



SIMG
SOCIETÀ ITALIANA DI
MEDICINA GENERALE
E DELLE CURE PRIMARIE

Volume **diciassette** Numero **uno** Duemila **diciassette**



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 3130239 • 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 - Marzo 2017.
Rivista stampata su carta TCF (Total Chlorine Free) e verniciata idro.
Registrazione presso il Tribunale di Pisa n. 15 del 31-7-2001.
Periodico trimestrale. L'editore resta a disposizione degli aventi diritto con i quali non è stato possibile comunicare e per le eventuali omissioni.
Le fotocopie per uso personale del lettore possono essere effettuate nei limiti del 15% di ciascun fascicolo di periodico dietro pagamento alla SIAE del compenso previsto dall'art. 68, commi 4 e 5, della legge 22 aprile 1941 n. 633. Le riproduzioni effettuate per finalità di carattere professionale, economico o commerciale o comunque per uso diverso da quello personale possono essere effettuate a seguito di specifica autorizzazione rilasciata da AIDRO, Corso di Porta Romana n. 108, Milano 20122, segreteria@aidro.org, <http://www.aidro.org>. I dati relativi agli abbonati sono trattati nel rispetto delle disposizioni contenute nel D.Lgs. del 30 giugno 2003 n. 196 a mezzo di elaboratori elettronici a opera di soggetti appositamente incaricati. I dati sono utilizzati dall'editore per la spedizione della presente pubblicazione. Ai sensi dell'articolo 7 del D.Lgs. 196/2003, in qualsiasi momento è possibile consultare, modificare o cancellare i dati o opporsi al loro utilizzo scrivendo al Titolare del Trattamento: Pacini Editore Srl - Via A. Gherardesca 1 - 56121 Pisa.

EDITORIALE

Un fantasma si aggira per l'Europa ...
G. Medea 1

SEZIONE DI FORMAZIONE PER L'AUTOVALUTAZIONE aggiornamento

PCOS metabolica e possibili ricadute di interesse diabetologico
R.A. Condorelli, S. La Vignera, A.E. Calogero, M. Di Mauro 3

pratica professionale

Stile di vita ancestrale e collisione evolutiva:
Parte 4 – Sapido, sapiente, sciocco o iperteso?
F. Gregorio, N. Musacchio, D. Gregorio, G. Stagno 9

governo clinico

L'attività fisica: uno strumento prezioso per la cura del diabete ... poco utilizzato
L. Di Geronimo, C. Chirico, G. D'Andrea 17

CASO CLINICO

Dimagrimento anomalo, un caso di iperfunzione tiroidea
I. Paolini 24

REPORT CONGRESSI E CONVEGNI

VIII Convegno Nazionale Fondazione AMD, Palermo 17-19/11/16
A. Costa 29

TUTTO DIABETE

caso clinico

Uso di exenatide monosettimanale in un paziente con diabete mellito tipo 2
con controllo glicemico scadente (8,3%)
G. Gravina 32

review

Gli analoghi dell'insulina ad azione ritardo: dalla storia di ieri alle opzioni di oggi
F. Porcellati, C.G. Fanelli, G.B. Bolli 34

VIDEO AGGIORNAMENTI

Position Paper SIMG-FADOI-AMD sull'utilizzo di ASA
a basse dosi in prevenzione cardiovascolare
D. Parretti, G. Medea **video** 50

SEZIONE DI AUTOVALUTAZIONE

Risposte ai precedenti questionari, 2016, vol. 16, n. 4 51

Un Fantasma si Aggira per l'Europa ...

Gerardo Medea

Area di Interesse Metabolica, Endocrinologica e Diabetologica della SIMG

Da circa 5 anni SIMG, attraverso l'Area di interesse metabolico-diabetologica, ha aderito al gruppo di medici di medicina generale europei con speciale interesse in diabetologia (*Primary Care Diabetes Europe* – PCDE, <http://www.pcdeurope.org/>).

Il PCDE Group nacque 20 anni fa sulla spinta della dichiarazione di Saint Vincent (ottobre 1989) in cui i rappresentanti di Governi, Ministeri della Sanità e organizzazioni di pazienti di tutti i Paesi europei, sotto l'egida di OMS (Organizzazione Mondiale della Sanità) e IDF (*International Diabetes Federation*), approvarono e firmarono un documento storico che è tuttora il principale riferimento internazionale per la lotta al diabete (Tab. I).

I fondatori volevano per l'appunto contribuire a realizzare gli apprezzabili obiettivi della dichiarazione, raggruppando i professionisti europei che lavorano per il diabete nel setting territoriale.

I bracci operativi più importanti del PCDE Group sono la pubblicazione di un giornale (<http://www.primary-care-diabetes.com/>) e l'organizzazione di una Conferenza Europea biennale (l'ultima si è svolta a Barcellona nell'aprile 2016).

Il PCDE Group ha tra i suoi obiettivi quelli di contribuire a promuovere la reciproca collaborazione, gli scambi culturali e lo sviluppo di servizi di alta qualità nell'assistenza diabetologica in tutti i Paesi europei, di incoraggiare la realizzazione di ricerche originali in diabetologia in circa tutti i differenti aspetti gestionali e di fungere da punto di riferimento e contatto tra i vari gruppi di diabetologia in Europa in *Primary Care*.

È quindi fondamentale incoraggiare e supportare le *best practices* in diabetologia in tutte le Nazioni. Questo, per quanto scontato, è proprio il punto cruciale che ci ha indotto ad aderire al Gruppo Europeo dei GPs con speciale interesse in diabetologia.

Nelle motivazioni che il Presidente PCDE, Johan Wens, mi chiese di inviare all'atto della richiesta di adesione, scrissi: *"I spent a large part of my life to improve the general practice and, in particular, the diabetes skills of GP's in Italy. In my country the diabetes environment is original and strange, because (since 1985) a law has caused an involution of the Italian GP's in the diabetes management. Furthermore, the Italian Drug Agency forbids to prescribe the new diabetes drugs to the GP's. So, for many years I'm working (by scientific, political and cultural actions) to improve and transform this complicated situation"*.

Il tema è noto e i nostri lettori ci perdoneranno, spero, la pervicace insistenza con la quale lo riproponiamo ciclicamente, anche sulle pagine di questo nostro magazine. Ma è un tema che ci è caro e che stimola il nostro orgoglio di medici di famiglia. Anche perché crediamo che evocarlo corrisponda anche forse a esorcizzarlo.

I GP's europei, per quanto diversi possano essere i sistemi sanitari e i livelli organizzativi della Medicina Generale nelle singole nazioni, non conoscono e non vivono i problemi evocati nel breve inciso di cui sopra.

Indirizzo per la corrispondenza

GERARDO MEDEA
medea.gerardo@alice.it

Tabella I. La Dichiarazione di Saint Vincent: sintesi dei punti più importanti.

<ul style="list-style-type: none"> • Poiché il diabete minaccia almeno dieci milioni di cittadini europei, occorre porsi come obiettivo per i pazienti diabetici una vita vicina alle aspettative normali, sia per qualità sia per durata
<ul style="list-style-type: none"> • Avviare programmi per l'individuazione e il controllo del diabete e delle sue complicanze, che siano basati su due componenti principali: l'autocura e l'appoggio della comunità
<ul style="list-style-type: none"> • Sensibilizzare i professionisti della salute e la popolazione a prevenire la malattia, organizzando l'addestramento alla gestione del diabete non soltanto per i malati, ma anche per le loro famiglie, i loro ambienti di lavoro, le équipes di assistenza sanitaria
<ul style="list-style-type: none"> • Promuovere l'indipendenza, la parità di diritti e l'autosufficienza dei diabetici di ogni età, eliminando ogni ostacolo a una piena integrazione dei cittadini diabetici nella società
<ul style="list-style-type: none"> • Mettere in atto misure efficaci per la prevenzione delle complicanze, diminuendo di almeno un terzo i casi di cecità e di insufficienza renale, abbattendo la metà del numero di amputazioni di arti per cancrena diabetica, riducendo morbilità e mortalità per malattie coronariche e, infine, raggiungendo fra le donne diabetiche esiti di gravidanze vicini a quelli delle non diabetiche
<ul style="list-style-type: none"> • Costituire sistemi di monitoraggio delle procedure diagnostiche e terapeutiche utilizzando la tecnologia informatica più avanzata

Il loro ruolo nella gestione del diabete tipo 2 (e per certi versi anche per il tipo 1) non è messo in discussione da nessuna legge o percorso diagnostico assistenziale locale. Nessuna *Drug Agency* nazionale impedisce loro di prescrivere farmaci di indiscussa utilità per il diabete.

Ciascuno di loro ha la podestà e le conoscenze per prescrivere quei farmaci in base alle proprie competenze e ai bisogni dei pazienti, nel rispetto dei criteri di appropriatezza, di sicurezza e di sostenibilità del Sistema Sanitario Nazionale.

Nel frattempo, in Italia, in campo diabetologico la Medicina Generale sta lentamente affondando nelle sabbie mobili dei piani terapeutici e dei variegati e fantasiosi modelli regionali per la gestione delle cronicità.

