesofensina, alla dose di 0,25 mg, 0,5 mg e 1 mg una volta al giorno, associata alla dieta, ha indotto, rispettivamente, un calo ponderale medio del 4,5, 9,2 e 10,6%, rispetto alla diminuzione del 2% riportata nei soggetti trattati con placebo. Gli eventi avversi più comuni causati da tesofensina sono stati: secchezza delle fauci, nausea, stipsi, difficoltà nell'evacuazione, diarrea e insonnia.

Tra gli altri farmaci che agiscono a livello centrale ricordiamo anche velnepir, antagonista del recettore 5 del neuropeptide Y (NPY5), peptide oressizzante.

Anche exenatide, altro inibitore del GLP-1, è in fase di ricerca come farmaco antiobesità: lo studio in corso *The Effects of Exenatide (Byetta) on Energy Expenditure and Weight Loss in*

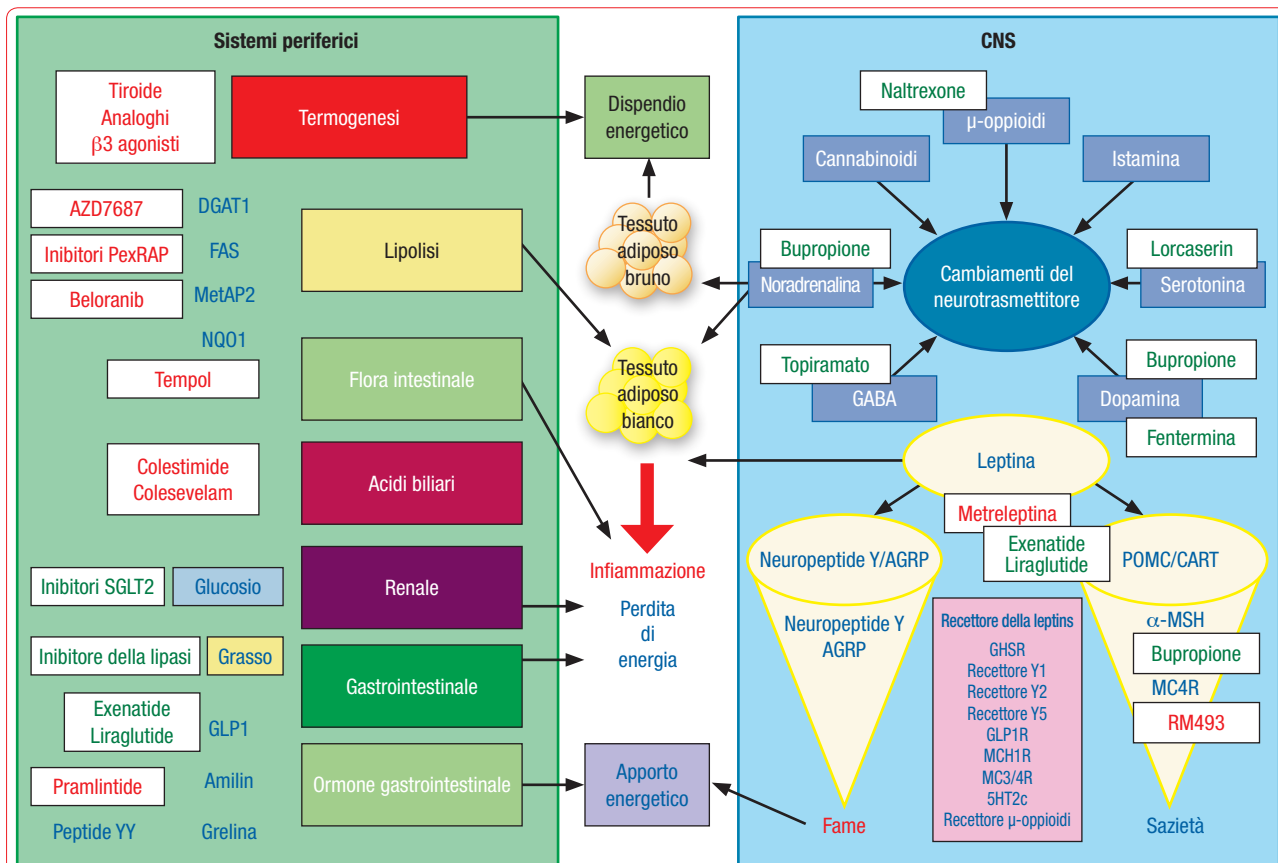


Figura 1. Bersagli dei farmaci anti-obesità (da Bray et al., 2016, mod.)¹⁹.

Nondiabetic Obese Subjects (NCT00856609) ne sta valutando l'efficacia in soggetti obesi, non diabetici, per la riduzione e il mantenimento del peso.

In Giappone è invece stato approvato un farmaco simile a orlistat, denominato cetilistat, un inibitore delle lipasi pancreatiche che sembra avere un profilo di sicurezza migliore di orlistat.

Sono stati infine appena pubblicati i risultati sull'uso della setmelanotide, un octapeptide ciclico che si lega, attivandoli, ai recettori melanocortinici-4, -3 e -1 (MC4-R, MC3-R, MC1-R), in due pazienti con mutazioni del gene della proopiomelanocortina (POMC) e obesità grave per un aumento incontrollato della fame (per carenza dell'MSH che deriva dal clivaggio della POMC e che si lega al MC4-R con potente effetto anoressizzante). In entrambi i pazienti si è avuta una marcata riduzione del peso (51 kg in 42 settimane nel primo paziente e 20,5 kg in 12 settimane nel secondo paziente)¹⁸. La Figura 1 illustra schematicamente i principali target terapeutici sia del sistema nervoso centrale che dei tessuti e organi periferici¹⁹.

Conclusioni

L'obesità è da poco considerata una patologia cronica e come tale è necessario trattarla. La farmacoterapia continua pertanto a essere un pilastro nella lotta alla malattia e alle sue complicanze.

Una migliore conoscenza dei meccanismi del controllo dell'appetito e del consumo energetico ha portato allo sviluppo di nuove molecole, ma la storia pregressa dei farmaci antiobesità ha insegnato che la valutazione del loro profilo di sicurezza rappresenta un aspetto fondamentale. Le autorità regolatorie richiedono infatti da pochi anni una valutazione più approfondita del profilo beneficio/rischio dei nuovi composti appartenenti a questa classe di farmaci.

Nonostante vi sia attualmente la disponibilità di nuove opzioni terapeutiche, è necessario che vengano abbattute le barriere dei pazienti e dei medici in merito all'accettabilità, ai costi e alla gestione del cambiamento degli stili di vita. L'utilizzo su ampia scala dei nuovi prodotti potrà confermarne o meno l'efficacia e la sicurezza nella *real-life*.

I farmaci finora a disposizione non erano stati in grado di fornire un adeguato supporto alla lotta all'obesità; buone prospettive potrebbero emergere con l'utilizzo di farmaci nuovi e con un profilo di sicurezza sufficientemente noto.

Data la crescente diffusione dell'obesità e del riconoscimento di questa condizione come vera e propria malattia, ci si aspetta un crescente interesse al problema con la ricerca di nuovi farmaci e nuovi target terapeutici.

Bibliografia

- 1 Apovian CM, Aronne LJ, Bessesen DH, et al. *Pharmacological management of obesity: an endocrine Society clinical practice guideline*. J Clin Endocrinol Metab 2015;100:342-62.
- 2 Jensen MD, Ryan DH, Apovian CM, et al.; American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines; Obesity Society. *2013 AHA/ACC/TOS guideline for the management of overweight and obesity in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and The Obesity Society*. J Am Coll Cardiol 2014;63:2985-3023.
- 3 Heal DJ, Gosden J, Smith SL. *A review of late-stage CNS drug candidates for the treatment of obesity*. Int J Obes (Lond) 2013;37:107-17.
- 4 Bray GA. *Medical treatment of obesity: the past, the present and the future*. Best Pract Res Clin Gastroenterol 2014;28:665-84.
- 5 Secher A, Jelsing J, Baquero AF, et al. *The arcuate nucleus mediates GLP-1 receptor agonist liraglutide-dependent weight loss*. J Clin Invest 2014;124:4473-88.
- 6 Pi-Sunyer X, Astrup A, Fujioka K, et al. *A randomized, controlled trial of 3.0 mg of liraglutide in weight management*. N Engl J Med 2015;373:11-22.
- 7 Davies MJ, Bergenstal R, Bode B, et al. *Efficacy of liraglutide for weight loss among patients with type 2 diabetes: the SCALE diabetes randomized clinical trial*. JAMA 2015;314:687-99.
- 8 Wadden TA, Hollander P, Klein S, et al. *Weight maintenance and additional weight loss with liraglutide after low-calorie-diet-induced weight loss: the SCALE Maintenance randomized study*. Int J Obes (Lond) 2013;37:1443-51.
- 9 Blackman A, Foster GD, Zammit G, et al. *Effect of liraglutide 3.0 mg in individuals with obesity and moderate or severe obstructive sleep apnea: the SCALE Sleep Apnea randomized clinical trial*. Int J Obes (Lond) 2016;40:1310-9.
- 10 Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, et al. *Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes*. N Engl J Med 2016;375:311-22.
- 11 Greenway FL, Fujioka K, Plodkowski RA, et al. *Effect of naltrexone plus bupropion on weight loss in overweight and obese adults (COR-I): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial*. Lancet 2010;376:595-605.
- 12 Apovian CM, Aronne L, Rubino D, et al. *A randomized, phase 3 trial of naltrexone SR/bupropion SR on weight and obesity-related risk factors (COR-II)*. Obesity (Silver Spring) 2013;21:935-43.
- 13 Wadden TA, Foreyt JP, Foster GD, et al. *Weight loss with naltrexone SR/bupropion SR combination therapy as an adjunct to behavior modification: the COR-BMOD trial*. Obesity (Silver Spring) 2011;19:110-20.
- 14 Hollander P, Gupta AK, Plodkowski R, et al. *Effects of naltrexone sustained-release/bupropion sustained-release combination therapy on body weight and glycemic parameters in overweight and obese patients with type 2 diabetes*. Diabetes Care 2013;36:4022-9.
- 15 Nissen SE, Wolski KE, Prcela L, et al. *Effect of naltrexone-bupropion on major adverse cardiovascular events in overweight and obese patients with cardiovascular risk factors: a randomized clinical trial*. JAMA 2016;315:990-1004.
- 16 Kim DD, Krishnarajah J, Lillioja S, et al. *Efficacy and safety of boloranib for weight loss in obese adults: a randomized controlled trial*. Diabetes Obes Metab 2015;17:566-72.
- 17 Astrup A, Madsbad S, Breum L, et al. *Effect of tesofensine on body-weight loss, body composition, and quality of life in obese patients: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial*. Lancet 2008;372:1906-13.
- 18 Kühnen P, Clément K, Wiegand S, et al. *Proopiomelanocortin Deficiency Treated with a Melanocortin-4 Receptor Agonist*. N Engl J Med 2016;375:240-6.
- 19 Bray GA, Frühbeck G, Ryan DH, et al. *Management of obesity*. Lancet 2016;387:1947-56.

Link

- Food and Drug Administration (FDA). *Draft Guidance for Industry. Developing Products for Weight Management, February 2007*. <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/.../Guidances/ucm071612.pdf>
- European Medicines Agency. Committee for Medicinal Products For Human Use (CHMP). *Guideline on Clinical Evaluation of Medicinal Products Used in Weight Control, November 2007*. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003264.pdf
- Saxenda. Riassunto delle caratteristiche del prodotto*. http://www.ema.europa.eu/docs/it_IT/document_library/EPAR_Product_Information/human/003780/WC500185786.pdf
- Mysimba. Riassunto delle caratteristiche del prodotto*. http://www.ema.europa.eu/docs/it_IT/document_library/EPAR_Product_Information/human/003687/WC500185580.pdf



SEZIONE DI AUTO VALUTAZIONE

Qual è il meccanismo d'azione della lorcaserina?

- inibisce il reuptake della serotonina e della noradrenalina
- antagonizza il recettore degli endocannabinoidi
- è un agonista di uno dei recettori della serotonina
- è un antagonista di uno dei recettori della serotonina

Quali tra i seguenti sono effetti collaterali del topiramato?

- decadimento cognitivo
- incontinenza urinaria
- convulsioni
- tachicardia

Qual è il meccanismo d'azione della liraglutide?

- inibisce la motilità gastrica
- si lega al recettore espresso sui neuroni POMC
- si lega al recettore espresso sui neuroni NPY
- stimola il reuptake della dopamina

Quale farmaco utilizzeresti se operassi negli USA per un paziente con 32 di BMI, paraplegico, iperteso e con comportamenti suicidari e in trattamento con SSRI?

- orlistat
- associazione fentermina/topiramato
- lorcaserina
- liraglutide



PACINI
EDITORE
MEDICINA

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

Il Controllo Glicemico e Pressorio nel Diabete Mellito tipo 2 con Insufficienza Renale Cronica Stadio 3-4: quali indicazioni?

Francesca Viazzi¹, Pamela Piscitelli²,
Barbara Bonino¹, Anna Rauso²,
Antonio Palena², Francesca Cappadona¹,
Raffella Viti², Roberto Pontremoli¹,
Salvatore De Cosmo²

¹ Università di Genova e IRCCS AOU San Martino-IST, Genova; ² UC di Medicina Interna, Dipartimento di Scienze Mediche, IRCCS Casa Sollievo della Sofferenza, San Giovanni Rotondo (FG)

Parole chiave

Malattia Renale Cronica
Diabete Tipo 2
Incretine
SGLT2
Antipertensivi

Indirizzo per la corrispondenza

SALVATORE DE COSMO
s.decosmo@operapadrepio.it
sdecosm@tin.it

Riassunto

L'incidenza e la prevalenza del diabete, particolarmente del diabete tipo 2 (DMT2), è aumentata significativamente negli anni diventando uno dei maggiori problemi sanitari e sociali al mondo. La malattia renale cronica (MRC) è una delle complicanze più gravi del DMT2 e si sviluppa in circa il 30-40% dei pazienti, rappresentando la causa principale di insufficienza renale avanzata. È noto anche che la MRC si associa a un aumentato rischio di morbilità e mortalità, soprattutto per cause cardiovascolari. Oggi abbiamo a disposizione nuove classi di farmaci in grado di meglio controllare i più importanti fattori di rischio di danno renale nei pazienti con diabete: l'iperglicemia e l'ipertensione arteriosa. Recentemente risultati di trial clinici randomizzati e controllati hanno mostrato un impatto significativo di queste nuove classi di farmaci sugli outcome renali a fronte di una riduzione di eventi avversi quali ad esempio l'ipoglicemia per i farmaci antiperglicemici.

Introduzione

L'incidenza e la prevalenza del diabete, particolarmente il diabete tipo 2 (DMT2), è cresciuta significativamente negli anni diventando uno dei maggiori problemi sanitari e sociali al mondo. Una delle complicanze più temibili del diabete è rappresentata dalla malattia renale cronica (MRC) che si sviluppa in circa il 30-40% dei pazienti ed è diventata la causa principale di insufficienza renale avanzata (ESRD). È noto che la MRC nei pazienti con diabete si associa a un aumentato rischio di morbilità e mortalità soprattutto per cause cardiovascolari (CV), per cui molti pazienti con disfunzione renale muoiono prima che progrediscano fino alla ESRD.

La MRC è classicamente definita dalla presenza di anomalie di struttura o di misure di funzione del rene, quali albuminuria e/o riduzione del filtrato glomerulare (FG) che persistono per almeno tre mesi². L'albuminuria e il ridotto FG rappresentano, quindi, le manifestazioni tipiche della nefropatia in pazienti con diabete e sono potenti e indipendenti fattori predittivi di morbilità e mortalità CV oltre che di un cattivo outcome renale, sia nella popolazione generale che nei pazienti con diabete.

In questa revisione si farà riferimento alla classificazione della MRC proposta dalla *National Kidney Foundation Kidney Disease: Improving Glo-*

Tabella I. Classificazione e prevalenza di MRC negli Stati Uniti in base alla classificazione 2012.

| | | | | Categorie di albuminuria persistente | | | |
|---|-----|---|-------|---|----------------------------|--------------------------|-------|
| | | | | A1 | A2 | A3 | |
| | | | | Normalmente/ lievemente aumentata | Moderatamente aumentata | Severamente aumentata | |
| | | | | < 3 mg/mmol | 3-30 mg/mmol | > 30 mg/mmol | |
| Categorie del GFR (mL/min/1,73 m ²) | G1 | Normale o elevata | ≥ 90 | 55,6 | 1,9 | 0,4 | 57,9 |
| | G2 | Lievemente diminuita | 60-89 | 32,9 | 2,2 | 0,3 | 35,4 |
| | G3a | Da lievemente a moderatamente diminuita | 45-59 | 3,6 | 0,8 | 0,2 | 4,6 |
| | G3b | Moderatamente/severamente diminuita | 30-44 | 1,0 | 0,4 | 0,2 | 1,6 |
| | G4 | Severamente diminuita | 15-29 | 0,2 | 0,1 | 0,1 | 0,4 |
| | G5 | Insufficienza renale | < 15 | 0,0 | 0,0 | 0,1 | 0,1 |
| | | | | 93,2 | 5,4 | 1,3 | 100,0 |

Dati della *National Health and Nutrition Examination Survey 1999-2006* su 18.026 adulti.