Succederà come per il dolore; tema in cui per decenni una legge miope e terroristica ha costretto e abituato i medici a non conoscere e usare i farmaci per il dolore, coltivandone l'ignoranza e condannando i pazienti a inutili ed evitabili sofferenze. La recente legge 38/2010 ha corretto il tiro, ma la necessaria inversione di rotta sta comportando un dispendio di risorse umane ed economiche immenso.

Un paradosso poiché tutto ciò era più semplicemente... evitabile. Il contatto internazionale col PCDE Group va allora proprio nella

direzione di respirare un'aria nuova, fresca, di libertà e creatività. Ci interessava anche prendere le distanze dalla paludosa e vischiosa situazione Italiana in cui, per fortuna e nonostante tutto, l'assistenza diabetologica complessiva esprime buoni livelli di qualità e intensità di cure (ma si potrebbe fare molto di più). Sulla scia di queste riflessioni anche la nostra Rivista MEDIA adotterà, con il prossimo numero, qualche interessante novità editoriale. Molti degli articoli saranno sempre preceduti da un *abstract* in lingua inglese: prima mossa per chiedere in futuro un gemellaggio con la consorella rivista del PCDE. Inoltre, aumenteremo i contenuti politici, introducendo una nuova rubrica: un'intervista gestita interamente dal *board* scientifico-editoriale a personaggi autorevoli del mondo politico e scientifico, ma sempre con expertise in diabetologia.

Nella lettera di cui sopra a J. Wens così concludevo:

"Furthermore, I believe that the international relationships could accelerate the transformation of the strange Italian situation".

Vale a dire l'auspicio che prima o poi il 'fantasma' che si aggira per l'Europa illumini con la sua luce spettrale la mente di coloro che governano e/o hanno la responsabilità di decidere il futuro e il destino dei medici di medicina generale italiani.

PCOS Metabolica e possibili ricadute di interesse diabetologico

Rosita A. Condorelli, Sandro La Vignera,
Aldo E. Calogero, Maurizio Di Mauro

Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale,
Università di Catania

Parole chiave

PCOS

Insulino-Resistenza

Obesità

Summary

La resistenza all'insulina è una condizione comunemente associata alla sindrome dell'ovaio policistico (PCOS). Nella pratica clinica questa associazione potrebbe avere importanti ripercussioni di interesse diabetologico. Il rischio di sviluppare il diabete tipo 2 è significativamente aumentato e la capacità secretoria delle cellule beta del pancreas potrebbe essere compromessa. Anche nelle giovani donne con diabete tipo 1 l'eccesso di insulina esogena è associata a iperandrogenismo: questo è un altro elemento chiave della sindrome dell'ovaio policistico.

Introduzione

La PCOS (sindrome dell'ovaio policistico) rappresenta una condizione clinica molto diffusa con la quale l'endocrinologo è chiamato quotidianamente a confrontarsi. Le donne con PCOS possono richiedere consulenza per differenti motivazioni: inestetismi legati all'iperandrogenismo (acne, irsutismo), anovulazione cronica e infertilità di coppia, disordini del ciclo mestruale e prevenzione oncologica nei casi di iperplasia endometriale cronica, gestione clinica dei principali disordini metabolici legati alla condizione di obesità e insulino-resistenza, che spesso caratterizza la presentazione clinica di queste pazienti.

Per insulino-resistenza intendiamo una specifica condizione nella quale una determinata quantità di insulina evoca una risposta biologica anormale. I meccanismi alla base di questa condizione possono riguardare anomalie del prodotto di secrezione delle cellule beta pancreatiche (anomala molecola dell'insulina o conversione incompleta della proinsulina in insulina), presenza di elevate concentrazioni sieriche di ormoni ad azione controinsulare, presenza di anticorpi anti-insulina e/o anticorpi anti recettore dell'insulina, infine, anomalie dei tessuti bersaglio, per diminuito numero dei recettori insulinici o difetto post-recettoriale. L'insulina si lega a un recettore di tipo tirosinchinasico in grado di attivare due possibili vie di segnalazione intracellulare. La prima mediata dall'attivazione di IP3 (inositolo 1,4,5-trifosfato)-kinasi associata a migliorata captazione periferica del glucosio e produzione di ossido nitrico a livello endoteliale, la seconda di tipo anabolica, mediata dall'attivazione di MAPK (*mitogen-activated protein kinase*), in grado di determinare proliferazione della muscolatura liscia, migrazione monocitaria e attivazione di PAI-1 (Inibitore-1 dell'attivatore del plasminogeno).

Sul piano metodologico la stima della valutazione della resistenza insulinica può essere effettuata mediante *clamp* euglicemico iperinsulinemico

Indirizzo per la corrispondenza

ROSITA A. CONDORELLI
rositacondorelli@email.it

SANDRO LA VIGNERA
sandrolavignera@unicat.it

(si basa sull'infusione di una quota di insulina tale da portare i valori ematici dell'ormone, per un tempo di 120 minuti, a un livello costante di 100 μ U/ml. La misurazione della quantità di glucosio necessaria per mantenere livelli glicemici normali studia la capacità dell'insulina ESOGENA di far penetrare il glucosio nei tessuti). Questo test, indaginoso e relativamente complesso, costituisce la metodica di riferimento per misurare la sensibilità dei tessuti all'insulina esogena.

Nella pratica clinica la stima quantitativa del grado di resistenza insulinica è facilmente ricavabile anche mediante l'impiego dell'indice HOMA (*Homeostatic Model Assessment*), facendo riferimento a due formule in particolare:

- a. $HOMA-IR = (\text{glicemia a digiuno} \times \text{insulinemia a digiuno}) / 22,5$ (formula da applicare qualora nelle analisi la glicemia sia espressa in mmol/l;
- b. $HOMA-IR = (\text{glicemia a digiuno} \times \text{insulinemia a digiuno}) / 405$ (formula da applicare qualora nelle analisi la glicemia sia espressa in mg/Dl).

Sono considerati normali valori compresi nel range 0,23-2,5¹. Le donne affette da PCOS presentano una riduzione media della sensibilità periferica all'azione biologica dell'insulina stimata intorno al 27%, indipendentemente dal valore di indice di massa corporea². I dati di metanalisi dimostrano, inoltre, che l'incremento dell'indice di massa corporea si associa a un'ulteriore riduzione di circa l'8% della sensibilità insulinica².

Il rischio di sviluppare diabete mellito tipo 2 (DMT2) per le donne affette contestualmente da obesità e PCOS appare significativo; tale rischio giustifica l'inserimento della condizione di PCOS tra le condizioni cliniche meritevoli di screening per lo stesso DMT2 (Tab. I).

Uno studio prospettico pubblicato su "Diabetes" nel 2012 ha valutato 255 donne affette da PCOS per un periodo continuativo di almeno 10 anni (follow-up medio di quasi 17 anni). La prevalenza di DMT2 al termine del follow-up standardizzata per età nelle donne con PCOS è risultata essere pari al 39,3%, significa-

Tabella I. Soggetti ad alto rischio di diabete (frequenza dello screening ogni 3 anni)³.

Ragazze di età > 10 anni o all'inizio della pubertà se questa si verifica a un'età più giovane con sovrappeso (BMI > 85 percentile per età e sesso, peso per altezza > 85 percentile, o peso > 120 percentile del peso ideale per altezza) e due dei seguenti fattori di rischio:

1. Familiarità di primo o secondo grado per DMT2
2. Appartenenza a gruppo etnico ad alto rischio
3. Segni di insulino-resistenza o condizioni associate a resistenza insulinica (*acanthosis nigricans*, ipertensione, dislipidemia, PCOS, peso alla nascita basso per età gestazionale)
4. Storia materna di diabete o diabete gestazionale durante la gravidanza

tivamente più alta di quella rilevata nella popolazione femminile italiana della stessa fascia di età⁴.

Nell'ambito diabetologico, l'interesse per la PCOS non riguarda solamente i nessi con il DMT2, ma è opportuno ricordare che anche le giovani ragazze affette da DMT1 possono sviluppare condizione di iperandrogenismo (caratteristica peculiare della sindrome) a causa di una eccessiva somministrazione di insulina esogena, che determina iperstimolazione delle cellule della teca ovarica preposte alla produzione di ormoni sessuali⁵.

Esaminiamo adesso alcuni aspetti fisiopatologici che riguardano le donne con PCOS, con ricadute nel campo diabetologico.

Aspetti fisiopatologici tradizionali

In presenza di obesità di tipo viscerale (circonferenza addominale > 80 cm nella donna), si realizza un aumento dell'immissione in circolo delle concentrazioni di NEFA (*Non Esterified Fatty Acids*). I NEFA rappresentano fonte di utilizzo energetico preferenziale per la muscolatura scheletrica (responsabile del 70% del consumo di glucosio nella fase post-assorbitiva). Il preferenziale impiego funzionale dei NEFA vs glucosio a livello periferico, determina una condizione di tendenziale iperglicemia, ben controllata da una pronta risposta pancreatica di tipo compensatorio (fase di iperinsulinismo), si realizza pertanto una condizione cronica di iperinsulinismo normoglicemico associato ai principali effetti disfunzionali dell'eccesso di insulina, quali: vasocostrizione generalizzata, aumentato recupero di sodio, marcato anabolismo lipidico.

Aspetti fisiopatologici tradizionali (poco considerati nella pratica clinica)

L'insulina svolge importanti azioni periferiche anche a livello epatico – dove stimola in particolare la glicogenosintesi –, inibisce la glicogenolisi, la gliconeogenesi e la chetogenesi. Quando la quantità di glicogeno raggiunge livelli di saturazione (5-6%), aumenta la sintesi di acidi grassi, che vengono trasferiti in gran parte al tessuto adiposo. Nella pratica clinica le donne affette da PCOS, in particolare se in sovrappeso, presentano una condizione di infiammazione epatica cronica associata, meglio conosciuta come NASH (*Non Alcoholic Fatty Liver Disease*), che nelle varie casistiche oscilla tra il 30 e l'86%⁶, frequenza che in alcuni studi raggiunge il 100% dei casi, se viene considerato anche lo screening ecografico oltre che quello bio-umorale⁶. La sola presenza di grasso a livello epatico associato ad aumento della circonferenza vita, in assenza di aumento dell'indice di massa corporea, identifica le donne fenotipicamente magre ma metabolicamente grasse (Tab. II). Il riscontro di NASH nelle donne con PCOS rappresenta pertanto un marcatore di ulteriore resistenza periferica biologica all'azione dell'insulina.

Tabella II. Principali elementi differenziali tra obesità metabolica e obesità fenotipica⁷.

Parametro	Metabolicamente normali (normopeso)	Metabolicamente normali (obese)	Fenotipicamente magre metabolicamente grasse
Grasso viscerale	Ridotto	Ridotto	Aumentato
Indice di massa corporea	Normale	Aumentato	Normale
Massa grassa (%)	Normale	Aumentata	Aumentata
Massa magra (%)	Aumentata	Normale	Ridotta
Sensibilità insulinica	Aumentata	Normale	Ridotta
Grasso epatico	Ridotto	Normale	Aumentato
Trigliceridi	Normali	Normali	Aumentati
HDL	Normali	Aumentati	Ridotti

Aspetti fisiopatologici non convenzionali

Le condizioni di iperinsulinismo sono caratteristicamente associate a ridotta produzione epatica di SHBG (*Sex Hormone Binding Globulin*), in conseguenza all'azione biologica di tipo inibitorio esercitata dall'insulina. Nelle donne con PCOS, le ridotte concentrazioni sieriche di SHBG sono associate a ulteriore riduzione media di circa il 10% della sensibilità insulinica, che si somma all'azione negativa esercitata dall'aumento isolato dell'indice di massa corporea, come precedentemente enunciato¹. Diverse evidenze pubblicate in letteratura hanno dimostrato la presenza di relazione negativa tra i livelli di SHBG e la sensibilità insulinica⁸. La maggior parte degli studi di tipo prospettico avvalorano inoltre il ruolo della riduzione di SHBG come possibile fattore predittivo di sviluppo di DMT2⁹. I meccanismi attraverso cui la riduzione della SHBG possa influenzare la sensibilità insulinica non sono del tutto chiari. È possibile ipotizzare che l'insulino-resistenza insorga come conseguenza dell'alterato trasporto degli ormoni sessuali e, pertanto, a seguito del ridotto effetto biologico che gli stessi esercitano sulla migliorata captazione muscolare del glucosio⁹.

Attività secretoria beta pancreatica nelle donne con PCOS

Si accumulano evidenze riguardo la progressiva perdita di funzione secretoria delle beta cellule pancreatiche nelle donne con PCOS. Dopo carico endovenoso di glucosio l'insulina è liberata in modo bifasico. La prima fase acuta di risposta insulinica, detta FPIR (*First Phase Insulin Response*), inizia entro 1 minuto dal bolo EV di glucosio, raggiunge il picco tra 3 e 5 minuti e dura fino a 10 minuti. In vivo questa fase è indipendente dal livello di glicemia pre-stimolo. Tecnicamente la FPIR si calcola sommando tutti i valori dell'insulinemia fino a 10 minuti. La perdita di FPIR rappresenta un marcatore precoce di alterazione della secrezione insulinica che si osserva in soggetti pre-diabetici (sia

di tipo 1, sia di tipo 2). Le alterazioni della secrezione insulinica osservate dopo carico endovenoso di glucosio, precedono quelle rilevate dopo carico orale. È noto da diversi anni che i risultati del *Disposition Index* (indicatore che esprime il rapporto tra aumento della capacità di secrezione insulinica da parte delle beta cellule pancreatiche e la sensibilità periferica all'azione biologica dell'insulina stessa), rivelano che la maggior parte delle *donne con PCOS, specie se obese*, mostrano una riduzione significativa di FPIR rispetto le *donne obese non PCOS*. Anche le *donne PCOS non obese* mostrano una riduzione significativa di FPIR rispetto le *donne non PCOS non obese*¹⁰. Recenti evidenze sperimentali hanno documentato una relazione inversa tra progressiva perdita di FPIR e attivazione del sistema disfunzionale pro-ossidante NF-KB (*nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells*)¹¹.

Nella pratica clinica la stima quantitativa del grado di secrezione beta pancreatica è ricavabile mediante l'indice HOMA-B%: è l'indice HOMA che riporta la funzionalità delle cellule beta del pancreas. Grossolanamente un valore di 100 indica che il 100% delle cellule beta funzionano; un valore pari a 0 indica assenza di funzionalità delle cellule beta pancreatiche. Nel caso in cui la glicemia sia espressa in mmol/l è possibile applicare questa formula: $HOMA-B\% = (20 \times \text{insulinemia a digiuno}) / (\text{glicemia a digiuno} - 3,5)$. Quando la glicemia è espressa in mg/dl (mg/100 ml) è possibile applicare l'altra formula: $HOMA-B\% = (360 \times \text{insulinemia a digiuno}) / (\text{glicemia a digiuno} - 63)$.

Tessuto adiposo bruno e PCOS

Oltre al grasso viscerale e a quello sottocutaneo, la compartimentazione del tessuto adiposo nell'organismo si completa con la presenza del tessuto adiposo bruno. La maggiore distribuzione del BAT (*Brown Adipose Tissue*) nell'uomo è riconoscibile in sede paracervicale, sopraclavicolare, interscapolare, e perirenale. La sua principale funzione è quella di produrre calore in

risposta a basse temperature, in relazione a quella che viene definita “termogenesi indotta dal freddo”, cioè la termoregolazione in reazione a basse temperature. Al loro interno, i mitocondri del BAT presentano la proteina mitocondriale UCP1 (proteina disaccoppiante 1, o *uncoupling protein 1*). Questa molecola ha appunto la capacità di “disaccoppiare” la fosforilazione ossidativa (processo energetico aerobico di respirazione cellulare), riuscendo a spostare l’impiego di lipidi da produzione di ATP (energia chimica) verso la produzione di calore (energia termica). Il tessuto adiposo bruno si attiva, non solo in risposta a un abbassamento della temperatura, ma anche in caso di eccessivo introito calorico con la dieta.

In teoria questo fenomeno, basato sulla dispersione del surplus calorico sotto forma di calore, dovrebbe garantire l’omeostasi del peso corporeo, indipendentemente dagli eccessi alimentari. Nei ratti ipernutriti è stato evidenziato un aumento della termogenesi, con effetto preventivo sullo sviluppo dell’obesità. In fase post-prandiale la temperatura aumenta di circa 0,5-1 grado, proprio per questa forma di termogenesi postprandiale mediata dal tessuto adiposo bruno, che tende a mantenere stabile il bilancio energetico dell’organismo nonostante il surplus calorico del pasto.

Nel modello sperimentale di PCOS, in seguito a trapianto di BAT, sono stati documentati effetti migliorativi su diversi parametri metabolici; in particolare: aumento della temperatura corporea, aumento del consumo di ossigeno e minore risposta contregolatoria insulinemica¹².

Aspetti genetici dell’insulino-resistenza nelle donne con PCOS

Numerose alterazioni genetiche sono in grado di condizionare la funzione insulinica o la capacità secretoria beta pancreatica nelle donne con PCOS. La Tabella III riassume i principali geni coinvolti nella differente modulazione dell’assetto metabolico in questa categoria di donne. Anche il segnale mediato dalla leptina (ormone prodotto dal tessuto adiposo con funzione anoressigenica inibendo la crescita del tessuto adiposo tramite la diminuzione dell’appetito e della lipogenesi e l’aumento della spesa energetica e della lipolisi) e la funzione dei recettori PPARgamma (regolatori del deposito degli acidi grassi e del metabolismo del glucosio) possono risultare alterati.

Conclusioni

La sedentarietà e l’iperalimentazione rappresentano elementi precipitanti per la condizione di PCOS metabolica che tuttavia riconosce meccanismi geneticamente predeterminati e aspetti ormonali poco considerati nella comune pratica clinica. Il compito principale dell’endocrinologo, nel contesto di una rete multidisciplinare finalizzata alla gestione dei molteplici aspetti legati

Tabella III. Principali geni coinvolti nel determinismo della PCOS su base dismetabolica.