Il totale dei valori nelle celle non corrisponde ai valori nei margini per via dell'arrotondamento.

Verde: rischio basso (se non vi sono altri marcatori di malattia renale, nessuna malattia renale cronica); Giallo: rischio aumentato moderatamente; Arancione: rischio alto; Rosso: rischio molto alto.

bal Outcomes (KDIGO) (NKF KDIGO) ² che tiene conto del livello di *Glomerular Filtration Rate* (GFR) e del livello dell'albuminuria (Tab. I) e prenderemo in considerazione la gestione dell'iperglicemia e dell'ipertensione arteriosa, i due principali promotori del danno renale, nei pazienti affetti da DMT2 con MRC stadio 3 o 4. È opportuno ricordare che numerose evidenze suggeriscono come uno stretto controllo glicemico riduca soprattutto l'insorgenza del danno renale mentre il controllo pressorio appare svolgere un ruolo nefroprotettivo sia riducendo l'incidenza che la progressione di MRC ³.

Controllo glicemico

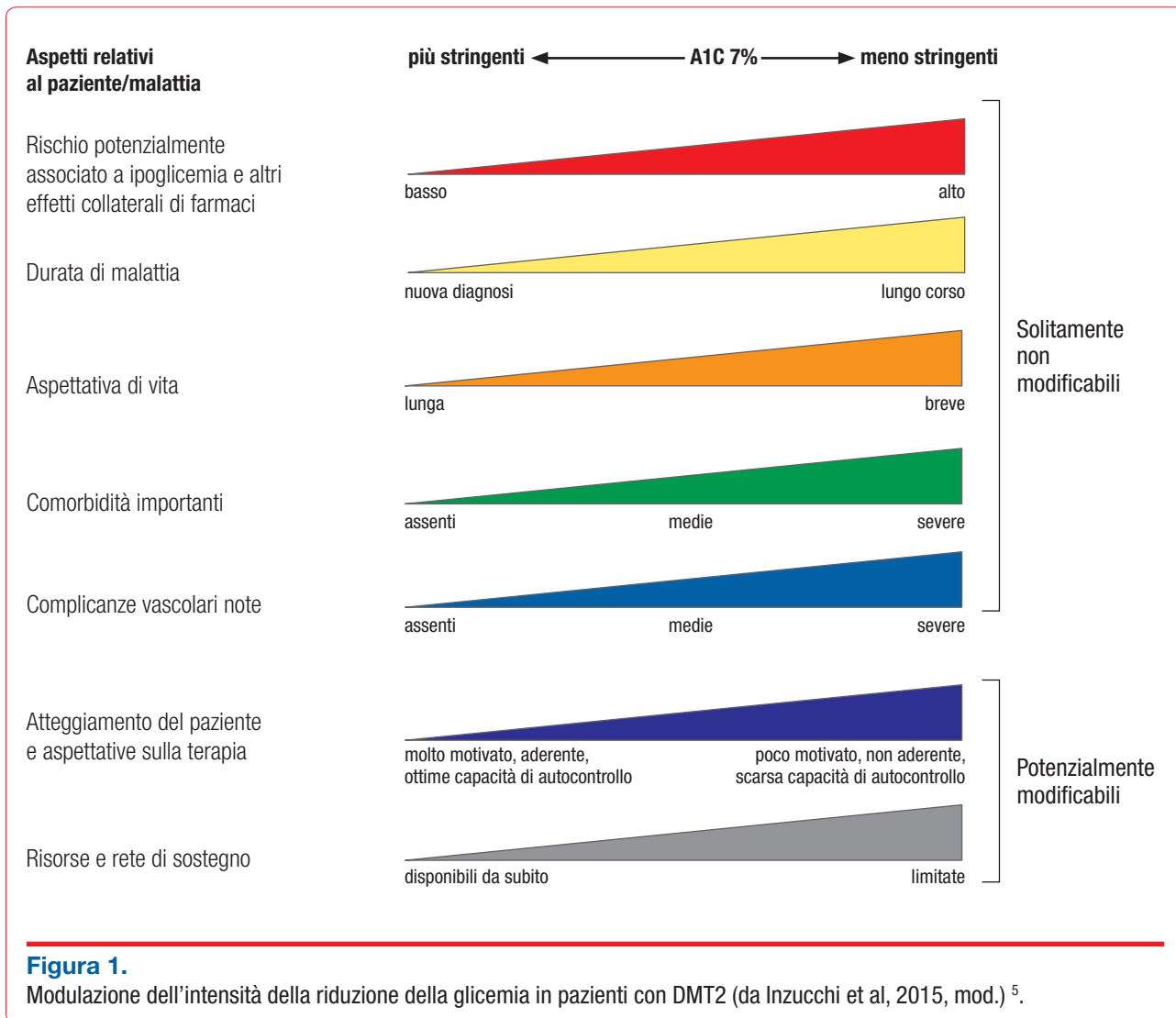
Un primo punto che riguarda il trattamento ipoglicemizzante in pazienti con MRC stadio 3-4 è stabilire il target glicemico e quindi il livello di HbA_{1c} da raggiungere. Questi pazienti sono considerati fragili, soprattutto se hanno un'età superiore a 65 anni o una lunga durata di malattia e comorbidità (come spesso accade) e per questo motivo in accordo al *Position Statement* dell'ADA/EASD (*American Diabetes Association/European Association for the Study of Diabetes*), il target glicemico deve essere superiore al 7% comunemente riportato (Fig. 1). Queste indicazioni derivano soprattutto dai risultati del lavoro di Tonelli et al. ⁴ con il quale, in

un'ampia popolazione di pazienti affetti da diabete e MRC stadio 3-4, è stato recentemente documentato come il rapporto tra livelli di HbA_{1c} e mortalità per tutte le cause sia *J shaped* con un incremento degli eventi sia per valori di HbA_{1c} > 9%, sia per valori < 6,5%. Quindi i suggerimenti che ne derivano sono che in questi pazienti è pericoloso intensificare la terapia ipoglicemizzante e che è auspicabile un target di HbA_{1c} tra 7,0-8,0%.

Il secondo punto importante nella gestione di pazienti con MRC è la scelta del farmaco ipoglicemizzante, soprattutto con l'obiettivo di ridurre il rischio di ipoglicemia che sappiamo essere aumentato nei pazienti con insufficienza renale. D'altra parte, è pur vero che negli ultimi anni sono state sviluppate nuove molecole, alcune delle quali appaiono particolarmente indicate in questi pazienti.

Metformina

La metformina è il farmaco anti-iperglicemico che ormai tutte le linee guida, nazionali e internazionali, posizionano in prima linea quando si ritiene opportuno iniziare un trattamento farmacologico del DMT2. È un farmaco molto studiato anche se il suo meccanismo d'azione solo oggi è stato in qualche modo descritto. Questo farmaco agisce essenzialmente migliorando



la sensibilità all'insulina e, come ha dimostrato lo studio UKPDS (*United Kingdom Prospective Diabetes Study*), si associa a una riduzione significativa del rischio di infarto del miocardio e della mortalità in pazienti con DMT2 in sovrappeso o obesi.

La problematica più rilevante riguarda l'utilizzo della metformina in pazienti con insufficienza renale, questo a causa del rischio di acidosi lattica. Da foglietto illustrativo la metformina è controindicata nei pazienti con insufficienza renale moderata (FG < 60 ml/min) mentre se leggiamo gli *Standard Italiani per la Cura del Diabete*, questi suggeriscono che ... *ove tollerata e non controindicata (... con la metformina) raggiungere sempre la dose di almeno 2 g/die, indipendentemente dagli obiettivi glicemici raggiunti. Controllare periodicamente la funzione renale (eGFR con CKD-EPI). Utilizzare particolare cautela per FG < 60 ml/min/1,73m² e sospendere per FG < 30 ml/*

min/1,73 m² o in pazienti a rischio di insufficienza renale acuta. Quindi vi è una differenza importante tra quanto riportato dal foglio illustrativo e quanto viene suggerito dalle nostre linee guida. D'altra parte, in considerazione dei vantaggi associati all'utilizzo della metformina, bisogna sconsigliare l'uso solo basandosi su evidenze certe.

Recentemente è stata prodotta una nota dell'Agenzia Europea del Farmaco (EMA) che, su sollecitazione dell'Agenzia Olandese del Farmaco, ha proposto una revisione circa l'utilizzo dei farmaci che contengono metformina. Questa azione nasce dai risultati di una revisione sistematica della letteratura sull'utilizzo della metformina in pazienti con DMT2 e MRC recentemente pubblicati da JAMA (*Journal of the American Medical Association*)³. Questo studio ha documentato come nei pazienti con insufficienza lieve-moderata (FG compreso tra 60 e 30 ml/min),

l'incidenza di acidosi lattica variava da circa 3 a 10 per 100 000 persone-anno, incidenza peraltro simile a quella della popolazione diabetica generale. Da questo, gli autori suggeriscono, in considerazione dei potenziali benefici sul rischio cardiovascolare, di allargare l'utilizzo della metformina anche in pazienti con insufficienza renale moderata secondo il seguente schema:

- in pazienti con FG tra 60 e 45 (MRC stadio 3a) la metformina può essere utilizzata a un dosaggio massimo di 2000 mg/die. Da evitare però se si pensa che la funzione renale possa peggiorare in tempi brevi;
- in pazienti con FG tra 45 e 30 (MRC stadio 3b) non iniziare la terapia con metformina ma se in corso può essere continuata a un dosaggio massimo di 1000 mg/die. Sospendere se la funzione renale è instabile o si pensa che possa peggiorare in tempi brevi. In entrambi i casi si consiglia un monitoraggio più attento della funzione renale (Tab. II).

Purtroppo nella vita reale emerge che il 5% della popolazione con DMT2 con un FG < 30 ml/min/1,73 m² utilizza in maniera inappropriata la metformina (dati Annali AMD).

Sulfoniluree

L'utilizzo delle sulfoniluree in pazienti con MRC è molto dibattuto a causa dell'elevato rischio di ipoglicemie associate a tale clas-

se di farmaci. In presenza di MRC stadio 3 la glibenclamide è sicuramente da abbandonare mentre, in queste condizioni, può trovare uno spazio l'utilizzo delle sulfoniluree a più breve emivita quali la gliclazide o la glipizide, che in ogni caso vanno evitate nello stadio 4 (Tab. II). I pazienti trattati con questi farmaci vanno in ogni caso strettamente monitorati. In Italia è molto utilizzata la repaglinide, questa molecola viene metabolizzata dal fegato e aggiustando la posologia può trovare uno spazio in pazienti con MRC stadio 3. In un trial clinico condotto in pazienti con MRC stadio 4, dopo 5 giorni di trattamento con repaglinide vi era un raddoppio dell'esposizione al farmaco (area sotto la curva) e dell'emivita plasmatica rispetto a pazienti con normale funzione renale. In ogni caso la repaglinide non va utilizzata nei pazienti con MRC stadio 4 (Tab. II).

Tiazolidinedioni

Della famiglia dei tiazolidinedioni in Italia è disponibile solo il pioglitazone. Per questo farmaco non è richiesto un aggiustamento della dose nei pazienti con MRC stadio 3-4 poiché viene metabolizzato dal fegato. Le concentrazioni plasmatiche del pioglitazone e dei suoi metaboliti sono più basse nei pazienti con MRC rispetto ai pazienti con normale funzione renale, forse per un ridotto legame con le proteine plasmatiche. L'edema agli

Tabella II. Terapia non insulinica nel DMT2 con insufficienza renale cronica (da AMD-SID, 2016) ⁶.

| Stadio IRC | Lieve | Moderata | Grave | Dialisi |
|-----------------------|-------------|-----------------------------|--------------|-------------|
| eGFR | > 60 ml/min | 30-60 ml/min | 15-30 ml/min | < 15 ml/min |
| Metformina | ≥ 2 g/die | Non indicato (utilizzabile) | No | No |
| Acarbosio | Da titolare | Da titolare | No | No |
| Gliptine | | | | |
| Sitagliptin | 100 mg/die | 50 mg/die | 25 mg/die | 25 mg/die |
| Vildagliptin | 100 mg/die | 50 mg/die | 50 mg/die | 50 mg/die |
| Saxagliptin | 5 mg/die | 2,5 mg/die | 2,5 mg/die | No |
| Linagliptin | 5 mg/die | 5 mg/die | 5 mg/die | 5 mg/die |
| Alogliptin | 25 mg/die | 12,5 mg/die | 6,25 mg/die | 6,25 mg/die |
| GLP-1 agonisti | | | | |
| Exenatide | 20 µg/die | Cautela | No | No |
| Exenatide LAR | 2 mg/die | No | No | No |
| Liraglutide | Dosi usuali | Dosi usuali | No | No |
| Lixisenatide | Dosi usuali | Cautela | No | No |
| Sulfoniluree | Da titolare | Da titolare | No | No |
| Repaglinide | Da titolare | Non indicato (utilizzato) | No | No |
| Pioglitazone | Dosi usuali | Dosi usuali | Dosi usuali | No |
| Gliflozine | | | | |
| Dapagliflozin | Dosi usuali | No | No | No |
| Empagliflozin | Dosi usuali | No | No | No |
| Canagliflozin | Dosi usuali | No | No | No |

arti inferiori si verifica in circa il 5% dei pazienti trattati e sebbene vi sia timore per l'aumentato rischio di eventi CV studi recenti mostrano che il pioglitazone non è associata a eventi avversi CV anche se rimane il rischio di scompenso cardiaco (Tab. II).

Acarbose

L'acarbose agisce a livello intestinale inibendo l' α -glucosidasi, enzima presente sul *brush border* dell'epitelio della parte prossimale del piccolo intestino. Questo effetto rallenta l'assorbimento dei carboidrati. Sono noti gli effetti collaterali gastrointestinali rappresentati da meteorismo e dolori addominali. L'acarbose viene assorbito in piccolissime quantità ed è escreto inalterato con le urine. È sconsigliato nei pazienti con MRC stadio 4.

Inibitori della dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4)

Gli inibitori della DPP-4 aumentano la secrezione di insulina glucosio-dipendente prevenendo il degrado del GLP-1 endogeno DPP-4-mediato. Disponibili in Italia abbiamo sitagliptin, vildagliptin, saxagliptin, alogliptin, e linagliptin. Nonostante il loro meccanismo d'azione comune, questi agenti hanno eterogeneità strutturale che si traduce in differenti proprietà farmacocinetiche e farmacodinamiche (Tab. II). Tali differenze possono diventare di interesse quando considerate per pazienti con insufficienza renale. Ad esempio, mentre sitagliptin, vildagliptin e saxagliptin hanno essenzialmente una eliminazione renale, linagliptin è eliminato principalmente attraverso il sistema enteroepatico.

Tutti gli inibitori della DPP-4 possono essere utilizzati nella MRC lieve (stadi 1 e 2) senza necessità di aggiustamento della dose. Tuttavia, per $FG < 50$ ml/min/1,73 m² è necessaria una riduzione della dose per tutti gli inibitori della DPP-4, a eccezione di linagliptin (Tab. II). Per il loro meccanismo d'azione, l'accumulo nel plasma è considerato un rischio potenziale non a causa di ipoglicemia ma, probabilmente, a causa di eventi avversi sconosciuti.