Funzione	Geni
Geni che modulano la secrezione insulinica e la sua azione periferica	<ul style="list-style-type: none"> • Gene che codifica per la struttura dell’insulina • Gene che codifica per la struttura del recettore dell’insulina • Gene che codifica per i substrati 1 e 2 del recettore per l’insulina • Gene della calpaina¹⁰
Geni che controllano il metabolismo del tessuto adiposo	<ul style="list-style-type: none"> • Gene che codifica per la struttura della leptina • Gene che codifica per la struttura del recettore della leptina • Gene che codifica per la struttura della adiponectina • Gene che codifica per la struttura dei recettori PPARgamma

alla sindrome (disordini metabolici, riproduttivi, estetici, potenziali rischi oncologici), è quello di fenotipizzare il più possibile anticipatamente le pazienti ad alto profilo di rischio metabolico (escludendo i secondarismi) al fine di avviarli a una modifica dello stile di vita e a un trattamento farmacologico appropriati, e ridurre il crescente rischio cardiovascolare che accompagnerà queste donne per tutta la loro vita, in assenza di correzione degli elementi metabolici considerati precipitanti.

La Figura 1 riassume le principali potenziali ricadute di interesse diabetologico che riguardano le donne affette da PCOS.



Figura 1. PCOS metabolica e possibili ricadute di interesse diabetologico.

Bibliografia

- ¹ http://www.societaitalianadiendocrinologia.it/html/cnt/Strumenti_di_Calcolo.asp.
- ² Cassar S, Misso ML, Hopkins WG, et al. *Insulin resistance in polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis of euglycaemic-hyperinsulinaemic clamp studies*. Hum Reprod 2016;31:2619-31.
- ³ <http://www.standarditaliani.it/>.
- ⁴ Gambineri A, Patton L, Altieri P, et al. *Polycystic ovary syndrome is a risk factor for type 2 diabetes: results from a long-term prospective study*. Diabetes 2012;61:2369-74.
- ⁵ Escobar-Morreale HF, Roldán-Martín MB. *Type 1 Diabetes and Polycystic Ovary Syndrome: Systematic Review and Meta-analysis*. Diabetes Care 2016;39:639-48.
- ⁶ Vassilatou E. *Nonalcoholic fatty liver disease and polycystic ovary syndrome*. World J Gastroenterol 2014;20:8351-63.
- ⁷ <http://link.springer.com/article/10.1007/BF03345285>.
- ⁸ Wallace IR, McKinley MC, Bell PM, et al. *Sex hormone binding globulin and insulin resistance*. Clin Endocrinol (Oxf) 2013;78:321-9.
- ⁹ Le TN, Nestler JE, Strauss JF 3rd, et al. *Sex hormone-binding globulin and type 2 diabetes mellitus*. Trends Endocrinol Metab 2012;23:32-40.
- ¹⁰ Dunaif A. *Insulin resistance and the polycystic ovary syndrome: mechanism and implications for pathogenesis*. Endocr Rev 1997;18:774-800.
- ¹¹ Malin SK, Kirwan JP, Sia CL, et al. *Pancreatic β -cell dysfunction in polycystic ovary syndrome: role of hyperglycemia-induced nuclear factor- κ B activation and systemic inflammation*. Am J Physiol Endocrinol Metab 2015;308:E770-7.
- ¹² Yuan X, Hu T, Zhao H, et al. *Brown adipose tissue transplantation ameliorates polycystic ovary syndrome*. Proc Natl Acad Sci USA 2016;113:2708-13.
- ¹³ Calogero AE, Calabrò V, Catanuso M, et al. *Understanding polycystic ovarian syndrome pathogenesis: an updated of its genetic aspects*. J Endocrinol Invest 2011;34:630-44.



SEZIONE DI AUTO VALUTAZIONE

Quale tra le seguenti metodiche rappresenta un indice surrogato per la valutazione della condizione di resistenza insulinica:

- HOMA
- OGTT
- clamp euglicemico iperinsulinemico
- tutte le precedenti

Nel clamp euglicemico iperinsulinemico:

- la quantità di glucosio infuso è espressione della risposta tissutale del singolo individuo all'insulina
- la quantità di insulina infusa è espressione della risposta tissutale del singolo individuo all'insulina
- la quantità di insulina infusa deve essere proporzionale a quella del glucosio infuso
- nessuna delle precedenti

Quale tra i seguenti segni fisici è espressione di resistenza insulinica:

- acantosi retronucale
- distribuzione viscerale adipe
- ipertricosi
- tutte le precedenti

La donna fenotipicamente magra, ma metabolicamente grassa, si distingue dalla donna fenotipicamente e metabolicamente magra per la presenza di:

- elevato BMI
- strie addominali
- segni di steatosi epatica
- nessuna delle precedenti



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

Stile di Vita Ancestrale e Collisione Evolutiva: Parte 4 – Sapido, sapiente, sciocco o iperteso?

Franco Gregorio¹, Nicoletta Musacchio²,
Daniele Gregorio³, Gaudenzio Stagno⁴

¹ Responsabile UOS di Diabetologia ASUR Marche, AV2, Jesi (AN); ² Presidente Nazionale AMD;

³ Bachelor Student in Psicologia Clinica, Università di Bologna; ⁴ Dirigente Medico Diabetologia e Malattie Metaboliche, Ospedale "Giovanni XXIII" Gioia Tauro, ASP di Reggio Calabria

Parole chiave

Sale
Ipertensione
Evoluzione

Riassunto

Oltre a essere il principale regolatore dei livelli pressori il sale è anche il maggior costituente dei liquidi organici: mantenerne costanti i livelli rappresenta una priorità biologica ed evolutiva. Però nelle aree lontane dal mare la disponibilità di sale è scarsa e tutti gli animali sono a rischio di deficit sodico. I *sapiens* che cacciavano nelle ore centrali della giornata (quelle più calde) utilizzando la tecnica dell'*endurance running predatorio*, sfruttavano la superiore capacità di termodispersione garantita dalla sudorazione ma erano esposti a grosse perdite di sodio accentuando così la "fame per il sale".

L'assunzione di sale (marino) si trascina appresso anche l'apporto di iodio: ciò spiega l'antico uso di identificare il sale con la saggezza.

L'abbondanza di sale è un fenomeno recente: l'aumentata prevalenza di ipertensione è la conseguenza di questa ennesima collisione evolutiva.

La fame per il sale

Il sale è essenziale per la vita al punto da aver portato i mammiferi a sviluppare uno specifico gusto che ne consente l'identificazione: il gusto per il salato. Per di più le vie nervose provenienti dai recettori per il salato raggiungono aree cerebrali deputate all'emozione, al tono dell'umore, alla dipendenza. Un deficit prolungato può determinare modifiche comportamentali mentre negli animali diete ricche di sodio provocano dipendenza. Nei carnivori l'apporto di sodio con la carne e il sangue (~60 mg/100 g) copre largamente il fabbisogno giornaliero. Al contrario il contenuto di sodio nei vegetali è scarso (~18-20 mg/100 g) cosicché gli erbivori tendono a essere sodio depleti¹. L'uomo, onnivoro, presenta ovviamente una situazione intermedia. La dieta di un *sapiens* paleolitico (o di un odierno cacciatore-raccogliatore) comprende un apporto di sale compreso fra 1 e 2 g/die, una quantità già prossima alla soglia critica. Inoltre i *sapiens* si sono evoluti nelle zone interne dell'Africa sub-equatoriale, in ambienti caldi e aridi dove l'acqua scarseggia e il sale manca del tutto. In queste aree la disponibilità di vegetali edibili è stata sempre limitata e la caccia ha rappresentato la principale strategia di sopravvivenza. Ma l'uomo è un cacciatore debole e lento, più debole degli altri cacciatori con cui compete e più lento di qualunque sua preda. Per questo i nostri progenitori hanno messo a punto una tecnica basata non sulla velocità né sulla forza fisica ma sull'inseguimento prolungato, sulla corsa di resistenza². La caccia viene effettuata nelle ore centrali della giornata, quelle più calde. La preda, meglio se ferita, viene lungamente inseguita senza darle tregua finché cade a terra stremata dalla fatica e dell'ipertermia. Ciò accade perché i mammiferi disperdono il calore ansimando

Indirizzo per la corrispondenza

FRANCO GREGORIO
franco.gregorio@sanita.marche.it

(*panting*), un respiro superficiale che non ossigena i polmoni e determina una modesta dispersione termica. Inoltre l'accoppiamento biomeccanico 1/1 fra passo e respiro durante il galoppo è incompatibile con il *panting*: in altre parole l'animale deve fermarsi per poter ansimare². L'uomo invece si raffredda sudando. Questo ha reso il ritmo del respiro indipendente dalla necessità di raffreddamento migliorando così l'ossigenazione durante la corsa. Il vantaggio principale della sudorazione è però l'efficienza termoregolatoria: un litro di sudore disperde circa 600 calorie di temperatura corporea². Però un litro di sudore fa anche perdere 2-3 g di cloruro di sodio (Tab. I) e ciò ha

Tabella I. Fabbisogno dei principali sali minerali nell'uomo. La necessità di cloruro di sodio in condizioni di riposo è di 0.5-0,6 g al giorno. Il sudore contiene però 2-3 g di sale per litro. Pertanto la dieta di un cacciatore-raccogliatore può coprire le perdite solo a condizione che la sudorazione (compresa la *perspiratio insensibilis*, 700-1000 ml/die) sia contenuta. Il fabbisogno giornaliero di potassio cresce durante attività muscolare, anche indipendentemente dalla perdita attraverso il sudore. Durante intensa attività fisica la concentrazione ematica di potassio aumenta per suo passaggio all'esterno delle miocellule ma successivamente se ne determina una riduzione plasmatica allorché si ha il reuptake muscolare. Il sudore comporta la perdita anche di altri sali minerali. Un'attenzione particolare merita il ferro la cui perdita con il sudore è piuttosto consistente e il cui apporto/assorbimento è piuttosto limitato nelle diete prevalentemente vegetariane. Ne consegue che scarsità di prede animali e/o insuccessi della caccia poteva facilmente determinare un deficit marziale.

Na

contenuto totale dell'organismo: 95-110 g

85-90% extracellulare

circa 23% non scambiabile perché fissato all'osso

fabbisogno giornaliero circa 5 g

contenuto nel sudore 2-3 g/l

K

contenuto totale dell'organismo: 110-130 g

98% intracellulare

fabbisogno giornaliero circa 4 g

contenuto nel sudore 1 g/l

Fe

contenuto totale dell'organismo: 3-5 g

80% emoglobina, 15% depositi, 5% mioglobina

fabbisogno giornaliero maschi circa 10 g, femmine 16 g

contenuto nel sudore 0,4 mg/l

ulteriormente accentuato la pressione genetica verso "la fame per il sale" (*the hunger for salt*)¹.

Oggi, modificate le condizioni di vita modificate, "*the hunger for salt*" è diventata causa di ipertensione. Ne troviamo un esempio "didattico" nelle popolazioni sub-sahariane dove questa pressione selettiva è stata più intensa e prolungata: all'attenuarsi delle condizioni ambientali e sociali che l'hanno prodotta la prevalenza di ipertensione arteriosa è schizzata al 78% della popolazione adulta!

Una prevalenza particolarmente elevata di ipertensione (fra l'altro con caratteristiche di spiccata sodio-sensibilità) si registra anche nella popolazione afroamericana ove sarebbe la conseguenza di un'ulteriore, brutale selezione verificatasi durante la tratta degli schiavi. Secondo questa ipotesi³ – non da tutti condivisa – solo gli individui più efficienti nel risparmio idrico-salino sarebbero riusciti a sopravvivere alla sete e alle dissenterie che imperversavano nelle navi negriere durante la traversata dell'Atlantico. L'iniziale vantaggio genetico si sarebbe trasformato, nei discendenti, in una svantaggiosa predisposizione all'ipertensione sodio-sensibile.

Dover mantenere adeguati livelli pressori in ambienti caldi e aridi ha favorito ulteriori adattamenti evolutivi. Fra questi ricordiamo il silenziamento del gene che codifica per l'uricasi: è attivo in tutti i mammiferi tranne che nell'uomo. L'acido urico potenzia la sodio-sensibilità del controllo pressorio: il silenziamento dell'uricasi, con il conseguente incremento dei livelli di acido urico in circolo, ha consentito ai nostri progenitori ominidi di sostenere la pressione sanguigna anche in condizioni di spiccata deplezione sodica⁴.

“... Tu proverai sì come sa di sale/ lo pane altrui ...”

Anche in tempi più recenti la necessità di procurarsi il sale ha continuato a rappresentare una priorità. Per migliaia di anni, infatti, il sale ha rappresentato l'unico mezzo per conservare i cibi. Non aver sale significava carne e pesce in decomposizione, niente prodotti caseari né conserve. Ce lo ricordano etimi di parole come salame, salsiccia, salsa, salamoia. Anche toponimi come Salento, Salerno, Salsomaggiore, Salina (sia l'isola delle Eolie sia la città dell'Utah, negli USA), Salisburgo testimoniano l'importanza del sale nel passato.

Il commercio di sale esisteva fin dal Neolitico ma il suo primo impiego massiccio si deve agli antichi egizi. Questi avevano infatti individuato una sostanza fortemente disidratante (carbonato idrato di sodio) in grado di favorire il processo di mummificazione. L'avevano chiamata natron da *Ntry* che significa "sale" ma anche "puro", "divino". Dall'egizio deriva il greco $\nu\lambda\tau\rho\upsilon\nu$, poi il latino *natrium* e quindi il simbolo del sodio (Na).

Nel corso dei millenni il sale è restato un bene prezioso: a Roma rappresentava la paga mensile del soldato (*salarium*) e in Libia

si scambiava peso/peso con l'oro. A Dante veniva profetizzato quanto sarà alto il prezzo che, da esiliato, dovrà a pagare per il pane di chi lo ospita (*tu proverai sì come sa di sale / lo pane altrui*). Ancor oggi si usano espressioni “costa salato” o “pagare un prezzo salato”.

Con l'avvento dei moderni sistemi di conservazione del cibo, il sale ha perso di valore e il suo consumo è andato scemando. In Europa, dove l'assunzione di sale nel XIX secolo aveva raggiunto la media di 18 g/die (con un picco intorno ai 100 g in Svezia dove il pesce sotto sale era l'alimento più diffuso), si è verificata una progressiva riduzione fino agli 8-10 g/die attuali.

“Se troppo sale è usato nei cibi il polso diviene duro”

Già nello Huangdi Neijing, antichissimo trattato di medicina cinese risalente a 5000 anni fa, si legge che “se troppo sale è usato nei cibi il polso diviene duro” e che “il salato... non deve

arrivare a indebolire perché contrarierrebbe la distribuzione dei liquidi, provocando la sete e l'insufficienza dei fluidi che operano nell'organismo”.

Nel 1988 il celebre studio Intersalt condotto su oltre 10.000 adulti provenienti da 52 centri sparsi letteralmente in tutto il mondo ha dimostrato che la correlazione fra introito salino e valori pressori è una regola planetaria (Fig. 1)⁵. Di particolare interesse i risultati ottenuti nei centri costituiti da tribù di cacciatori-raccoglitori: gli indiani Yanomamo e Xingu del Brasile, le popolazioni rurali del Kenia e i Papua della Nuova Guinea. Qui, a fronte di un'introduzione di sale limitatissima (da 1 a 3 g/die contro una media dei 9 g/die nei restanti centri), si osservavano bassissimi livelli pressori (in media 103 mm/Hg per la sistolica e 63 mm/Hg per la diastolica). L'ipertensione era pressoché inesistente (Fig. 2)⁶.

Tre anni dopo lo studio DASH confermava la progressiva diminuzione dei valori pressori riducendo l'apporto di sale da 9 g/die (abituale negli USA) a 6 g/die (consigliato in molte linee-guida)

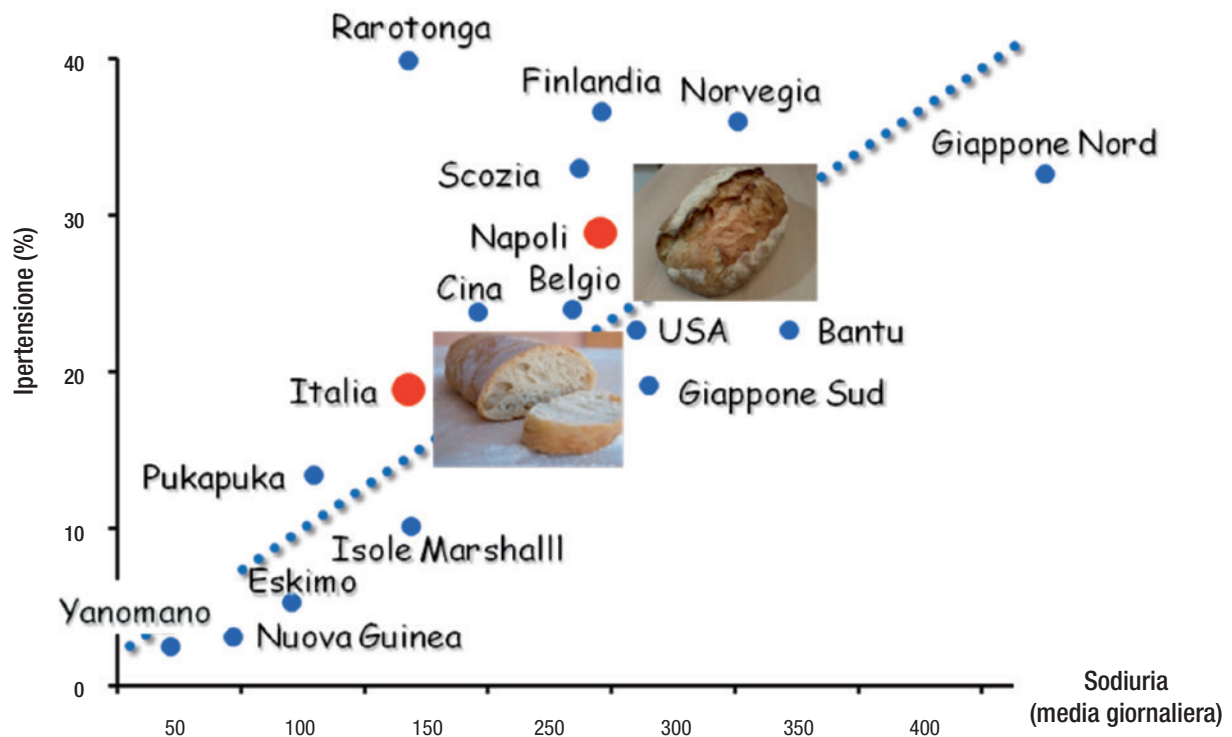
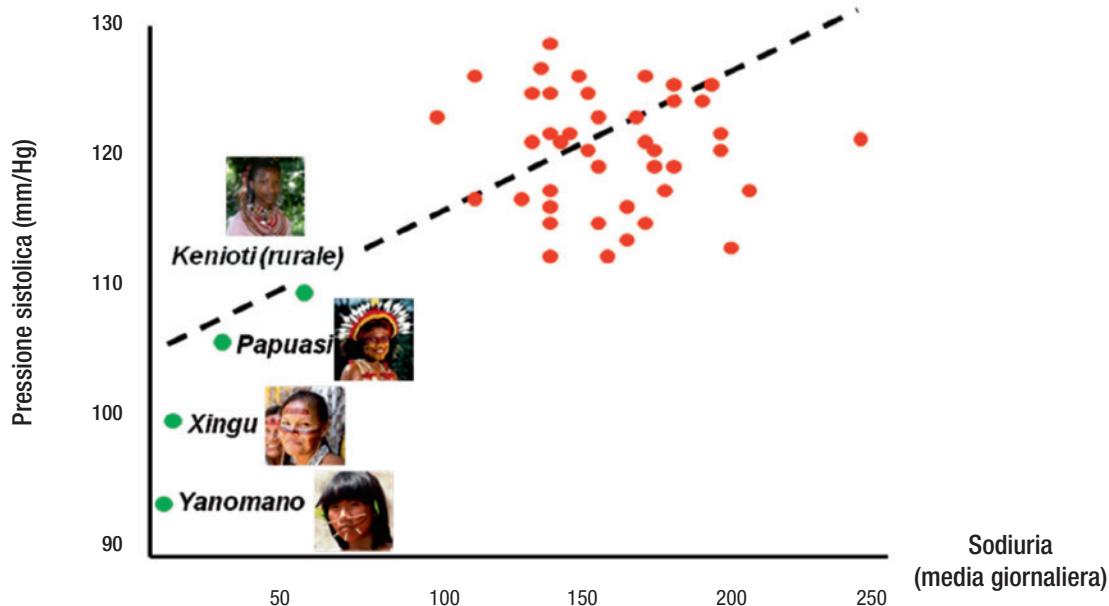