Dati recenti suggeriscono che gli inibitori della DPP-4 possano esercitare un effetto benefico nella prevenzione delle complicanze diabetiche al di là dei loro effetti metabolici. La DPP-4 appare avere un ruolo nel modulare il rischio di sviluppare sia il diabete che la glomerulosclerosi e la sua espressione è aumentata nei ratti resi diabetici nutriti con dieta con alto contenuto di grassi. L'effetto protettivo renale della DPP-4 è stato documentato in ratti con DMT1 nei quali si è visto che il trattamento con vildagliptin determina una riduzione dell'albuminuria e un miglioramento del quadro istologico glomerulare; questo si conferma anche nel DMT2 (B). Sebbene le azioni pleiotropiche degli inibitori della DPP-4 siano attribuite principalmente ai loro effetti sul GLP-1, bisogna ricordare che sono conosciuti altri substrati della DPP-4, come ad esempio il *brain/atrial natriuretic peptide* (BNP), il peptide YY, il neuropeptide Y e lo *stromal-derived factor-1 alpha*, che hanno effetti CV e renali. In sintesi, è possibile quindi ipotizzare un meccanismo di protezione renale da parte

delle incretine che sia indipendente dal solo controllo glicemico. Al fine di valutare l'efficacia e la sicurezza dell'utilizzo degli inibitori della DPP-4 nei pazienti con DMT2 e MRC sono stati condotti diversi trial clinici randomizzati che hanno documentato la loro efficacia ma soprattutto il basso rischio di ipoglicemia a essi associato, in particolare quando confrontati a una sulfonilurea. Nowicki et al. hanno studiato 170 pazienti con DMT2 e vario grado di disfunzione renale dimostrando l'efficacia del farmaco a un dosaggio di 2,5 mg/die nei pazienti con disfunzione renale moderata o grave. Non si documentava un aumento significativo di episodi ipoglicemici. I dati riguardanti gli effetti renali dell'uso degli inibitori della DPP-4 nei pazienti con insufficienza renale da moderata a grave sono derivati principalmente da analisi post-hoc di popolazioni con DMT2 reclutate in studi di registrazione, mentre sono disponibili solo pochi studi disegnati ad hoc. A questo proposito Kothny et al. hanno valutato la sicurezza e l'efficacia di vildagliptin, rispetto al placebo, aggiunto a un trattamento antidiabetico stabile in un trial randomizzato della durata di 52 settimane. Il FG mostrava un lieve calo a un anno di follow-up in entrambi i gruppi di trattamento. Nei pazienti con moderata compromissione della funzione renale, la variazione del FG media dal basale è stata rispettivamente di -1,62 e -1,80 ml/min/1,73 m² nei pazienti trattati con vildagliptin e placebo. Informazioni interessanti in questo ambito sono stati prodotti anche dallo studio *Saxagliptin and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus* (SAVOR). Questo trial è stato disegnato per verificare la sicurezza, in termini di rischio CV, e l'efficacia del saxagliptin. A questo scopo sono stati randomizzati 16.492 pazienti con DMT2 ad alto rischio CV a ricevere saxagliptin o placebo. L'endpoint primario era un endpoint composito formato da morte CV, infarto del miocardio (IM) o stroke ischemico non fatali. Lo studio concludeva che il saxagliptin non aumentava il rischio di eventi ischemici. Lo studio ha valutato anche l'impatto del saxagliptin sull'escrezione urinaria di albumina dimostrando come i pazienti in trattamento attivo avevano un ridotto sviluppo e progressione della microalbuminuria. Infatti a due anni migliorava il rapporto albuminuria/creatininuria (ACR) (72 pazienti [11,1%] nel gruppo saxagliptin vs 295 pazienti [9,2%] nel gruppo placebo) e si riduceva la probabilità di avere un peggioramento della ACR rispetto al placebo (414 pazienti [12,4%] nel gruppo saxagliptin vs 457 pazienti [14,2%] nel gruppo placebo) ⁷.

Viste le limitazioni degli studi condotti in questo ambito, è opportuno suggerire un ulteriore approfondimento delle conoscenze sull'argomento dato che al momento non sono conclusive.

Agonisti del recettore del GLP-1

Sono disponibili a oggi cinque farmaci di questa classe (exenatide, exenatide LAR, liraglutide, lixisenatide e dulaglutide). Sono molecole di struttura diversa, da iniettare sottocute e con notevoli differenze di farmacocinetica. Vengono generalmente

distinte in base alla durata d'azione, breve (exenatide e lixisenatide) o lunga (liraglutide, exenatide LAR e dulaglutide). Questi farmaci sono particolarmente efficaci non solo nel ridurre l'HbA_{1c}, di 0,55-1,90%, ma anche nel ridurre la pressione arteriosa e il peso grazie alla loro azione sullo svuotamento gastrico e sull'appetito. Condividono con i DPP-4 inibitori il basso rischio di ipoglicemia. I più frequenti eventi collaterali sono nausea, vomito e diarrea che però tendono a diminuire nel tempo.

Per questa classe di farmaci le informazioni sul loro utilizzo in pazienti con MRC si stanno arricchendo negli ultimi anni. L'exenatide, sia la formulazione che si somministra due volte al dì sia quella settimanale (exenatide LAR), deve essere utilizzata con cautela nei pazienti con FG tra 30-50 ml/min/1,73 m² e non è raccomandata per valori di FG < 30 ml/min/1,73 m². Anche per la lixisenatide vi è limitata esperienza terapeutica in pazienti con insufficienza renale moderata e nessuna esperienza terapeutica in pazienti con insufficienza renale grave o con malattia renale terminale. Uno studio mostra che lo stadio 2 della MRC non influenza la PK della lixisenatide; tuttavia in pazienti con stadio 3-4, l'AUC era aumentata del 24-46%. Quindi è utile un monitoraggio nei pazienti con FG 30-50 ml/min, mentre non è raccomandato l'utilizzo in presenza di MRC allo stadio 4 e 5. La Liraglutide ha un'omologia con il GLP-1 pari al 97%. Riguardo al suo utilizzo in pazienti con MRC, sono stati da poco pubblicati i risultati dello studio LIRA-RENAL che ha valutato 279 pazienti con DMT2 con HbA_{1c} 7-10%, BMI 20-45 kg/m² e FG compreso tra 60 e 30 ml/min/1,73 m². I pazienti che utilizzavano liraglutide 1,8 mg (n = 140) rispetto ai pazienti che utilizzavano placebo (n = 139) avevano un miglior controllo glicemico (stima della differenza dell'HbA_{1c}, tra i trattamenti dal valore del baseline: -0,66% [95% IC: da -0,90 a -0,43; p = 0,0001]) senza un aumento del numero delle ipoglicemie e nessun impatto sulla funzionalità renale. I pazienti che utilizzavano liraglutide avevano però un maggior numero di effetti collaterali gastrointestinali.

Ancor più recentemente sono stati pubblicati i risultati del LEADER (*Liraglutide Effect and Action in Diabetes: Evaluation of Cardiovascular Outcome Results*), trial randomizzato, controllato in doppio cieco che ha valutato gli effetti CV della liraglutide in pazienti con DMT2 ad alto rischio CV. Questo studio ha mostrato come la liraglutide sia in grado di ridurre in maniera significativa, in questi pazienti, l'endpoint primario composito: MACE (*Major Adverse Cardiovascular Events*) morte CV, ictus e infarto non fatali (HR: 0,87; IC 95%: 0,78-0,97). L'analisi per sottogruppi ha documentato come questo vantaggio era presente soprattutto nei pazienti con FG compreso tra 60 e 30 ml/min⁸.

Per la liraglutide, come riportato da scheda tecnica, non è richiesta correzione della dose per i pazienti con compromissione della funzionalità renale lieve o moderata (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).

Recentemente è stato pubblicato anche uno studio che ha confrontato l'efficacia e la sicurezza di albiglutide, analogo del recettore del GLP-1 con somministrazione settimanale, con un inibitore della DPP-4, il sitagliptin, in pazienti con DMT2 e compromissione renale di vario grado: lieve, moderata e grave. L'albiglutide determinava una maggiore riduzione dell'HbA_{1c} a parità di effetti collaterali che erano peraltro solo di lieve entità.

Per la dulaglutide, analogo del GLP-1 a somministrazione settimanale, è stata studiata la farmacocinetica nell'insufficienza renale rispetto a soggetti normali. Non è stata documentata alcuna correlazione tra i parametri PK e la funzione renale e non vi era differenza nel profilo di sicurezza tra i pazienti con MRC e i sani.

Non vi è necessità di aggiustamento della dose di dulaglutide nei pazienti con MRC stadio 2-3 mentre l'esperienza in pazienti con compromissione renale grave (eGFR < 30 ml/min/1,73 m²) o con malattia renale allo stadio terminale è molto limitata, perciò il suo uso non è raccomandato in questi pazienti.

In conclusione si suggerisce cautela nell'utilizzo degli agonisti del recettore del GLP-1 nei pazienti con DMT2 e MRC ed è necessario effettuare uno stretto monitoraggio della funzione renale in particolare quando si utilizza l'exenatide.

Gliflozine

Le gliflozine (dapagliflozin, canagliflozin e empagliflozin sono attualmente le molecole approvate da EMA e FDA) agiscono inibendo il co-trasportatore GLT2, deputato al riassorbimento del 90% del glucosio renale e inducendo in tal modo glicosuria con conseguente diuresi osmotica. Questi farmaci si sono dimostrati in grado di ridurre i valori di HbA_{1c} in maniera sovrapponibile a quello di altre classi terapeutiche, con una serie di effetti ancillari, fra cui una riduzione del peso corporeo, non legata solo alla perdita di liquidi ma effettivamente correlata a una riduzione di massa grassa, e la riduzione della pressione arteriosa. Sappiamo che l'utilizzo delle gliflozine è correlato a un aumento delle infezioni del tratto genito-urinario e il loro meccanismo di azione, non supportando un'attività prettamente fisiologica, può determinare un effetto diuretico importante che, specialmente nei pazienti anziani, può condurre a severe deplezioni del volume circolante.

Per indicazione le gliflozine non possono essere prescritte nei pazienti con un FG < 60 ml/min, tuttavia diversi studi hanno mostrato la loro efficacia ipoglicemizzante (anche se ridotta) e un effetto renoprotettivo anche in pazienti con MRC. Per quanto riguarda il possibile ruolo di nefroprotezione, studi di fisiopatologia condotti con empagliflozin in pazienti con DMT1 suggeriscono come questo farmaco sia in grado di correggere l'iperfiltrazione glomerulare, espressione indiretta di un aumento della pressione intraglomerulare, dannosa per il glomerulo e fattore predittivo di danno renale conclamato. Se questo effetto è di classe non è dato sapere, di fatto una serie di studi e di osservazioni post-hoc di studi registrativi, ha documentato

come tutte e tre le molecole oggi in commercio siano in grado di ridurre l'escrezione urinaria di albumina in pazienti con micro e macroalbuminuria. I risultati più promettenti in questo contesto sono i dati recentemente pubblicati sugli effetti renali dell'empagliflozin osservati come endpoint secondario nel trial EMPAREG OUTCOME⁹. Questo trial ha dimostrato in pazienti con DMT2 e storia CV pregressa un'importante e significativa riduzione dell'endpoint CV primario (i.e. MACE), HR = 0,86, IC 95% 0,74-0,99, p = 0,04, e in particolare della morte CV, HR = 0,62, IC 95% 0,49-0,77. Sono stati pubblicati da poco i risultati riguardanti l'endpoint secondario prespecificato renale. Quello che si è visto è stato che l'utilizzo del farmaco riduceva in maniera significativa la comparsa o il peggioramento della nefropatia inteso come: progressione a macroalbuminuria, raddoppio dei livelli di creatinemia accompagnato a un GFR < 45 ml/min/1,73 m², inizi di terapia renale sostitutiva o morte per malattia renale (HR = 0,61, IC 95% 0,53-0,70; p < 0,001). Si aveva inoltre una riduzione della comparsa di un outcome renale composto definito post-hoc (raddoppio dei livelli della creatinemia, ESRD, morte per malattia renale).

Insulina

Infine la terapia insulinica, che di fatto è uno dei pilastri del trattamento del diabetico con MRC, in particolare quando sia l'entità della insufficienza renale che le condizioni generali e le comorbilità controindicano l'impiego degli altri ipoglicemizzanti. La disponibilità di analoghi ad azione prolungata e analoghi rapidi dell'insulina ha certamente rivoluzionato la terapia insulinica, rendendola sempre più vicina alla fisiologia. In effetti, gli analoghi basali forniscono una migliore copertura della glicemia a digiuno, con minore rischio di ipoglicemia, specie notturna, rispetto all'insulina NPH. È opportuno ricordare che, in considerazione del metabolismo renale dell'insulina, la riduzione della funzione renale può richiedere una riduzione anche significativa, generalmente in proporzione al grado di insufficienza renale, della posologia giornaliera di insulina.

Terapia antipertensiva

L'ipertensione arteriosa gioca un importante ruolo nella progressione del danno renale in corso di diabete. Essa è frequentemente associata al danno renale già in fase iniziale e la sua presenza favorisce un più rapido deterioramento della funzione renale. Un ottimale controllo dei valori pressori di per sé è in grado di ridurre l'escrezione urinaria di albumina e di rallentare il peggioramento del filtrato glomerulare. Le Linee Guida Internazionali raccomandano di raggiungere valori pressori particolarmente bassi, inferiori a 130/80 nei pazienti diabetici nefropatici soprattutto in presenza di proteinuria, sebbene non vi sia accordo unanime su questo punto¹⁰.

L'obiettivo pressorio < 140/85 mmHg (o < 130/80 in presenza di proteinuria) è peraltro molto difficile da ottenere nei diabetici nefropatici senza ricorrere all'associazione di più farmaci.

L'inibizione farmacologica del sistema renina-angiotensina-aldosterone (SRAA) sembra in grado di conferire un effetto nefroprotettivo in parte pressione-indipendente. L'azione di protezione renale, verosimilmente complessa e multifattoriale, è per lo più incentrata sull'interferenza con le azioni dell'angiotensina II, che svolge un ruolo centrale nella patogenesi del danno renale cronico sia a livello emodinamico, sia a livello tissutale. Vi sono ormai diverse classi di farmaci che in modo diverso interferiscono in vivo sull'attività del SRAA¹¹.

ACE-inibitori (ACE-I)

È stata la prima classe di farmaci inibitori del SRAA introdotta nella pratica clinica. A partire dal 1993, quando il *Collaborative Study Group* ha per la prima volta dimostrato un effetto favorevole del captopril sulla progressione del danno renale nei pazienti con diabete mellito tipo 1 (DMT1), gli ACE-I sono stati impiegati in diversi grandi trial in pazienti con diabete e MRC.

Nel corso degli anni, la conoscenza della fisiopatologia dei loro innumerevoli meccanismi d'azione è aumentata considerevolmente e la loro efficacia è oggi indiscussa.

L'efficacia degli ACE-I nel ridurre la proteinuria e ritardare la progressione verso l'ESRD, è in parte indipendente dal loro effetto antipertensivo e si stima che possano offrire una nefroprotezione fino al 30% maggiore rispetto alla terapia antipertensiva convenzionale. Anche grazie alle loro note proprietà di cardioprotezione gli ACE-I sono diventati negli anni una delle classi di farmaci di riferimento per i pazienti con nefropatia diabetica.

Inibitori recettoriali dell'angiotensina II (ARB)

Bloccando direttamente i recettori di tipo I dell'angiotensina II, questi farmaci sono in grado di attenuare quasi tutti gli effetti sfavorevoli del SRAA in vivo. Gli ARB hanno dimostrato di poter offrire protezione CV e renale in pazienti con vari gradi di MRC in corso di diabete. Due importanti trial condotti su pazienti con DMT2 e nefropatia conclamata hanno chiaramente dimostrato la loro superiorità nei confronti della terapia antipertensiva convenzionale nel ridurre la proteinuria e rallentare la progressione verso l'ESRD^{12,13}. Sebbene dal punto di vista fisiopatologico l'azione degli ARB differisca da quella degli ACE-I, essi sono caratterizzati da un ottimo profilo di tollerabilità e nella pratica clinica sono spesso utilizzati al pari degli ACE-I per la nefroprotezione o come alternativa a essi per la protezione CV.

Antagonisti del recettore dei mineralcorticoidi (MRA)

L'aldosterone è tradizionalmente considerato avere un ruolo chiave nel mantenimento a lungo termine del bilancio idro-salino

dell'organismo. Più di recente è stato valorizzato un suo contributo ai meccanismi patogenetici di sviluppo e progressione del danno vascolare e tissutale, e in modo particolare allo sviluppo di fibrosi. Studi clinici e sperimentali con il capostipite della classe Aldactone o con il più selettivo Eplerenone dimostrano che il blocco farmacologico del recettore per i mineralcorticoidi, in aggiunta alla terapia tradizionale (incluso un ACE-I o un ARB), comporta un'ulteriore riduzione della proteinuria a breve termine e verosimilmente una migliore prognosi renale a lungo termine. Mancano tuttavia studi a lungo termine con endpoint renali che confermino l'efficacia ma soprattutto la sicurezza degli antialdosteronici in presenza di malattia renale cronica. L'impiego di questi farmaci in condizioni di GFR ridotto comporta infatti un notevole aumento dell'incidenza di iperpotassiemia, ciò che limita molto la maneggevolezza di questi farmaci in pazienti con MRC allo stadio 3 o superiore.

Del tutto recentemente una nuova molecola, non ancora immessa nel mercato, il finerenone, dotata di elevata affinità recettoriale ha dimostrato un ottimo profilo di tollerabilità e potrebbe offrire vantaggi rispetto ai farmaci antialdosteronici attualmente in uso.