Figura 1.

La sodiuria (indice indiretto dell'assunzione giornaliera di sale) correla in maniera pressoché lineare con la prevalenza di ipertensione. È interessante osservare che a Napoli, dove si consuma il “pane cafone” (contenente circa 15 g di sale per kg), la prevalenza di ipertesi è più alta che nell'Italia centro-settentrionale dove viene utilizzato il “pane sciccio” o “pane toscano” (senza sale)⁵.



	Yanomano	Xingu	Papua	Kenya	Gli altri 48 centri
BMI	21,1	23,4	21,7	20,8	25,2
Ipertesi (%)	0	1,0	0,8	5,0	17,4
Incremento PA (mmHg ogni 10 anni)	-1,1	+0,6	-1,4	+2,4	+5,0

Figura 2.

Studio INTERSALT: le quattro popolazioni di cacciatori-raccoglitori contemporanei inserite nello studio (Yanomano, Xingu, Papua e Keniotti) presentano una sodiuria estremamente più bassa rispetto a quella delle altre popolazioni studiate. A fronte di ciò mostrano anche livelli pressori medi decisamente inferiori e la pressoché completa assenza di ipertensione^{5,6}.

fino a soli 3 g/die (proposto dall’American Heart Association). Ma l’osservazione più importante emersa dallo studio è stata l’evidenza che la dieta, nel suo insieme, influenza la pressione arteriosa più di quanto non faccia il sale di per sé. Infatti, a parità di contenuto di sale, passando dalla dieta abituale alla dieta DASH (dieta ricca di frutta e verdure ma povera di grassi, zuccheri e carni rosse) si osservava un effetto ben più consistente di quello osservato riducendo solamente il consumo di sale (Fig. 3)⁷. Negli anni, numerosi altri lavori e metanalisi hanno confermato che ogni riduzione dell’apporto di sodio si traduce nella riduzione degli eventi cardiovascolari. Ciò vale anche nei soggetti normotesi, sebbene in essi la ridotta introduzione di sale non abbia determinato alcuna significativa variazione pressoria. Questo perché, indipendentemente dagli effetti sulla pressione arteriosa, il sale amplifica il principale fattore di rischio vascolare: l’età (Fig. 4).

“La pura e semplice verità è raramente pura e mai semplice”

Quindi il sale fa male alla salute: questa è la pura e semplice verità. L’affermazione sembra legittima ma G.B. Shaw ci ricorda che “the pure and simple truth is rarely pure and never simple” e alcune precisazioni si impongono.

- È stato osservato da tempo, e mai chiaramente spiegato, che il sodio aumenta la pressione arteriosa solo se assunto in forma di cloruro di sodio: dosi equimolari di sodio citrato o di sodio fosfato non producono un analogo incremento pressorio.
- Fra i gruppi che hanno partecipato all’INTER-SALT, gli indiani Yanomamo sono stati quelli più studiati perché rappresentanti estremi di una *no-salt culture*⁶. Negli Yanomamo è stata documentata un’iperattivazione cronica del sistema RAA, a dimostrazione che, sebbene siano sempre vissuti in una

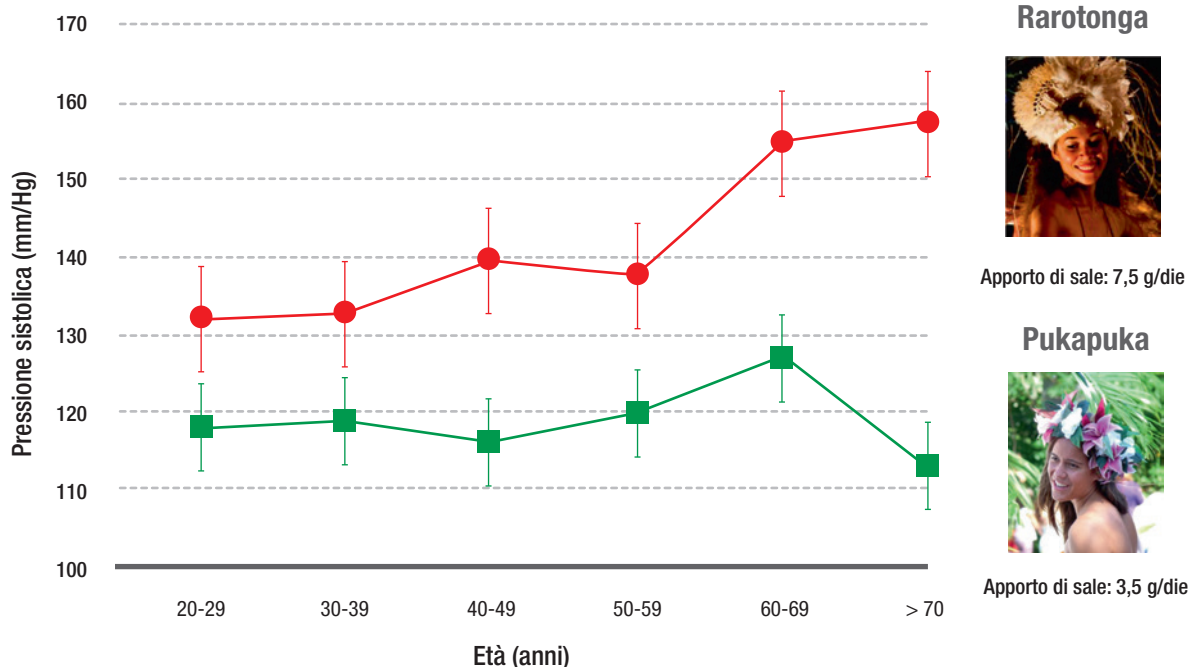


Figura 3.

Generalmente la pressione arteriosa aumenta con l'età ma un tale aumento non si verifica allorché l'apporto giornaliero di sale è mantenuto a livelli decisamente bassi come avviene fra gli abitanti dell'isola di Pukapuka, la più sperduta e primitiva delle Isole Cook in Polinesia. Al contrario nell'isola di Rarotonga (capitale delle Isole Cook), ove lo standard di vita è più elevato ma anche l'introito sodico giornaliero è più alto, la pressione aumenta sensibilmente con l'avanzare dell'età.

foresta pluviale a basso contenuto sodico, il loro organismo non si è mai realmente assuefatto a un basso tenore salino. Gli Autori giungono alla (discutibile) conclusione che l'iperattivazione del sistema RAA *probabilmente è stata la norma durante l'evoluzione umana* ⁶.