Terapia di associazione con farmaci inibitori del SRAA

L'utilizzo di combinazioni di farmaci che agiscono sul SRAA ha un forte razionale fisiopatologico e alcuni studi preliminari sembravano autorizzare un certo ottimismo circa la possibilità di ottenere benefici renali con questa strategia terapeutica. Tuttavia, più recentemente, alcuni mega trial hanno inequivocabilmente dimostrato che questa associazione farmacologica comporta un aumento del rischio di iperpotassiemia e peggioramento acuto

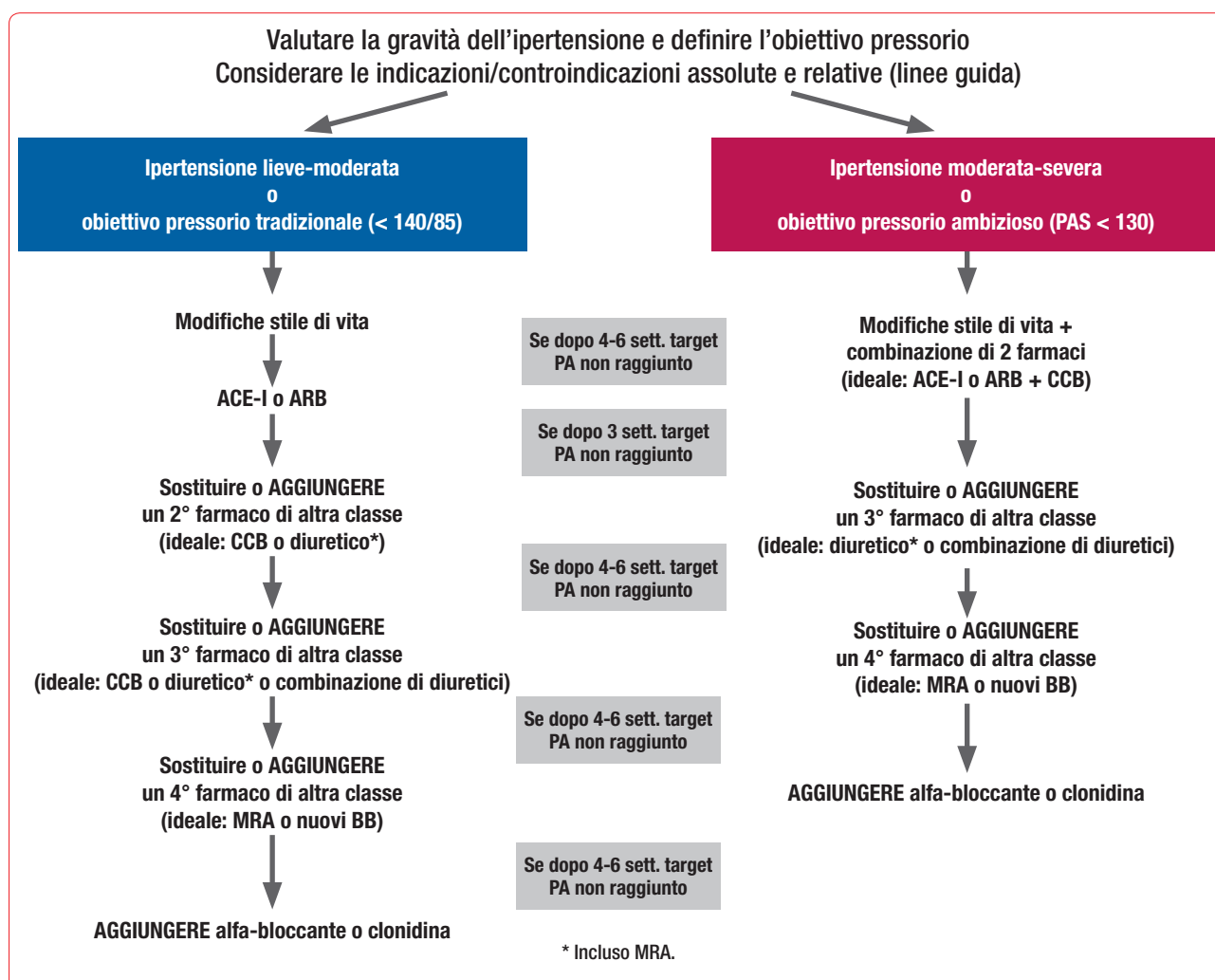


Figura 2.

Terapia antipertensiva nel paziente con DM e MRC (da Leoncini et al., 2010, mod.)¹².

della funzione renale senza garantire benefici dal punto di vista CV (Ontarget, Altitude, Nephron VA). Pertanto, la combinazione di ACE-I e ARB (e anche di Aliskiren, un inibitore diretto della renina), sebbene dotata di un notevole effetto antiproteinurico è attualmente formalmente sconsigliata e dovrebbe essere utilizzata solo in casi particolari e sotto stretto monitoraggio clinico.

Diuretici, calcioantagonisti e beta-bloccanti

Poiché il raggiungimento di un ottimale controllo pressorio necessita quasi invariabilmente dell'associazione di più farmaci, tutte queste classi possono e devono essere impiegate, tenendo in considerazione le loro tradizionali indicazioni e controindicazioni specifiche nel paziente diabetico con MRC. L'algoritmo presentato in Figura 2 illustra un possibile percorso terapeutico alla terapia antipertensiva, pratico e adattabile alle caratteristiche cliniche del paziente.

Prospettive terapeutiche

Numerose nuove classi di farmaci sono all'orizzonte. Gli inibitori dell'endotelina, ad esempio, sembrano determinare un effetto antiproteinurico addizionale sebbene il loro profilo di tollerabilità resti da verificare nella pratica clinica. Ancor più promettente sembra essere la nuova classe degli ARNI, inibitori del recettore per l'angiotensina e della neprililina, una proteasi intracellulare deputata all'inattivazione dei peptidi natriuretici. Il capostipite di questa classe di farmaci, LCZ 696, ha dimostrato una maggior riduzione di morbilità e mortalità CV rispetto agli ACE-I nello scompenso cardiaco e potrebbe presto essere impiegato a scopo antipertensivo e di nefroprotezione.

Conclusioni

La MRC rimane a oggi una complicanza frequente e grave del diabete. Intensi sforzi devono essere fatti da chi ha in carico pazienti con diabete per ridurre l'insorgenza e la progressione, una volta la complicanza renale manifestatasi, del danno renale. Particolare attenzione deve essere inoltre posta per la prevenzione della MCV, particolarmente prevalente in questi pazienti.

Il miglioramento delle conoscenze dei meccanismi fisiopatologici alla base della progressione della nefropatia diabetica ha portato allo sviluppo e all'utilizzo di nuove classi di farmaci ipoglicemizzanti e antipertensivi che potrebbero in futuro garantire vantaggi di nefroprotezione con meccanismi d'azione differenti. L'obiettivo finale è quello di una terapia personalizzata che possa risultare in un controllo glicemico e pressorio adatto a quel dato paziente, questo anche al fine di evitare che eventuali eventi avversi dei

farmaci prevalgano sui reali vantaggi. Quindi, in definitiva, proprio oggi che, come abbiamo visto, l'armamentario farmacologico per la prevenzione e la terapia in questo settore della medicina si è di molto ampliato, maggiore attenzione il medico deve porre nell'ottimizzare la cura del proprio paziente.

Bibliografia

- 1 De Cosmo S, Rossi MC, Pellegrini F, et al. *Kidney dysfunction and related cardiovascular risk factors among patients with type 2 diabetes*. *Nephrol Dial Transplant* 2014;29:657-62.
- 2 Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. *KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease*. *Kidney Int Suppl* 2013;3:5-14.
- 3 De Cosmo S, Viazzi F, Piscitelli P, et al. *Blood pressure status and the incidence of diabetic kidney disease in patients with hypertension and type 2 diabetes*. *J Hypertens* 2016 Jul 21 [Epub ahead of print].
- 4 Shurraw S, Hemmelgarn B, Lin M, et al. *Association between glycaemic control and adverse outcomes in people with diabetes mellitus and chronic kidney disease: a population-based cohort study*. *Arch Intern Med* 2011;171:1920-7.
- 5 Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, et al. *Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2015: a patient-centered approach: update to a position statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes*. *Diabetes Care* 2015;38:140-9.
- 6 Associazione Medici Diabetologi (AMD) - Società Italiana di Diabetologia (SID). *Standard italiani per la cura del diabete mellito 2016*.
- 7 Scirica BM, Bhatt DL, Braunwald E, et al. *Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus*. *N Engl J Med* 2013;369:1317-26.
- 8 Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, et al. *Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes*. *N Engl J Med* 2016;375:311-22.
- 9 Wanner C, Inzucchi SE, Lachin JM, et al. *Empagliflozin and Progression of Kidney Disease in Type 2 Diabetes*. *N Engl J Med* 2016;375:323-34.
- 10 *Clinical Practice Guideline on management of patients with diabetes and chronic kidney disease stage 3b or higher (eGFR < 45 mL/min)*. *Nephrol Dial Transplant* 2015;30(Suppl 2):ii1-142.
- 11 Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, et al. *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.
- 12 Leoncini G, Viazzi F, Pontremoli R. *Chronic kidney disease and albuminuria in arterial hypertension*. *Curr Hypertens Rep* 2010;12:335-41.
- 13 Viazzi F, Bonino B, Cappadona F, et al. *Renin-angiotensin-aldosterone system blockade in chronic kidney disease: current strategies and a look ahead*. *Intern Emerg Med* 2016;11:627-35.

Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale per la Prevenzione del Diabete Mellito tipo 2

Sintesi del Documento elaborato dalla Commissione Diabetologica Provinciale dell'ASP di Palermo

video-abstract

<https://goo.gl/Zi72Mb>

Riassunto

La realizzazione del Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale (PDTA) per la prevenzione del diabete mellito tipo 2 (DMT2) permetterà di definire in modo chiaro e condiviso un percorso di cura in grado di: identificare precocemente le persone a rischio e quelle con DMT2, riducendo i casi di diabete non diagnosticato; prevenire o ritardare l'insorgenza della malattia attraverso l'adozione di idonei stili di vita; effettuare una valutazione globale del rischio cardiometabolico con la possibilità di intervenire sui singoli fattori di rischio; garantire l'appropriatezza delle prestazioni erogate, riducendo la variabilità clinica e diffondendo la medicina basata sulle prove (EBM); integrare gli interventi all'interno di una rete multicentrica, che integri i medici di medicina generale (MMG) e i pediatri di libera scelta (PLS), capillarmente presenti nel territorio, con i Centri di Diabetologia (CD).

Definizione dei ruoli e delle attività all'interno del PDTA prevenzione

Compiti del MMG e del PLS:

- identificazione della popolazione a rischio di diabete tra i propri assistiti;
- diagnosi precoce di diabete e di IGT (ridotta tolleranza al glucosio) o IFG (alterata glicemia a digiuno) o HbA_{1c} (emoglobina glicata) 42-48 mmol/mol;
- follow-up dei soggetti a rischio con IGT o IFG o HbA_{1c} 42-48 mmol/mol;
- identificazione, tra i propri assistiti, delle persone con sindrome metabolica;
- identificazione, tra i propri assistiti, delle donne con diabete gestazionale;
- effettuazione, in collaborazione con il CD, di interventi di educazione sanitaria e counselling delle persone a rischio di diabete e malattie cardiovascolari (CV) rivolti, in particolare, all'adozione di stili di vita corretti;
- coinvolgimento dell'infermiere di studio nella promozione dei corretti stili di vita, e nella gestione del follow-up;
- monitoraggio dei comportamenti alimentari, secondo il piano di cura personalizzato;
- organizzazione dello studio (accessi, attrezzature, personale) per una gestione ottimale delle persone con alto rischio cardiometabolico;
- raccolta dei dati clinici delle persone inserite nel processo di cura in

Tindaro Iraci

*Medico di Medicina Generale-Diabetologo,
Area Metabolica SIMG Palermo;
Coordinatore del gruppo di lavoro per la realizzazione
del PDTA per la Prevenzione del diabete mellito tipo 2,
elaborato dalla Commissione Diabetologica Provinciale
dell'ASP di Palermo; Referente della Commissione
Diabetologica Vincenzo Provenzano*

Parole chiave

Screening
Diagnosi precoce
Prevenzione

Indirizzo per la corrispondenza

TINDARO IRACI
iraci.tindaro@virgilio.it

maniera omogenea con il CD di riferimento, mediante cartelle cliniche in formato elettronico.

Compiti del centro diabetologico:

- effettuazione, in collaborazione con i MMG, di interventi di educazione sanitaria e counseling delle persone a rischio di diabete e malattie CV, rivolti in particolare all'adozione di stili di vita corretti;
- coinvolgimento della figura infermieristica nella promozione dei corretti stili di vita;
- raccolta dei dati clinici delle persone a rischio in maniera omogenea con i MMG di riferimento, mediante cartelle cliniche, in formato elettronico;
- attività di formazione e aggiornamento di tutte le figure professionali coinvolte nel PDTA prevenzione.

Compiti della persona a rischio di diabete:

- acquisizione di un ruolo attivo e centrale nella gestione della propria condizione clinica;
- condivisione del percorso assistenziale e del calendario delle visite e degli incontri con il proprio MMG, il diabetologo e gli altri professionisti sanitari;
- partecipazione alle attività di educazione sanitaria;
- acquisizione di competenze, soprattutto nella gestione di corretti stili di vita, coerentemente con le proprie esigenze.

Tappe del percorso sanitario

1. Individuazione dei soggetti ad alto rischio di DMT2, attraverso l'analisi delle banche dati dei MMG e/o dei PLS

Soggetti di tutte le età con BMI ≥ 25 kg/m² e una o più tra le seguenti condizioni:

- inattività fisica;
- familiarità di 1° grado per DMT2;
- appartenenza a gruppo etnico ad alto rischio;
- ipertensione arteriosa ($\geq 140/90$ mmHg) o terapia antipertensiva in atto;
- bassi livelli di HDL colesterolo < 35 mg/dl e/o alti livelli di trigliceridemia > 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 *acanthosis nigricans*;
- evidenza clinica di malattie CV;
- HbA_{1c} ≥ 39 mmol/mol (5,7%), IGT o IFG in un precedente test di screening.

Oppure in assenza del criterio precedente, soggetti di età ≥ 45 anni.

Ragazzi/e di età >10 anni o all'inizio della pubertà se questa si verifica a un'età più giovane con sovrappeso (BMI $> 85^{\circ}$ percentile per età e sesso) e due dei seguenti fattori di rischio:

- familiarità di primo o secondo grado per DMT2;

- appartenenza a gruppo etnico ad alto rischio;
- segni di insulino-resistenza o condizioni associate a insulino-resistenza (*acanthosis nigricans*, ipertensione, dislipidemia, sindrome dell'ovaio policistico, peso alla nascita basso per l'età gestazionale);
- storia materna di diabete o diabete gestazionale durante la gestazione.

2. Esecuzione, nei soggetti a rischio, dei test di screening per la diagnosi precoce di DMT2 e delle condizioni di disglicemia (IFG/IGT/HbA_{1c} compresa tra 42 e 48 mmol/mol)

I programmi di screening dei soggetti ad alto rischio di diabete possono essere basati sulla determinazione della glicemia a digiuno, dell'HbA_{1c} e dell'OGTT (curva da carico orale di glucosio) (Fig. 1). Il dosaggio dell'HbA_{1c} deve essere standardizzato e allineato alla nuova metodica IFCC (*International Federation of Clinical Chemistry*) ed espressa in mmol/mol.

- *In caso di glicemia ≥ 126 mg% o HbA_{1c} ≥ 48 mmol/mol* (confermata in almeno 2 diverse occasioni, qualora fossero assenti i sintomi tipici della malattia), sarà posta diagnosi di DMT2.
- *In caso di glicemia compresa tra 100 e 125 mg% (IFG)*, è indicato l'OGTT con 75 g di glucosio. L'OGTT permette l'identificazione precoce di soggetti con DMT2 caratterizzato da iperglicemia prevalentemente postprandiale e di soggetti con IGT.
- *In caso di glicemia < 100 mg% o HbA_{1c} < 42 mmol/mol*, permane l'iniziale condizione di rischio di diabete, con normale tolleranza al glucosio (NGT).

Un efficace piano di screening deve prevedere anche la messa a punto di un follow-up attivo dei soggetti inclusi in tale programma. I soggetti con disglicemia devono essere sottoposti a re-test annuale, i soggetti con NGT ogni 2-3 anni.

3. Esecuzione dei test di screening per la diagnosi precoce della sindrome metabolica

La sindrome metabolica è un'entità clinica multifattoriale caratterizzata dalla presenza di alterazioni della tolleranza glucidica, ipertensione arteriosa, dislipidemia aterogena (basso HDL, ipertrigliceridemia), obesità, soprattutto viscerale, tutte anomalie metaboliche che riconoscono come fattore causale comune l'insulino-resistenza e sono considerate fattori di rischio per lo sviluppo di DMT2 e malattie CV.

IL MMG deve effettuare quindi interventi di screening opportunistici per la diagnosi precoce della sindrome metabolica. Viene utilizzato l'algoritmo proposto dalla Società Italiana per la Prevenzione Cardiovascolare (SIPREC) basato sui criteri NCEP ATP III. Per ogni assistito che accede in studio, il MMG deve misurare la circonferenza addominale, la PAO (pressione arteriosa omerale), deve ricercare in archivio la presenza di glicemia

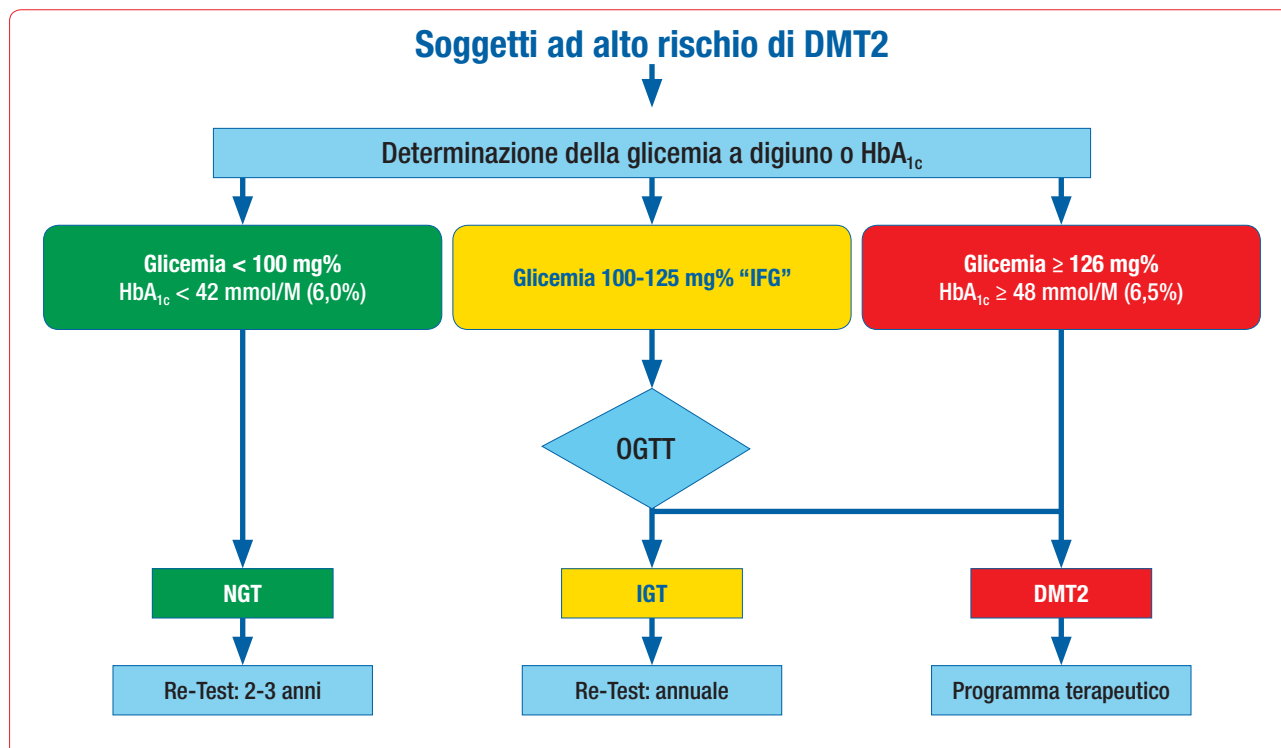


Figura 1.
Procedure di screening e follow-up dei soggetti ad alto rischio di DMT2.

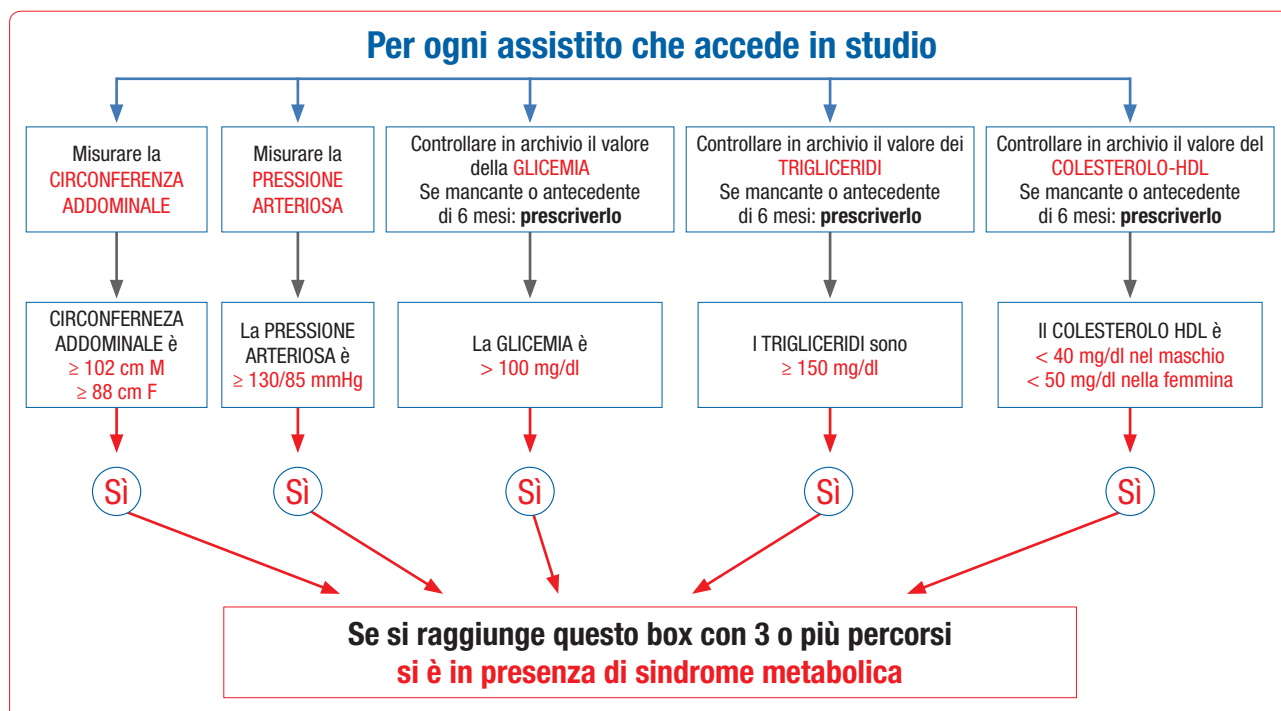


Figura 2.
Algoritmo per lo screening della sindrome metabolica (da Società Italiana per la Prevenzione Cardiovascolare, SIPREC).

a digiuno, trigliceridemia, colesterolo HDL. In particolare deve ricercare la presenza di circonferenza addominale $\geq 102/88$ rispettivamente nell'uomo e nella donna, PAO $\geq 130/85$ mmHg, glicemia ≥ 100 mg%, trigliceridi ≥ 150 mg%, HDL < 40 o 50 mg% rispettivamente nell'uomo e nella donna. Quando coesistono 3 o più di queste condizioni si è in presenza di sindrome metabolica (Fig. 2).

4. Esecuzione dei test di screening per la diagnosi precoce del diabete gestazionale

Tra la 16-18^a settimana di gestazione, lo screening prevede l'OGTT in categorie a rischio elevato, donne con almeno uno dei seguenti fattori di rischio:

- diabete gestazionale pregresso;
- obesità (BMI > 30);

- riscontro di glicemia a digiuno tra 100 e 125 mg%, all'inizio o prima della gravidanza.

Se l'OGTT risulta normale deve essere ripetuto tra la 24-28 settimana.

Tra la 24-28^a settimana di gestazione, lo screening è previsto in una popolazione più ampia:

in donne con almeno uno dei seguenti fattori di rischio:

- familiarità per DMT2 (familiari di 1° grado);
- età ≥ 35 anni;
- sovrappeso o obesità (BMI ≥ 25);
- pregresso diabete gestazionale, anche se con screening normale alla 16-18 settimana;
- storia di macrosomia fetale $> 4,5$ kg;
- etnia a elevato rischio (Fig. 3).

L'OGTT deve essere effettuato con un carico di 75 g di glucosio

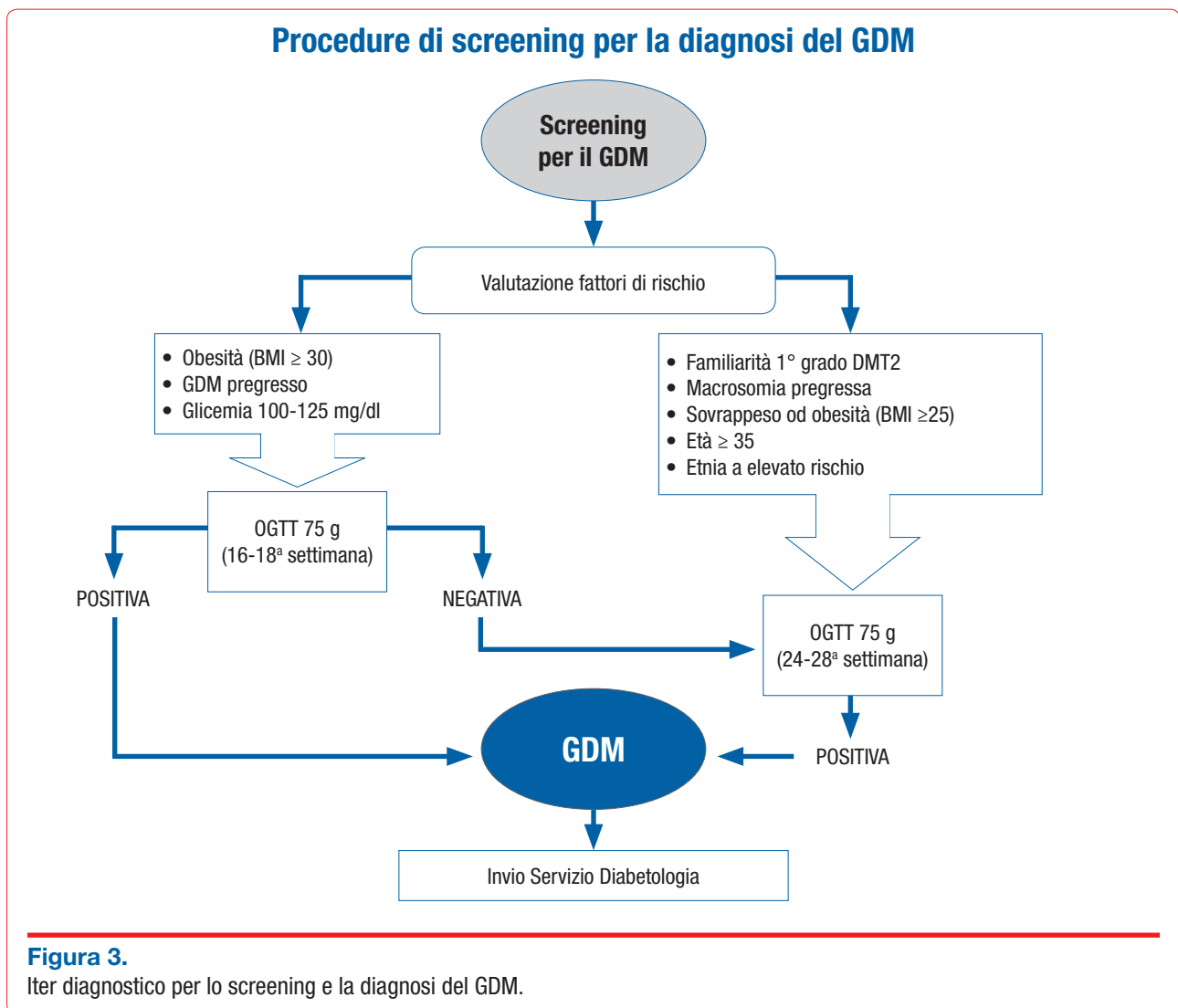


Figura 3. Iter diagnostico per lo screening e la diagnosi del GDM.

e prevede la misurazione della glicemia a digiuno, dopo 1 ora e dopo 2 ore. Sono definite affette da diabete gestazionale le donne con uno o più valori di glicemia plasmatica superiori alle soglie di 92 mg%, 180 mg% e 153 mg% rispettivamente a digiuno dopo 60' e 120'.

Le donne con pregresso GDM devono sottoporsi a un OGTT 75 g. per lo screening del DMT2, dopo 6 settimane dal parto ed entro 6 mesi. Il controllo successivo deve prevedere un OGTT 75 g ogni 3 anni. Se vi è una alterata tolleranza glucidica (IFG o IGT) il test deve essere ripetuto ogni anno.

5. Follow-up dei soggetti con disglucemia: IFG o IGT o HbA_{1c} compresa tra 42-48 mmol/mol (6,00-6,49%)

Le condizioni di *disglucemia*, IFG o IGT o HbA_{1c} compresa tra 42 e 48 mmol/mol, si caratterizzano per il rischio di diabete e per l'elevato rischio CV.

Il follow-up di queste condizioni prevede:

- *ogni 12 mesi* il controllo della glicemia a digiuno e il monitoraggio dei fattori di rischio CV (PAO, peso corporeo, circonferenza vita);

- *ogni 12 mesi* deve essere effettuata la valutazione dell'assetto lipidico;
- *ogni 12 mesi* deve essere ripetuto l'OGTT.

In assenza di diagnosi di diabete si continua il follow-up.

I soggetti con disglucemia devono essere sottoposti a interventi di prevenzione (Fig. 4).

6. Interventi di prevenzione

Nelle persone con IFG e/o IGT e/o HbA_{1c} 42-48 mmol/mol (6,00-6,49%) e/o sindrome metabolica, sono raccomandate strategie di prevenzione basate prevalentemente su interventi sullo stile di vita e correzione dei fattori di rischio cardiometabolico. Evitare il sovrappeso e svolgere un'attività fisica regolare (20-30 minuti al giorno o 150 minuti alla settimana) rappresentano i mezzi più appropriati per ridurre il rischio di insorgenza di DMT2 nei soggetti con IGT. Sebbene non formalmente dimostrato è probabile che questa raccomandazione sia valida anche per altre forme di disglucemia (IFG, HbA_{1c} 42-48 mmol/mol [6,00-6,49%]). I soggetti con ridotta tolleranza ai carboidrati devono essere incoraggiati a modificare le abitudini alimentari secondo queste indicazioni:

- ridurre l'apporto totale di grassi (< 30% dell'apporto ener-

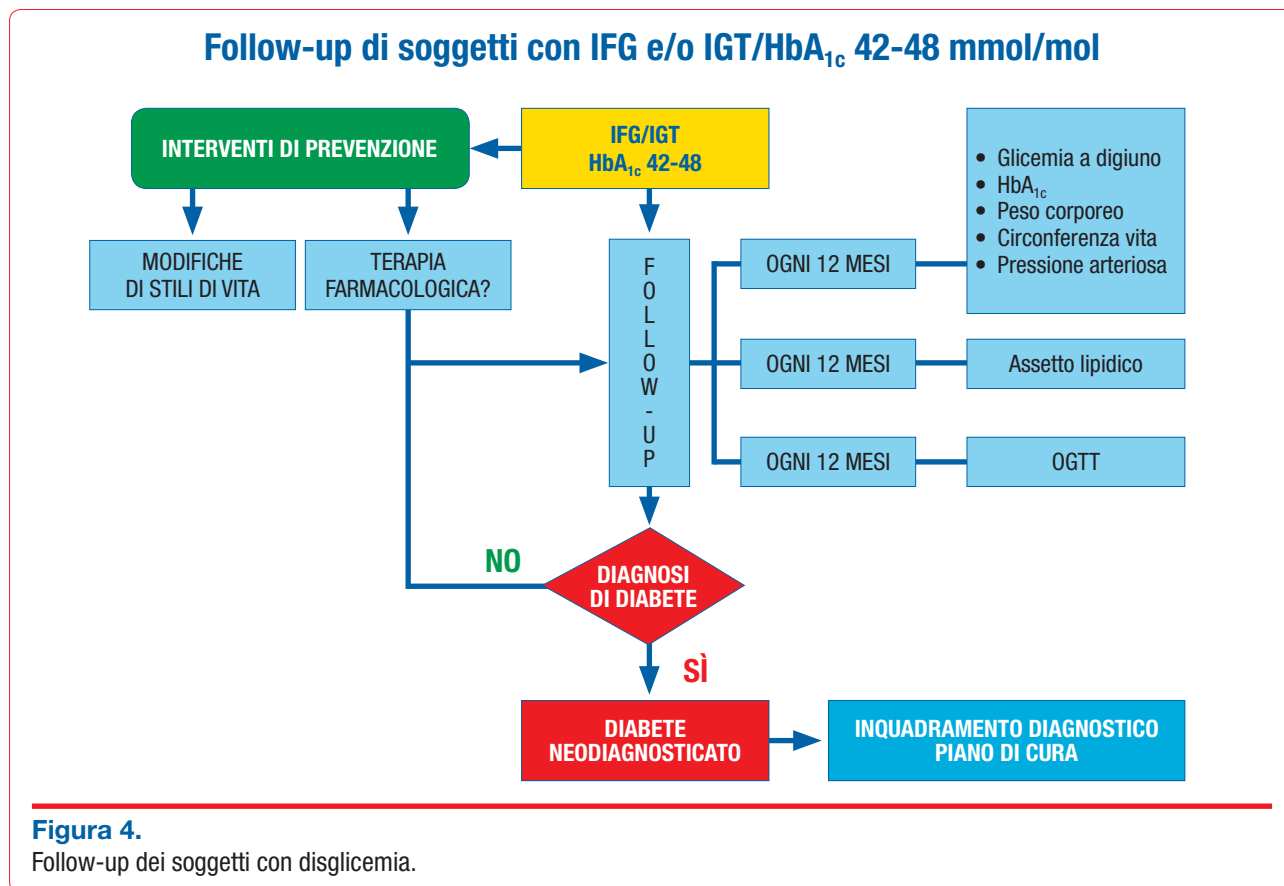


Figura 4.

Follow-up dei soggetti con disglucemia.

getico giornaliero) e particolarmente degli acidi grassi saturi (meno del 10% dell'apporto calorico giornaliero);

- aumentare l'apporto di fibre vegetali (almeno 15 g/1000 kcal).