- A dispetto di uno stile di vita "sano" l'aspettativa di vita degli Yanomamo è bassa per una elevata mortalità da cause violente conseguenza di una diffusa aggressività. Il deficit cronico di sodio che è in grado sia di produrre effetti psico-comportamentali (come già ricordato) sia di sostenere un'iperattivazione del sistema RAA con conseguente incremento di "ormoni da stress" (glicocorticoidi e catecolamine) potrebbe esserne una concausa.
- Sempre più dati dimostrano che la correlazione fra consumo di sale e rischio cardiovascolare non è lineare come si riteneva in passato ^{8,9} e "il modello secondo cui la riduzione del consumo di sale determina una riduzione della pressione che a sua volta si traduce in un minor rischio cardiovascolare è eccessivamente semplicistico" ⁹.

"Cum grano salis"

Negli ultimi anni accade sempre più spesso di imbattersi in opinioni differenti ma sostenute da firme prestigiose e ben supportate da evidenze cliniche. Abbiamo appena visto che ciò vale anche quando si parla del consumo di sale. È però sempre possibile *cum grano salis* trovare una spiegazione equilibrata in grado di conciliare risultati contrastanti.

Tutti i parametri biologici presentano un andamento a J nei confronti di morbilità e mortalità. È un principio generale a cui non sfugge l'apporto sodico ¹⁰. Infatti, se un'eccessiva assunzione di sale provoca un aumento dei valori pressori, un'assunzione troppo bassa produce un'iperattivazione del sistema RAA che determina insulinoresistenza, incremento dei marker pro-infiammatori e deficit attentivi. Pertanto l'apporto ottimale non è quello di 8-10 g delle civiltà industrializzate ma neanche quello di 1-2 g delle tribù di cacciatori-raccoglitori (paleolitici o contemporanei). L'apporto ottimale è quello intermedio, di 5-6 g al giorno, che è poi quello consigliato dalle principali società

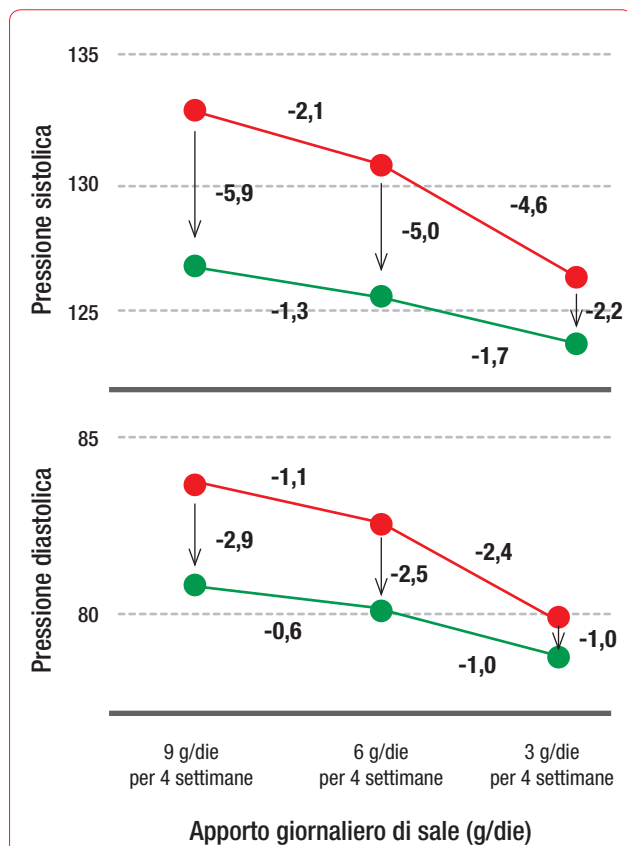


Figura 4.

Lo studio DASH (*Dietary Approaches to Stop Hypertension*) ha valutato:

- gli effetti sulla pressione sistolica-diastolica di tre differenti apporti giornalieri di sodio (indicati sull'asse delle ascisse);
- gli effetti sulla pressione sistolica-diastolica dell'attuale dieta USA (linea rossa) e dopo il passaggio alla dieta DASH, una dieta che potremmo definire mediterranea (linea verde). Le variazioni dei valori pressori medi per ciascuna situazione sono indicate in figura⁷.

scientifiche (OMS, ADA, AMD, ecc.). Valori più bassi, inferiori a 3-3,5 g/die, (quelli raccomandati dall'*American Heart Association*) sembrano eccessivamente restrittivi nella popolazione generale, sebbene possano essere indicati in specifiche condizioni cliniche, assetti genetici o etnie sodio-sensibili.

Occorre poi sottolineare con forza che la principale variabile del controllo pressorio è rappresentata dall'alimentazione nel suo insieme: può accadere che una dieta "tradizionale", sebbene ricca di pesce sottosale, possa risultare cardioprotettiva rispetto a una dieta "contemporanea", pur se a più basso tenore salino. Le diete tradizionali, pur con le ovvie differenze geoclimatiche,

presentano tutte un elevato apporto di frutta, verdure, legumi e grani integrali. In tutte il potassio costituisce il principale (ma non l'unico) elemento "protettivo". Il potassio stabilizza le membrane citoplasmatiche: quando le sue concentrazioni si riducono le miocellule delle arteriole tendono a depolarizzarsi, a contrarsi, aumentando così il tono vasale e di conseguenza il valori della pressione arteriosa. In più l'ipokaliemia severa, anche transitoria, induce un'ipertensione sodio-sensibile persistente anche dopo correzione dell'ipo-kaliemia. Indipendentemente dai meccanismi che ne sono alla base, è comunque dimostrato che adottando una dieta "tradizionale" e aumentando l'assunzione di potassio si ottiene una riduzione sia dei valori pressori che degli eventi vascolari.

"Voi siete il sale della terra"

Fin dall'antichità il sale è stato considerato sinonimo di saggezza, dal colloquiale "aver sale in zucca" fino al celebre Sermone della Montagna "*Gesù disse ai suoi discepoli: voi siete il sale della terra*" (Mt. 5, 13-16). Parole come sapere, savio, sapiente derivano dal latino *sapere* che significa contemporaneamente "aver sapore" e "essere saggio". Analoga è anche l'origine semantica di sapido (appetitoso, gustoso, arguto) e insipido (insipido, banale, anonimo) aggettivazione riferibile non solo ai cibi ma anche a situazioni, storie, frasi, persone. A tutt'oggi nel linguaggio popolare toscano si usa il termine "sapiente" per indicare sia un uomo di cultura che un piatto troppo salato. Anche il contrario "sciocco" viene ugualmente utilizzato per indicare un condimento in cui scarseggia il sale o un individuo in cui scarseggia la sostanza.

Ma perché il sale dovrebbe conferire sapienza e saggezza? È probabile che ciò derivi da quel lontano passato in cui la sua disponibilità era limitata e lo scarso apporto di sale finiva con il trascinarsi appresso anche uno scarso di apporto di iodio.

Lo iodio è un elemento raro sul nostro pianeta. La sua disponibilità è cruciale per la sintesi degli ormoni tiroidei della cui importanza è senz'altro superfluo parlare. È invece importante ricordare che il fabbisogno di ormoni tiroidei si dimezza in presenza di un basso apporto calorico, soprattutto se la dieta è povera di carboidrati. L'alimentazione del cacciatore paleolitico, solitamente scarsa e generalmente iperproteica, deve aver perciò limitato le conseguenze del deficit di ioduri. Successivamente con l'emergere dell'agricoltura la disponibilità di amido è aumentata e con esso l'apporto calorico globale: la situazione di cronica carenza iodica ha avuto così modo di manifestarsi appieno. La diffusa presenza di gozzigeni negli alimenti vegetali ha accentuato il problema.

Il consumo di prodotti marini, notoriamente ricchi di iodio, per migliaia di anni è rimasto limitato alle zone costiere. Nelle aree agricole dell'entroterra l'apporto di iodio è stato garantito principalmente dal sale marino. Di conseguenza i nostri avi dovevano aver osservato che era necessario un congruo consumo di sale

per permettere a un ragazzo di diventare un adulto “sapiente”. A tutt’oggi lo iodio introdotto attraverso il consumo di sale resta fondamentale per assicurarne un adeguato apporto. È necessario però ricorrere al sale iodato (30 mg di iodio per 1 kg di sale) se si vuole nel contempo limitare a 5-6 g/die l’introduzione del sale.

Conclusioni

Il progressivo allontanamento dalle abitudini alimentari e dagli stili di vita con i quali ci siamo evoluti e per i quali siamo geneticamente programmati ha determinato un’insanabile collisione evolutiva. L’assunzione di sale, oggi eccessiva, impropria e dannosa, è un ulteriore esempio di questa alterata omeostasi genetica.