Nei soggetti con rischio molto elevato di sviluppare DMT2 (quelli con una storia di diabete gestazionale, obesità severa e rapida progressione dell'iperglicemia) un trattamento farmacologico (metformina, acarbose, glitazoni) può essere considerato in aggiunta all'intervento sullo stile di vita. La prevenzione non è fra le indicazioni ministeriali per l'uso di tali farmaci (off-label). L'intervento preventivo sarà tanto più efficace, se ai programmi di modifica dello stile di vita saranno associati trattamenti farmacologici rivolti alla correzione di tutti i fattori di rischio cardiometabolico (dislipidemia, ipertensione arteriosa, sovrappeso e obesità). Il loro controllo permette di prevenire e/o ritardare la comparsa del diabete e delle malattie CV.

7. Valutazione del percorso sanitario

L'attività svolta sarà documentata e monitorata attraverso la rilevazione periodica di *indicatori di screening e diagnosi e di indicatori di valutazione della protezione cardiometabolica* (Tab. I).

8. Modello organizzativo (rete multicentrica)

Il PDTA per la prevenzione del DMT2 è quindi basato su un modello organizzativo che prevede una rete multicentrica con interventi integrati tra MMG, PLS e CD (Fig. 5).

All'interno di nuove formule organizzative, Aggregazioni Funzionali Territoriali (AFT) e Unità Complesse di Cure Primarie (UCCP), il MMG e i PLS dovranno sempre di più assumere il ruolo di coordinatori di tutti gli interventi sanitari, che dovranno essere programmati e condotti con il metodo del follow-up attivo, secondo i criteri della medicina d'iniziativa e ispirati al *Chronic Care Model*.

Tabella I. Indicatori di screening e di valutazione della protezione cardiometabolica.

| Aspetti della cura e caratteristiche dei relativi indicatori | Indicatore selezionato | Tipo di indicatore | Denominatore | Risultato | Dati da raccogliere per il calcolo dell'indicatore | Formato dei dati |
|--|--|----------------------|--|--|--|--|
| Screening e diagnosi | Numero di pazienti con nuova diagnosi di DM2 nell'anno | Descrittivo generale | Numero totale di pazienti con DMT2 nell'anno | % di pazienti con nuova diagnosi di DMT2 rispetto al numero totale di pazienti con DMT2 nell'anno | Classificazione del diabete Anno di diagnosi del diabete | Codici ICD-9-CM 250.x0 o 250.x2 Data aaaa |
| Aspetti della cura e caratteristiche dei relativi indicatori | Indicatore selezionato | Tipo di indicatore | Denominatore | Risultato | Dati da raccogliere per il calcolo dell'indicatore | |
| Indicatore di processo (protezione CV) | % di pazienti con almeno una valutazione del peso corporeo e del BMI nell'anno | Processo | Numero totale di pazienti con IFG o IGT o HbA _{1c} compresa tra 42-48 mmol/mol o sindrome metabolica, visti nell'anno | % di pazienti visti nell'anno con almeno una misurazione del peso corporeo e del BMI | Data della misurazione più recente del peso corporeo e del BMI nell'anno | |
| Indicatore di processo (protezione CV) | % di pazienti con almeno una valutazione del profilo lipidico nell'anno | Processo | Numero totale di pazienti con IFG o IGT o HbA _{1c} compresa tra 42-48 mmol/mol o sindrome metabolica, visti nell'anno | % di pazienti visti nell'anno con almeno una valutazione del profilo lipidico nell'anno (colesterolo LDL o colesterolo totale + colesterolo HDL + trigliceridi misurati nella stessa data) | Data della valutazione più recente del profilo lipidico nell'anno | |
| Indicatore di processo (protezione CV) | % di pazienti con almeno una misurazione di PAO nell'anno | Processo | Numero totale di pazienti con IFG o IGT o HbA _{1c} compresa tra 42-48 mmol/mol o sindrome metabolica, visti nell'anno | % di pazienti visti nell'anno con almeno una misurazione di PAO | Data della misurazione più recente della PAO nell'anno | |

PDTA PER LA PREVENZIONE DEL DMT2

Integrare gli interventi all'interno di una rete multicentrica

MMG

- **Procedure di screening** per la diagnosi precoce di DMT2 e disglicemia
- **Procedure di screening** per la diagnosi precoce di sindrome metabolica e GDM
- **Follow-up** di soggetti con disglicemia, sindrome metabolica e pregresso GDM
- **Interventi di prevenzione** nei soggetti con disglicemia e sindrome metabolica

Centro di Diabetologia:

- **Interventi di prevenzione** nei soggetti con rischio di diabete molto alto:
 - IGT
 - Pregresso GDM
 - Obesità severa

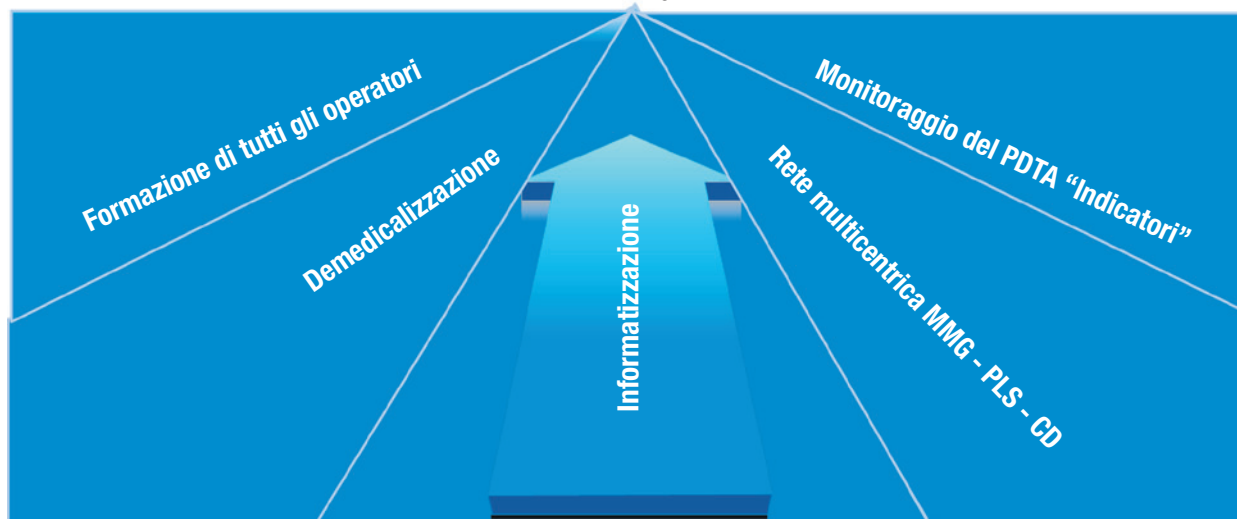


Figura 5.

Modello organizzativo del PDTA del DMT2.

Il MMG e il PLS avranno la responsabilità dei seguenti interventi:

- procedure di screening per la diagnosi precoce di DMT2, IFG, IGT e HbA_{1c} compresa tra 42-48 mmol/mol, della sindrome metabolica e GDM;
- follow-up di soggetti con IFG, IGT, HbA_{1c} tra 42-48 mmol/mol, sindrome metabolica e pregresso GDM;
- interventi di prevenzione nei soggetti con IFG, IGT e sindrome metabolica.

I CD avranno la responsabilità di:

- interventi di prevenzione nei soggetti con rischio di diabete molto alto: IGT, pregresso GDM, obesità di grado elevato.

I centri di educazione alla salute avranno la responsabilità di:

- campagne di sensibilizzazione e informazione sulla popolazione generale e a rischio di diabete.

Per facilitare tale processo è utile avvalersi dei seguenti strumenti:

- costituzione, di un team di lavoro, preposto alla *formazione e aggiornamento di tutti gli operatori sanitari* coinvolti nel PDTA per la prevenzione del diabete, in particolare MMG, pediatri, infermieri professionali, dietisti ecc.;

- la demedicalizzazione: coinvolgimento attivo del personale di supporto, in particolare collaboratore di studio e figure infermieristiche formate e dedicate, cui delegare parte delle attività assistenziali. Il *personale di supporto* dovrebbe contribuire a effettuare le sedute educazionali, contribuendo all'empowerment del paziente; dovrebbe curare il monitoraggio dei parametri clinici (peso corporeo, circonferenza addominale, PAO, ...), il monitoraggio dell'aderenza al programma educativo (stili di vita e attenzioni nutrizionali) e alla eventuale terapia farmacologica. Il personale di supporto dovrebbe inoltre assicurare la programmazione e lo svolgimento del follow-up, attraverso l'organizzazione del calendario degli appuntamenti, il richiamo telefonico del paziente, la registrazione di esami e accertamenti, la preparazione di ricette e impegnative;
- l'*informatizzazione*: realizzazione di un idoneo sistema informativo che consenta, attraverso l'analisi dei database dei MMG, di individuare facilmente i soggetti a rischio di diabete, e attraverso un sistema di indicatori, di monitorare l'intero programma

di prevenzione, facendo emergere eventuali criticità clinico-gestionali con la possibilità di apportare i necessari correttivi.

Un efficace sistema informativo deve garantire inoltre la comunicazione tra i diversi professionisti coinvolti nel processo assistenziale. Un unico database dovrebbe contenere i principali dati clinici e gestionali, al fine di rendere veramente efficace il coordinamento tra le diverse figure professionali e la continuità assistenziale.

Documenti di riferimento

- Piano nazionale sulla malattia diabetica* - Ministero della Salute 2013.
- Gestione integrata del diabete mellito di tipo 2 nell'adulto* - Progetto IGEA.
- Standard of Medical Care in Diabetes* - ADA 2015.
- Standard italiani per la cura del diabete mellito* - 2016.
- Educazione terapeutica della malattia diabetica* - OMS 1998.

SEZIONE DI AUTOVALUTAZIONE



Secondo gli Standard italiani per la cura del diabete, quali tra queste categorie sono considerate a rischio di diabete

- soggetti con IMC ≥ 25 , con familiarità di primo grado per DMT2 (genitori, fratelli)
- soggetti con IMC ≥ 25 , con ipertensione arteriosa ($\geq 140/90$ mmHg) o terapia antipertensiva in atto
- soggetti con IMC ≥ 25 , con bassi livelli di colesterolo HDL (< 35 mg/dl) e/o elevati valori di trigliceridi (> 250 mg/dl)
- tutte le precedenti

Quale delle seguenti procedure di screening del DMT2 è raccomandata dagli Standard Italiani per la Cura del Diabete?

- misurazione della glicemia a digiuno su plasma venoso in laboratorio
- dosaggio dell'HbA_{1c} standardizzato e allineato IFCC
- OGTT nei soggetti con alterata glicemia a digiuno, IFG, soprattutto in presenza di altri fattori di rischio di diabete
- tutte le precedenti

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

I soggetti con ridotta tolleranza ai carboidrati devono essere incoraggiati a modificare le abitudini alimentari secondo le seguenti indicazioni:

- ridurre l'apporto totale di grassi ($< 30\%$ dell'apporto energetico giornaliero) e particolarmente degli acidi grassi saturi (meno del 10% dell'apporto calorico giornaliero)
- aumentare l'apporto di fibre vegetali (almeno 15 g/1000 kcal)
- ridurre drasticamente l'apporto di carboidrati
- a + b

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



PACINI
EDITORE
MEDICINA

Bellezza Angelica, Obesità, Diabete e Guarigioni Miracolose

La storia vera di una bellissima bambina obesa dall'infanzia alla maturità

Antefatto

Biondissima, occhi verdi chiari, aggraziata erede di una bella progenie di Normanni che hanno lasciato i propri geni in Sicilia, la protagonista di questo caso clinico, obesa fin dall'infanzia, ha trascorso gli anni più importanti della propria vita sotto la mia osservazione di medico di famiglia e ora è diventata una nonna, ancorché giovane, di due splendidi nipoti.

Racconterò, in breve, la storia clinica e umana di una bellissima adolescente che si sposa, diventa madre, contendendo la propria qualità di vita con un'obesità che ne ha condizionato lo stato di salute fino a ora, mortificandone la femminilità, la sessualità e la bellezza, che stava sotto gli occhi di tutti. Non senza la sorpresa finale che getta le premesse per una migliore speranza sul futuro.

Primo step

Raffaella, cinquantatré anni, alta cm 165, peso attuale 80 kg, ha un indice di massa corporea (BMI) 29,40 e una circonferenza vita di 102. Ha un assetto lipidico perfettamente normale e non ha mai avuto problemi pressori. Proviene da una condizione più severa di obesità (109 kg, BMI 40), perdurata per circa venticinque anni. Più avanti scopriremo a cosa sia dovuto l'importante dimagrimento che si è verificato negli ultimi venti mesi.

Il padre è deceduto per neoplasia maligna del colon. La madre, vivente, è affetta da diabete mellito tipo 2 in trattamento insulinico. Sposa a vent'anni, ha avuto due figli, di cui una obesa fin dall'infanzia e che l'ha resa nonna qualche anno fa, l'altro, un maschio, in lieve sovrappeso e in buona salute. Ha sempre svolto vari e sporadici lavori saltuari, si è occupata prevalentemente della famiglia.

Ha sempre seguito un regime alimentare controllato e tentato più volte un approccio specialistico al suo problema di obesità. Ha conseguito qualche volta risultati apprezzabili grazie alla sua propensione ai sacrifici alimentari ma non ha mai raggiunto, negli ultimi venti anni, un peso inferiore ai novanta chilogrammi per poi riguadagnarlo in poco tempo, attestandosi sui cento e più chilogrammi di media.

Circa all'età di 43 anni cominciò a soffrire di violente lumbalgie molto persistenti che per anni l'hanno costretta all'assunzione di farmaci antidolorifici e oppioidi. Affetta da scoliosi dall'adolescenza, si complicò manifestando parecchie ernie vertebrali intraspongiose, un'artrosi spiccata delle vertebre lombari, tre ernie discali i cui effetti compressivi radicolari l'hanno costretta a subire una stabilizzazione chirurgica del rachide lombare.

Corrado Artale

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

Obiettivi

- **Narrare, attraverso le conoscenze acquisite nell'esercizio della medicina generale, i vissuti delle persone, studiando le relazioni tra malattie e qualità di vita, sessualità e immagine corporea**
- **Confermare i rapporti tra obesità e diabete, riscoprendo una proporzionalità inversa quando la massa grassa diminuisce**
- **Ribadire l'efficacia innegabile della chirurgia dell'obesità sulle patologie a essa correlate**
- **Stabilire con maggior chiarezza quali siano le reali possibilità terapeutiche delle varie forme di obesità**

Indirizzo per la corrispondenza

CORRADO ARTALE
c.artale1@virgilio.it

Proprio in quell'epoca, in occasione di un trattamento farmacologico con steroidi effettuato in diversi periodi, manifestò la comparsa di una forma lieve di diabete mellito. Curata con i presidi igienico-dietetici che, in pratica, era abituata a praticare fin da adolescente, assunse anche metformina 1500 mg in tre somministrazioni. I livelli di emoglobina glicata sono stati sempre inferiori al 7%, la massima glicemia a digiuno 132 mg/dl, quella postprandiale 170 mg/dl, l'aderenza ai presidi dietetici e terapeutici sempre apprezzabile, esclusa la pratica di attività fisica, non tollerata per le alterazioni del rachide lombare e per la presenza di sperone calcaneare. Pratica appena può ginnastica in acqua. Il decorso della malattia diabetica è stato particolarmente benigno. L'emoglobina glicata seguita in questi anni era compresa fra 5,8 e 6,2%, il quadro lipidico accettabile e LDL colesterolo 100 mg/dl senza uso di statine.

Domande

Ci sono reali possibilità terapeutiche efficaci nell'obesità costituzionale?

La storia di questa paziente, sostanzialmente reduce da decine di tentativi, anche ben condotti, di approssicare la condizione di obesità costituzionale con i tradizionali metodi igienico dietetici, dimostra la sostanziale inefficacia dei presidi tradizionali di tipo dietetico e igienico sanitario, soprattutto per due aspetti: l'entità della riduzione ponderale e la persistenza dei risultati conseguiti ¹.

La comparsa di diabete era prevedibile in questa persona?

La condizione di obesità costituzionale, in sé, è fattore di rischio importante per la comparsa di diabete (diabesità).

Secondo Step

Venti anni fa, qualche tempo dopo l'ultima gravidanza, aveva accusato scarsa continenza urinaria. Il fenomeno con gli anni si è aggravato tanto che le è stato applicato un pace maker stimolatore vescicale. Inserita, alla morte del padre per carcinoma del colon metastatizzato, in un programma di screening per il tumore del colon, subisce l'asportazione di un polipo del colon.

Nonostante un periodo di relativo benessere, ricomincia la sintomatologia sciatalgica con un'importante componente di dolore cronico. Raffaella deve fare nuovamente ricorso ad analgesici centrali e notevoli limitazioni funzionali rendono penose le sue giornate.

Su consiglio degli ortopedici e dell'endocrinologo che la curano, inizia il percorso per la chirurgia bariatrica.

La risposta all'approccio dietoterapico si è sempre dimostrata deludente in questa paziente, obesa costituzionalmente, e il calo ponderale troppo modesto rispetto ai risultati desiderabili.

Il BMI della paziente in questa fase della sua storia clinica è di 35.

Se, prima, il perder peso era una necessità di ordine estetico, ora s'impone per motivi importanti di salute.

Domande

Le complicanze articolari e ossee abbastanza precoci sono da ascrivere all'obesità?

Indubbiamente la condizione di stress cronico articolare dovuta al peso, insieme alla presenza di una scoliosi ha condizionato la gravità e la precocità delle lesioni vertebrali e dei dischi. La madre di Raffaella, diabetica in lieve sovrappeso ma non obesa, ha manifestato anch'essa precoci alterazioni vertebrali, a testimonianza dell'importanza dell'influsso dei fattori genetici.

L'incontinenza urinaria può associarsi all'obesità o al diabete?

L'obesità comporta incontinenza urinaria fra le sue conseguenze. In questo caso potrebbero essere una concausa e sono da valutare, piuttosto, le conseguenze dei parti e le alterazioni del pavimento pelvico. Si tratta di una complicazione molto invalidante per una donna e coinvolge negativamente la sessualità e l'immagine personale.

La forma di diabete tipo due di Raffaella, peraltro favorita dal frequente uso di steroidi e perdurata per dieci anni, è di tenore modesto e difficilmente è in grado di alterare i riflessi minzionali.

Terzo Step

Iniziato il lungo percorso valutativo e preparatorio alla chirurgia bariatrica, Raffaella comincia lentamente il suo percorso di rinascita. Dopo il bendaggio gastrico e la perdita di circa otto chilogrammi abbastanza rapidamente, il dimagrimento si ferma per ricominciare a un ritmo più sostenuto diversi mesi dopo un intervento laparoscopico di by-pass gastrico. Da allora il dimagrimento diventa progressivo e più rapido.

I risultati sulla sintomatologia lombare sono apprezzabili. Il diabete in pratica scompare già nella fase del bendaggio gastrico, l'ultima glicata è 4,6%.

Compare, invece, una sintomatologia insolita per Raffaella. Una franca depressione si manifesta, prima, con qualche attacco di panico poi con i sintomi franchi di una depressione reattiva. Per fortuna accetta un immediato trattamento con SSRI (Inibitori Selettivi del Reuptake della Serotonina) e benzodiazepine che, nel volgere di sei mesi, la rimettono in perfetta salute psichica.

Continua il lento processo di dimagrimento e la trasformazione, veramente sorprendente, in una avvenente, giovane nonna. Non assume alcun farmaco per il diabete che, di fatto, è completamente regredito. Non farmaci per il dolore, nessun psicofarmaco.

La riconquista di una soddisfacente immagine di sé la ricompensa per tutte le sofferenze che la hanno accompagnata fin da bambina. Miracoli o meno che siano, il suo futuro si prospetta migliore di quel che si poteva immaginare.

Domande

Era indicata correttamente la chirurgia bariatrica in questa paziente?

L'indicazione è più che corretta². L'obesità aveva causato gravi menomazioni a Raffaella che, ricordo, è portatrice di pace maker vescicale ed esiti di stabilizzazione chirurgica di tre vertebre lombari. Il diabete tipo due che si era manifestato verso i quaranta anni, pur ben controllato da dieta e farmaci, avrebbe nel tempo causato anch'esso alterazioni dello stato di salute della paziente³. Il recidivare dei sintomi dolorosi di compressione midollare e radicolare lombare imponeva una riduzione stabile del peso corporeo.

Al momento del primo intervento di bendaggio gastrico il BMI (35) della paziente rientrava nelle indicazioni internazionali condivise per il ricorso alla chirurgia dell'obesità⁴.

Che cosa accadrà nel futuro riguardo alla malattia diabetica in questa paziente?

Come facilmente previsto, la malattia si è risolta già dopo il bendaggio gastrico a testimonianza che la restrizione calorica e il dimagrimento hanno ripristinato l'omeostasi glicemica. La paziente sospese i farmaci (metformina 1500 mg, in 3 somministrazioni) al momento dell'intervento. Sebbene a distanza di tempo dalla chirurgia bariatrica vi sia la possibilità di una ricomparsa della patologia, persistendo al momento il progredire della riduzione ponderale, appare improbabile che ciò avvenga. Malgrado non vi siano abbondanti evidenze sul lungo termine, sappiamo che la riduzione o la scomparsa del diabete avviene nel 72% dei casi e dopo dieci anni questo tasso si dimezza al 36%⁵.

Può esservi relazione tra la depressione comparsa nel periodo di maggior dimagrimento nella paziente e l'intervento subito?

Sebbene non vi siano episodi depressivi nella storia clinica di Raffaella né nella sua famiglia, non si può né escludere né confermare che l'episodio depressivo subito abbia relazione con l'importante perdita di peso della paziente. Mentre vi sono evidenze di peggioramento di malattie psichiatriche preesistenti, tanto che la valutazione psicologica e psichiatrica del candidato alla chirurgia bariatrica costituisce una tappa fondamentale per essere ammessi alla terapia, non ve ne sono altrettante per la comparsa di nuovi disturbi psichici in conseguenza del dimagrimento conseguito. Credo che per definire la questione sia necessario estendere le valutazioni dei follow-up nei soggetti già sottoposti al trattamento dimagrante alla ricerca di altri casi di effetti collaterali psichiatrici⁶.

Bibliografia

- 1 Casazza K, Fontaine KR, Astrup A, et al. *Myths, presumptions, and facts about obesity*. N Eng J Med 2013;368:446-54.
- 2 Chang SH, Stoll CR, Song J, Varela JE, et al. *The effectiveness and risks of bariatric surgery: an updated systematic review and meta-analysis, 2003-2012*. JAMA surgery 2014;149:275-87.
- 3 Schauer PR, Kashyap SR, Wolski K, et al. *Bariatric surgery versus intensive medical therapy in obese patients with diabetes*. N Eng J Med 2012;366:1567-76.
- 4 Handelsman Y, Bloomgarden ZT, Grunberger G, et al. *American association of clinical endocrinologists and american college of endocrinology - clinical practice guidelines for developing a diabetes mellitus comprehensive care plan - 2015*. Endocr Pract 2015;21(Suppl 1):1-87.
- 5 Dixon JB, O'Brien PE, Playfair J, et al. *Adjustable gastric banding and conventional therapy for type 2 diabetes: a randomized controlled trial*. JAMA 2008;299:316-23.
- 6 Sjöström L. *Review of the key results from the Swedish Obese Subjects (SOS) trial-a prospective controlled intervention study of bariatric surgery*. J Intern Med 2013;273:219-34.

Corso Formazione Bocconi

Riccardo Candido

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

Il 23 giugno scorso si è svolta a Milano la giornata conclusiva del corso di formazione “MIND-AMD (*Managing Innovation In Diabetes*)”, realizzato da *SDA Bocconi School of Management*, in collaborazione con l’Associazione Medici Diabetologi e con il contributo non condizionante di Novo Nordisk. L’iniziativa, voluta e attivata dal CDN sotto la presidenza del prof. Antonio Ceriello, ha riscosso ampio consenso. L’obiettivo del corso, che si inserisce nel processo di valorizzazione della diabetologia e del diabetologo, è stato quello di fornire competenze manageriali, gestionali e relazionali, complementari a quelle medico-specialistiche, a giovani diabetologi che andranno a ricoprire ruoli direzionali nel prossimo futuro. Il diabetologo, infatti, come ogni altro specialista, non potrà prescindere dall’essere un manager capace, oltre che un buon medico.

Il corso, che ha visto partecipare 25 giovani diabetologi AMD provenienti da tutta Italia, si è articolato in 5 moduli mensili di 3 giorni l’uno (da ottobre 2015 fino a marzo 2016) e rappresenta una vera novità nel panorama formativo medico e diabetologico.

Le tematiche relative ai 5 moduli formativi, sviluppate durante il corso, hanno riguardato le seguenti aree:

1. *ambiente*: il Servizio Sanitario Nazionale;
2. *strategia e organizzazione*: sviluppare la diabetologia;
3. *programmazione e cost management*: governare la diabetologia;
4. *self-empowerment*: competenze per dirigere;
5. *follow-up*.

Ciascuno dei moduli era caratterizzato da specifici obiettivi:

- **Modulo I**
 - a. conoscere e interpretare lo scenario della sanità in Italia, sia rispetto al Servizio Sanitario Nazionale che all’evoluzione dei consumi privati;
 - b. comprendere ed interpretare l’evoluzione e la riconfigurazione dei rapporti e relazioni tra industria e sistema sanitario, dalle logiche di mercato a quelle di partnership;
 - c. approfondire il fenomeno della cronicità e le implicazioni future, in termini clinici, manageriali, socio-ambientali ed economici;
 - d. comprendere l’andamento della spesa farmaceutica e le potenzialità dell’HTA a livello aziendale e di programmazione.
- **Modulo II**
 - a. sviluppare un modello imprenditoriale e di servizio per la diabetologia, distintivo nel contesto attuale del SSN;
 - b. comprendere i motivi manageriali e gestionali della diffusione dei modelli di rete clinica e collaborazione inter-organizzativa e quali le implicazioni per la diabetologia;
 - c. la gestione per processi e i percorsi per la gestione integrata del diabete.
- **Modulo III**
 - a. conoscere i principali strumenti di programmazione e controllo: budget e ciclo delle performance;
 - b. sviluppare un cruscotto direzionale per i centri di diabetologia.

- **Modulo IV**
 - a. sviluppare competenze personali per la gestione del personale;
 - b. acquisire delle tecniche e competenze di negoziazione in contesti complessi, conflittuali e incerti;
 - c. comprendere il valore e i principi dei processi di comunicazione;
 - d. come esercitare la leadership e motivare i collaboratori.
- **Modulo V**
 - a. sviluppare i temi di cambiamento organizzativo e gestionale del SSN affrontati nei moduli precedenti verso i modelli e gli strumenti innovativi proposti nel dibattito più recente, nazionale e internazionale;
 - b. dalla cronicità alla multi-cronicità, come cambia il paradigma della presa in carico: implicazioni per la diabetologia.

Per rafforzare la continuità del percorso di apprendimento, tra i momenti di aula e di lavoro individuale, sono, state condotte, in aggiunta, delle sessioni virtuali (*Webinar*), finalizzati a:

- riprendere i temi trattati in aula;
- approfondire temi specifici segnalati dai partecipanti;
- supportare i *field project*.

Il corso si è concluso con la presentazione in plenaria da parte dei partecipanti, divisi in cinque gruppi di lavoro, dei *Field Project*, progetti che hanno sviluppato i temi centrali per la professione e il posizionamento di AMD e della diabetologia nelle realtà aziendali e nel dibattito manageriale del SSN.

I temi sono stati individuati in collaborazione, tra la faculty SDA Bocconi e AMD e i lavori di gruppo sono stati condotti in parallelo con lo svolgimento del percorso d'aula, rafforzando una prospettiva inter-funzionale e trasversale del processo di apprendimento.

Ogni gruppo è stato seguito dalla tutorship di un docente SDA Bocconi e dalla *mentorship* di uno o più rappresentanti di AMD. Le tematiche sviluppate dai field project sono state:

1. Misurare il valore in diabetologia: cosa e come?
2. I centri diabetologici ospedalieri: quale rete e come organizzarli?
3. Il centro diabetologico: quale formula di servizio e *business mode*?
4. Gestire la cronicità in diabetologia: quali opzioni per integrare la filiera produttiva tra ospedale e territorio?
5. La diabetologia tra LEA e mercato: quali equilibri, quali sviluppi?

Il percorso formativo intrapreso con il corso di formazione Bocconi si collega e si integra in modo molto stretto al progetto DIA&INT che AMD sta sviluppando. Un progetto basato su strumenti all'avanguardia di analisi organizzativa e gestione dati, che punta a far emergere le "best practice" dell'assistenza e a valorizzare, all'interno di un moderno *Chronic Care Model*, il ruolo della diabetologia.

AMD, che ha sempre percorso i tempi sia in termini di organizzazione sia di formazione (educazione terapeutica, centralità della persona, PDTA, appropriatezza), è fortemente interessata a sviluppare quest'ambito, con l'intenzione di fare formazione su management, specificità e modelli organizzativi in modo non solo innovativo ma anche con esercitazioni sul campo. Questo Corso ha dato il via a un filone di estremo interesse e costituisce un fiore all'occhiello rappresentato dalla partnership con Bocconi, alla quale anche AMD offre il proprio *know-how* della specificità diabetologica.

Link di riferimento

<http://www.sdabocconi.it/it/news/2016/07/amd-sda-bocconi-creano-il-diabetologo-30-medico-skills-manageriali>.

<http://www.sdabocconi.it/it/eventi/2016/06/mind-amd-managing-innovation-diabetes-verso-diabetologia-30>.

http://www.infodiabetes.it/news/single/6/il_master_management_innovation_in_diabetology_-_mind-amd/.

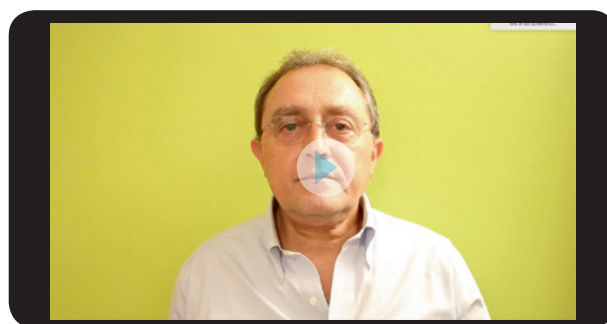
Attività Fisica e Obesità



<https://goo.gl/Zg3u7x>

Maurizio di Mauro

*Responsabile UO Diabetologia
Policlinico di Catania*



1. L'obesità è un'emergenza?

L'obesità è uno dei problemi principali di salute pubblica e deve essere considerata come una vera e propria patologia, la cosiddetta patologia del benessere. Nella maggior parte dei casi è causata da stili di vita non corretti come il ridotto dispendio energetico da inadeguata o nulla attività fisica e/o da sovraccarico alimentare (diete ipercaloriche, ricche prevalentemente in carboidrati e grassi saturi). L'accumulo di grasso in eccesso predispone così sempre più precocemente a numerose patologie come le malattie cardiovascolari (diabete, infarto del miocardio, ictus cerebrale) e ai tumori.

2. Qual è la prevalenza dell'obesità?

Secondo l'Organizzazione Mondiale della Sanità, la prevalenza dell'obesità a livello mondiale è raddoppiata negli ultimi trent'anni investendo non solo i Paesi a più alta tecnologia ma anche quelli a medio-basso reddito. Anche in Italia la prevalenza è in continuo aumento. Si stima che oltre il 40% della popolazione è in sovrappeso o obesa e tale percentuale tende aumentare nelle classi di età più avanzate superando il 60% negli over 65 anni.

3. Anche le fasce più giovani sono interessate?

Questa piaga sociale purtroppo non è presente soltanto negli adulti. Il sovrappeso e l'obesità interessa sempre di più le fasce più giovani a partire dai 5 anni con numeri davvero preoccupanti. Si stima che oltre il 30% della popolazione giovanile sia in sovrappeso o obesa. E ciò è legato al fatto che la nostra cultura promuove la "sedentarietà" attraverso i cambiamenti dietetici (Fast-food, cibi ad elevata densità calorica, aumento delle

porzioni), ridotti spazi per l'esercizio fisico a scuola, uso di auto o moto, aumento delle abitudini sedentarie per utilizzo di TV, smartphone, video games, mancanza di supervisione da parte dei genitori ecc.

4. L'attività fisica è importante?

L'obesità non si cura con i farmaci, spesso richiesti al medico come semplice rimedio per perdere peso. È sempre più indispensabile avviare percorsi motivazionali all'attività motoria per spingere il paziente obeso o in sovrappeso a ridurre il peso corporeo attraverso una riduzione dell'introito calorico e una adeguata attività motoria. Iniziare subito, senza avere una minima preparazione e senza dimestichezza nell'utilizzo di attrezzi sportivi, potrebbe essere pericoloso per le conseguenze che ne potrebbero derivare a carico del sistema muscolo-scheletrico (strappi, stiramenti, ecc.) e al sistema cardiocircolatorio. L'obeso deve concordare il programma di attività fisica e percepirlo così come piacevole, adatto e non faticoso. Un programma ben pianificato e condiviso permette così alla persona obesa non solo di perdere peso ma di migliorare la performance cardiorespiratoria e la sfera psichica.

Per far ciò bisogna affidarsi a trainer competenti come i Laureati in Scienze Motorie dopo specifica formazione.

5. Qual è il costo economico dell'obesità?

I costi dell'obesità si possono riassumere in costi medici diretti (farmaci, visite specialistiche, accertamenti diagnostici e ricoveri ospedalieri), costi in termini di produttività persa (giornate lavorative perse) e costi in termini di riduzione di qualità e durata di vita. Infatti il soggetto obeso è maggiormente predisposto a patologie come il diabete mellito, la BPCO, le malattie cardiovascolari incidendo così pesantemente sulla spesa sanitaria, la quale cresce con l'aumento della classe di obesità e nelle fasce di età più avanzate. Si stima che dei 4,5 miliardi della spesa sanitaria legata a sovrappeso e obesità, oltre 1.5 miliardi sono attribuibili a patologie come il diabete.

6. È possibile prevenire l'obesità?

Si può fare molto per prevenire sovrappeso e obesità, e qui le Istituzioni possono e devono fare molto per aiutare soggetti obesi ad intraprendere percorsi diagnostico-terapeutici corretti. Innanzitutto è indispensabile limitare l'assunzione di cibi ipercalorici contenenti zuccheri e grassi, l'uso di bevande zuccherate, cibi confezionati. Aumentare il consumo di vegetali (verdure, legumi, cibi freschi, ecc.). Ridurre le porzioni, limitare l'uso di alcol, non tenere il frigorifero pieno. Cercare di incrementare il movimento, utilizzare le scale e non l'ascensore, raggiungere il posto di lavoro a piedi parcheggiando l'auto ad almeno 1 km da esso. Fare una regolare attività fisica (almeno 150 min a settimana) affidandosi ad un trainer con formazione specifica.

TUTTO DIABETE



NOTIZIE DAL MONDO
DEL FARMACO



NOTIZIE DAL MONDO
DELLA DIAGNOSTICA



NOTIZIE DAL MONDO
DEI DEVICE



FOCUS



Un Caso che sembrava Irrecuperabile ...

Daniela, 50 anni, un'impiegata "sedentaria", veniva inviata presso il servizio diabetologico nel gennaio 2014, in seguito a un episodio di ipoglicemia (59 mg/dl con tremore e sudorazione), nel corso di una virosi.

La paziente, diabetica dal 2008 e ipertesa dal 2009, riferiva di essere affetta anche da sindrome bipolare dal 1999, successivamente alla seconda gravidanza. Al momento del primo accesso al servizio diabetologico la paziente assumeva come terapia ipoglicemizzante glibenclamide (5 mg/die) associata a metformina (2 g/die). L'emoglobina glicosilata era 7,0%, con un automonitoraggio glicemico domiciliare che mostrava forte variabilità. Il BMI era 33,3 kg/m². La pressione arteriosa risultava in buon controllo (120/80 mm Hg).

Veniva sospesa la glibenclamide per evitare ipoglicemie e proseguita metformina a dosaggio invariato, raccomandando un corretto stile di vita al fine di ridurre il peso corporeo e l'insulino-resistenza.

Alla successiva visita, dopo 4 mesi circa, l'emoglobina glicosilata risultava aumentata e fuori target (7,7%) e la paziente riferiva intolleranza gastrointestinale alla metformina, in precedenza mai manifestatasi. Veniva quindi consigliata una progressiva riduzione della posologia della metformina, raccomandando l'aderenza a un corretto stile di vita. Poiché, nonostante la riduzione della posologia, persistevano gli effetti collaterali, veniva rapidamente sospesa la metformina e iniziato un inibitore della DPP-IV, cui si associava poco dopo un'insulina (analogo basale) a causa del progressivo incremento dei valori glicemici.

Il compenso glicemico era in progressivo peggioramento (HbA_{1c} 9,9%), anche per la totale mancanza di compliance della paziente al *life style* proposto, con incremento evidente del peso corporeo (indice di massa corporea, BMI, 35,8 kg/m²).

La terapia veniva quindi modificata con il passaggio allo schema insulinico basal bolus e la reintroduzione di una piccola dose di metformina, rapidamente sospesa per riaccutizzazione sintomatologia gastrointestinale. Purtroppo, nonostante le elevate dosi insuliniche progressivamente raggiunte nella speranza di ottenere un miglioramento del controllo glicemico (138 U/die), il quadro clinico della paziente peggiorava in modo progressivo (HbA_{1c} 11,5%, BMI 37 kg/m², pressione arteriosa 145/85 mmHg), anche alla luce dell'atteggiamento di totale "rifiuto" della malattia e assenza di impegno nello stile di vita da parte della paziente.

Qualche tempo dopo, in occasione dell'ennesimo riscontro di HbA_{1c} ben oltre il target consigliato, è stata "tentata" l'associazione alla terapia insulinica di un inibitore SGLT2 (trasportatore sodio-glucosio di tipo 2), il dapagliflozin, un farmaco dal meccanismo d'azione diverso da quello delle altre classi di farmaci utilizzate nella terapia del diabete¹ e insulino-indipendente, nella speranza di ottenere il miglioramento di un quadro clinico che ormai sembrava irrecuperabile.

Poco dopo l'inizio della terapia si è assistito a un netto miglioramento del compenso glicemico, tanto da indurre la paziente a ridurre le dosi insuliniche², andando a ottenere anche una maggiore stabilità dei valori glicemici nell'arco delle 24 ore, indice di minor variabilità glicemica.

Fin dalle prime settimane la paziente riferiva polidipsia e poliuria, sintomatologia poi scemata nel corso del tempo. Inizialmente è comparsa disuria, risoltasi spontaneamente dopo 3 settimane.

Il controllo glicemico, il peso e la pressione arteriosa sono andati rapidamente migliorando, così come l'approccio della paziente alla patologia diabetica. Infat-

Paola Del Sindaco

*Responsabile U.O.S. Diabetologia,
Distretto del Perugino, USL Umbria 1*

Parole chiave

**Diabete Mellito tipo 2
Dapagliflozin
Insulina**

Indirizzo per la corrispondenza

PAOLA DEL SINDACO
paola.delsindaco@uslumbria1.it

Tabella I.

| | T0 | 3 mesi | 6 mesi |
|---------------------------------|--------|--------|--------|
| HbA _{1c} (%) | 11,7 | 9,3 | 8,3 |
| Peso (kg) | 91 | 87 | 83 |
| BMI | 37,4 | 35,7 | 34,1 |
| Pressione arteriosa (mm/Hg) | 145/85 | 140/80 | 130/80 |
| Dose totale di insulina (U/die) | 138 | 126 | 110 |

ti, la rapida riduzione di glicemia e peso hanno determinato uno stato di maggior benessere nella paziente, con un netto miglioramento dello stato psicologico e conseguentemente dello stile di vita, soprattutto per quanto riguarda l'attività fisica.

Concludendo, in una situazione che sembrava difficile da risolvere,

anche a causa della particolarità della paziente, l'associazione alla terapia insulinica di dapagliflozin, un inibitore SGLT2, ha migliorato sensibilmente e in tempi brevi controllo glicemico e peso con una riduzione della posologia insulinica del 20% in sei mesi, contribuendo anche a cambiare positivamente l'approccio della paziente verso la gestione della propria patologia.

Bibliografia

- DeFronzo RA, Davidson JA, Del Prato S. *The role of the kidneys in glucose homeostasis: a new path towards normalizing glycaemia*. *Diabetes Obes Metab* 2012;14:5-14.
- Wilding JP, Woo V, Rohwedder K, et al. *Dapagliflozin in patients with type 2 diabetes mellitus receiving high dose of insulin: efficacy and safety over 2 years*. *Diabetes Obes Metab* 2014;16:124-36.

caso clinico

Contro l'inerzia terapeutica Un Caso di Efficacia (Persistente) di Dapagliflozin

Maurizio Rondinelli

UO Diabetologia - Endocrinologia,
Dipartimento Cardiovascolare e Metabolico,
IRCCS MultiMedica, Sesto San Giovanni, Milano

Parole chiave

Dapagliflozin
Inerzia terapeutica
Durability
Microalbuminuria

La signora E.B, ex fumatrice, è affetta da diabete mellito tipo 2 dal 2008, all'età di 44 anni (riscontro occasionale in corso di check up aziendale). Familiarità per diabete tipo 2 (madre ed entrambe le nonne). Nient'altro di rilevante in anamnesi.

La paziente è in cura presso il nostro ambulatorio da gennaio 2014, quando si presentava in visita con scarso compenso glicometabolico (HbA_{1c} 8,7%, lipoproteina a bassa densità, LDL, 141 mg/dl, trigliceridi 280 mg/dl), sovrappeso corporeo (indice di massa corporeo, BMI, 28,5 kg/m²; peso 79,5 kg), presenza di microalbuminuria (ACR 154 mg/g) e creatinina nella norma in terapia con solo metformina 1500 mg/die; in considerazione dell'età di insorgenza della patologia, si sottoponeva a screening per LADA (anticorpi anti GAD negativi). Veniva modificata la terapia introducendo associazione fissa metformina/inibitore della dipeptidil-peptidasi IV (DPP-IV) e rosuvastatina 20 mg/die, ottenendo nell'anno successivo un discreto miglioramento del compenso, tuttavia senza ottenere il target prefissato per una paziente relativamente giovane (poco più di 50 anni) e con breve durata di malattia (HbA_{1c} mai < 7,2-7,3% con prevalente iperglicemia basale, persistenza di ipertrigliceridemia e microalbuminuria), nonostante una buona aderenza a un corretto stile di vita (calo ponderale: BMI 27,1 kg/m²; peso 75,5 kg). A marzo 2015 ulteriore peggioramento (HbA_{1c} 8,5%, glicemia a digiuno 259 mg/dl, LDL 64 mg/dl, trigliceridi 182 mg/dl) per cui si modificava la terapia sostituendo l'inibitore della DPP-IV con dapagliflozin, mantenendo invariata metformina 2000 mg/die. Dopo un mese, rivalutando il diario, si assisteva a un netto miglioramento del profilo glicemico (in particolare miglioramento delle glicemie a digiuno e riduzione dei picchi post prandiali dopo cena) a fronte di una terapia ben tollerata, che pertanto si confermava, rilasciando piano terapeutico per dapagliflozin.

Al controllo di settembre 2015 questi erano i dati più rilevanti: BMI 25,3 kg/m²; peso 70,5 kg, HbA_{1c} 7,3%, glicemia a digiuno 167 mg/dl, LDL 50 mg/dl, trigliceridi 86 mg/dl, ACR 35 mg/g. Al controllo successivo ulteriore miglioramento del compenso glicemico (HbA_{1c} 6,8%).

All'ultimo controllo (settembre 2016), dopo circa 18 mesi di terapia, si conferma l'efficacia della terapia in corso, evidenziabile con il mantenimento di emoglobina glicata a target (6,8%), un'ulteriore riduzione del peso corporeo (in questa ultima rilevazione pari a 68 kg ovvero -7,5 kg dall'inizio di dapagliflozin, circonferenza vita -3 cm e normalizzazione del BMI pari a 24,4 kg/m²), con miglioramento della glicemia a digiuno (144 mg/dl) e dell'albuminuria (ACR 25 mg/g). Inoltre si segnala che i valori pressori (paziente normotesa con pressione arteriosa intorno a 110/70) sono rimasti stabili in corso di terapia.

Infine, la paziente afferma di essere soddisfatta della terapia in corso, riferisce sensazione di maggiore benessere e una migliore predisposizione a prendersi cura di sé.

Questo caso suggerisce efficacia della terapia con dapagliflozin in pazienti trattati con soli ipoglicemizzanti orali, e la persistenza dei risultati ottenuti in termini di compenso glicemico, calo ponderale e riduzione della microalbuminuria.

Bibliografia di riferimento

- Bailey CJ, Gross JL, Hennicken D, et al. *Dapagliflozin add-on to metformin in type 2 diabetes inadequately controlled with metformin: a randomized, double-blind, placebo-controlled 102-week trial*. BMC Med 2013;11:43.
- Bolinder J, Ljunggren Ö, Johansson L, et al. *Dapagliflozin maintains glycaemic control while reducing weight and body fat mass over 2 years in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on metformin*. Diabetes Obes Metab 2014;16:159-69.
- De Nicola L, Gabbai FB, Liberti ME, et al. *Sodium/glucose cotransporter 2 inhibitors and prevention of diabetic nephropathy: targeting the renal tubule in diabetes*. Am J Kidney Dis 2014;64:16-24.
- Del Prato S, Nauck M, Durán-García S, et al. *Long-term glycaemic response and tolerability of dapagliflozin versus a sulphonylurea as add-on therapy to metformin in patients with type 2 diabetes: 4-year data*. Diabetes Obes Metab 2015;17:581-90.
- Fioretto P, Stefansson BV, Johnsson E, et al. *Dapagliflozin reduces albuminuria over 2 years in patients with type 2 diabetes mellitus and renal impairment*. Diabetologia 2016;59:2036-9.
- Goring S, Hawkins N, Wygant G, et al. *Dapagliflozin compared with other oral anti-diabetes treatments when added to metformin monotherapy: a systematic review and network meta-analysis*. Diabetes Obes Metab 2014;16:433-42.

Indirizzo per la corrispondenza

MAURIZIO RONDINELLI
maurizio.rondinelli@multimedica.it

Aggiunta in Terapia di Exenatide r.p. in un caso di diabete tipo 2 con obesità grave e in trattamento con metformina 3 g/die con scarsi risultati

Pasquale Alfidi

UOS di Diabetologia, Ospedale di Avezzano

Parole chiave

Exenatide r.p.

Metformina

Diabete tipo 2

M.R. è una signora di 64 anni, giunta alla nostra osservazione dopo 6 mesi dalla diagnosi di diabete tipo 2.

È sin dall'inizio in terapia con metformina 3 g/die.

Alla prima visita si riscontra una emoglobina glicata di 9,6%, una glicemia basale di 185 mg/dl e un indice di massa corporea (BMI) di 47,6.

La paziente ha al suo attivo vari tentativi di dieta, tutti naufragati, con sua notevole frustrazione. Ipertesa da 10 anni, è attualmente in terapia con candesartan 32 mg.

In occasione di questo primo incontro le viene proposto di aggiungere alla metformina un'iniezione settimanale di exenatide r.p., nell'intento di sfruttare il favorevole effetto di questo presidio terapeutico sul peso corporeo oltre che sull'emoglobina glicata.

Dopo un'iniziale titubanza, la paziente accetta e sceglie di effettuare l'iniezione sottocutanea il lunedì mattina.

Viene rivista dopo 15 giorni per una verifica del diario glicemico.

Le glicemie denotano un miglioramento già a partire dalla seconda settimana. Purtroppo, riferisce un effetto collaterale che ritiene di non poter continuare a tollerare: una persistente nausea.

Pertanto, nonostante il promettente impatto sulle glicemie, è intenzionata a interrompere il trattamento.

Le viene proposto di sospendere il farmaco per due settimane, con la speranza di una riduzione della nausea.

Alla data stabilita per il controllo la paziente riferisce che alla ripresa del trattamento ha riscontrato soltanto una leggera sensazione di nausea, svanita già al secondo giorno. Il diario evidenzia dei riscontri glicemici più che soddisfacenti.

Viene rivalutata a trenta giorni, questa volta per un controllo completo.

Questi i confortanti rilievi: HbA_{1c}: 7,1%, FPG: 114 mg/dl, BMI: 45,9.

Dopo 2 mesi e mezzo dalla prima visita i risultati sono a dir poco confortanti. La paziente, superato l'iniziale problema della nausea, appare adesso motivata a continuare la terapia.

Al controllo successivo, tre mesi dopo la seconda visita, si riscontra un ulteriore miglioramento: HbA_{1c}: 6,2%, FPG: 109 mg/dl, BMI: 44,6.

La verifica fissata a un anno dall'inizio della terapia con exenatide r.p. è molto soddisfacente.

Questi i risultati: HbA_{1c}: 5,8%, FPG: 89 mg/dl, BMI: 43,2.

La paziente riferisce di aver iniziato una moderata attività fisica, con delle lunghe passeggiate, che da anni non riusciva a fare a causa del peso eccessivo.

Questo caso emblematico illustra efficacemente gli effetti positivi di una terapia con exenatide a r.p. in un soggetto con obesità grave e diabete mal controllato con la sola metformina, sulla sua quotidianità oltre che sul piano squisitamente clinico, raggiungendo il target glicemico in meno di un anno.

Ha proposto anche l'unico effetto collaterale possibile, cioè la nausea, peraltro svanito nel tempo. La perseveranza della paziente ha permesso di superare questo iniziale ostacolo e di porre le basi per un buon controllo del suo diabete negli anni futuri.

Bibliografia di riferimento

Malone J, Trautmann M, Wilhelm K, et al. *Exenatide once weekly for the treatment of type 2 diabetes*. Expert Opin Investig Drugs 2009;18:359-67.

Indirizzo per la corrispondenza

PASQUALE ALFIDI

pasqualealfidi@virgilio.it

Risposte ai precedenti questionari 2016, vol. 16, n. 2

Gli SGLT2 inibitori nella pratica clinica • G. Stagno, M. Passamonti

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

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

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

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

Gli inibitori degli SGLT2 agiscono con un meccanismo:

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

Gli inibitori degli SGLT2 non sono indicati nei pazienti con:

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

Grasso viscerale, testosterone e rischio cardiovascolare • R.A. Condorelli, S. La Vignera, L.M. Mongiò, M. di Mauro, A.E. Calogero

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

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

Il T ha un ritmo diurno, con:

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

L'invecchiamento nei maschi è accompagnato da:

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

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

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