Bibliografia

- ¹ Denton D. *The Hunger for Salt: An Anthropological, Physiological, and Medical Analysis*. New York: Springer-Verlag 1982.
- ² Gregorio F, Sudano M, Gregorio D. *Stile di vita ancestrale e collisione evolutiva. Parte 2: natural born runners*. Il Giornale di AMD 2014;17:24-32.
- ³ Wilson TW, Grim CE. *Biohistory of slavery and blood pressure differences in blacks today. A hypothesis*. Hypertension 1991;17(Suppl 1):1122-8.
- ⁴ Gregorio F, Sudano M, Gregorio D. *Stile di vita ancestrale e collisione evolutiva. Parte 3: l’acido urico: un’amicizia finita male*. MeDia 2015;15:72-83.
- ⁵ Intersalt Cooperative Research Group. INTERSALT. *An international study of electrolyte excretion and blood pressure. Results for 24 hour urinary sodium and potassium excretion*. BMJ 1988;297:319-28.
- ⁶ Oliver WJ, Cohen EL, Neel J. *Blood pressure, sodium intake, and sodium related hormones in the Yanomamo Indians, a “no-salt” culture*. Circulation 1975;52:146-51.
- ⁷ Sacks FM, Svetkey LP, Vollmer WM, et al. *Effects on blood pressure of reduced dietary sodium and the Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) diet. DASH-Sodium Collaborative Research Group*. N Engl J Med 2001;344:3-10.
- ⁸ Graudal N, Jurgens G, Baslund B, et al. *Compared with usual sodium intake, low- and excessive-sodium diets are associated with increased mortality: a meta-analysis*. Am J Hypertens 2014;27:129-37.
- ⁹ O’Donnell MJ, Yusuf S, Mente A, et al. *Urinary sodium and potassium excretion and risk of cardiovascular events*. JAMA 2011;306:2229-38.
- ¹⁰ Graudal N. *The data show a U-shaped association of sodium intake with cardiovascular disease and mortality*. Am J Hypertens 2015;28:424-5.



SEZIONE DI AUTOVALUTAZIONE

L'apporto medio di sale nelle tribù di cacciatori-raccoglitori contemporanei si aggira intorno a:

- 1-2 g/die
- 8-10 g/die
- 5-6 g/die
- oltre i 10 g/die

L'apporto medio di sale consigliato nella popolazione generale è:

- < 2 g/die
- < 6 g/die
- < 3 g/die
- il più basso possibile, senza limiti precisi

I livelli di pressione arteriosa sono influenzati principalmente da:

- l'apporto di sodio
- la dieta nel suo insieme
- l'apporto di potassio
- tutte le precedenti

L'apporto di sodio è un fattore di rischio cardiovascolare per:

- i giovani adulti ipertesi
- i soggetti con ipertensione sodio-sensibile
- gli anziani ipertesi e/o cardiopatici
- in tutti, indipendentemente dai valori pressori



PACINI
EDITORE
MEDICINA

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

L'Attività Fisica: uno Strumento Prezioso per la Cura del Diabete ... poco utilizzato

Luciana Di Geronimo¹, Cristina Chirico¹,
Graziella D'Andrea²

¹ Medico di Medicina Generale, SIMG Messina;

² Diabetologa, AME (Associazione Medici Endocrinologi) Messina

Parole chiave

Gruppo
Cammino
Diabete

Riassunto

Il cambiamento dello stile di vita ha dimostrato di essere strumento veramente efficace nel prevenire e curare la malattia diabetica e la sindrome metabolica a essa spesso associata. "Cambiare stile di vita" significa adottare una sana alimentazione e praticare adeguata attività fisica. In questo breve articolo abbiamo analizzato i dati finora pubblicati di alcuni studi osservazionali e apportato il nostro contributo costituito dall'osservazione dell'effetto positivo dell'attività di camminamento sulla glicemia post-prandiale di un gruppo di diabetici. La nostra osservazione fa seguito all'esperienza di un gruppo di cammino formatosi a Milazzo successivamente al Progetto Distretto di Milazzo in Sintonia

Introduzione

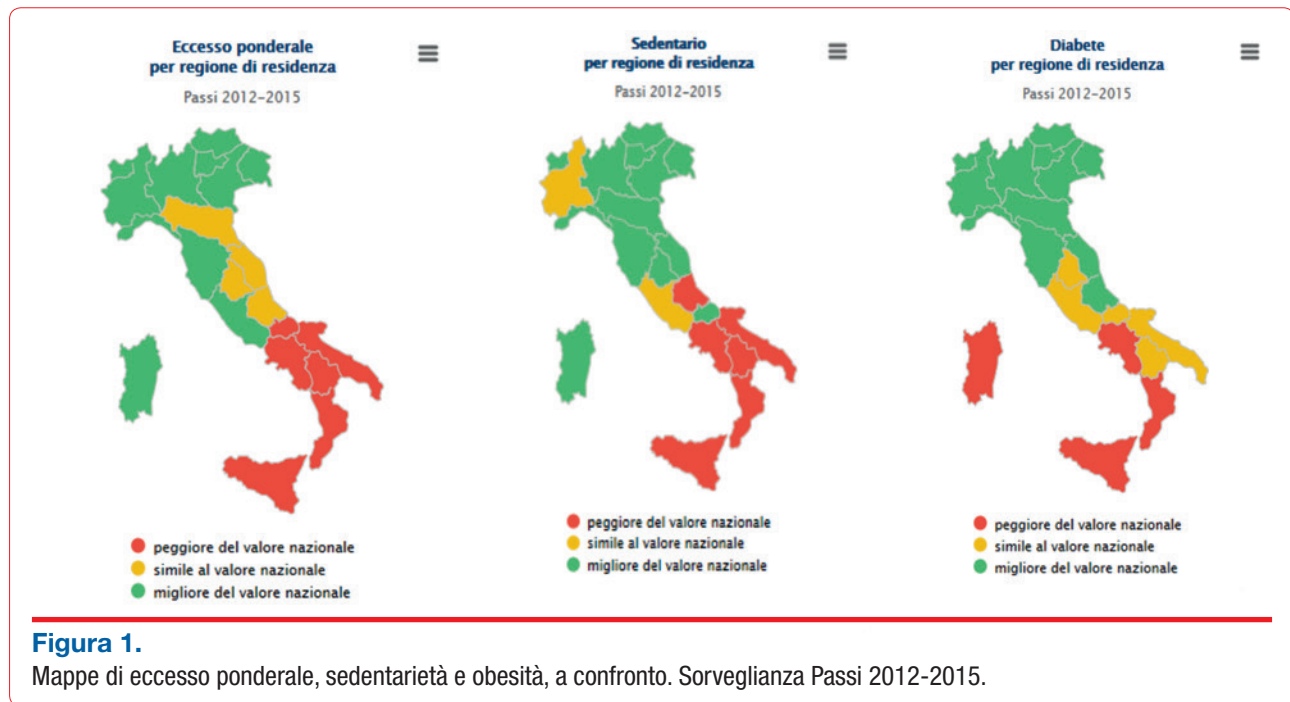
La correlazione tra diabete, sindrome metabolica e sovrappeso è nota ormai da tempo. I dati recenti (Link 1) confermano che nel 2014, più di un terzo della popolazione adulta (46,4%) presenta sovrappeso/obesità. Le regioni meridionali presentano la prevalenza più alta, sebbene questa sia in crescita anche al nord; i dati PASSI 2012-2015 evidenziano ancora una volta un aumento della prevalenza di obesità e sovrappeso nel meridione rispetto alla media italiana¹. L'analisi territoriale mostra inoltre una differente attitudine alla pratica sportiva tra le diverse regioni del paese: il settentrione – in particolare la Valle d'Aosta, la Lombardia e le PA di Bolzano e di Trento – rappresenta la zona italiana con la quota più elevata di persone che praticano sport in modo continuativo. Le regioni del Meridione si caratterizzano per la percentuale più bassa di persone che dichiarano di dedicarsi allo sport nel tempo libero: le regioni che registrano la più bassa quota di praticanti sportivi sono la Campania (17,9%), la Basilicata (21,7%), la Calabria (23,3%) e la Sicilia (23,4%). In quest'ultima regione la prevalenza di coloro che dichiarano di non praticare sport è pari al 60,2% (dato nazionale 39,9%), valore più elevato tra le regioni italiane. I dati di sovrappeso e obesità e di sedentarietà correlano con i dati ISTAT sulla prevalenza del diabete, che è mediamente più alta nel sud (6,5%), e più basso nel centro (5,7%) e nel nord (4,7%) (Fig. 1).

Peraltro la spesa per la prevenzione in Italia nel 2013 rappresenta il 4,2% della spesa sanitaria nazionale, rispetto a un obiettivo del 5% stabilito nei Livelli Essenziali di Assistenza. L'Italia, con meno dell'1% della spesa complessiva, si colloca all'ultimo posto nella classifica dei paesi OCSE per l'investimento in prevenzione, dietro a Turchia, Mes-

Indirizzo per la corrispondenza

LUCIANA DI GERONIMO

ldigero@tiscali.it



sico e Corea². Eppure il modello di previsione di Meridiano Sanità ha stimato che un euro investito in prevenzione genera 2,9 euro di risparmio nella spesa per prestazioni terapeutiche e riabilitative (Link 2). Questa è una delle ragioni per cui occorrerebbe *riflettere su modalità innovative ed efficaci per la diffusione e incentivazione dei corretti stili di vita sin dall'infanzia*. Secondo l'OMS attualmente in Europa un bambino su tre è in sovrappeso/obeso e l'Italia è tra le regioni Europee con maggiori percentuali di obesità e sovrappeso in età pediatrica. A tal proposito Janpa (*Joint Action on Nutrition and Physical Activity*)³ si propone di arrestare l'aumento di sovrappeso e obesità in età pediatrica in Europa entro il 2020.

Il “gruppo di cammino” come incentivo al cambiamento dello stile di vita

Durante questi ultimi anni abbiamo effettuato delle osservazioni su un'esperienza di cambiamento dello stile di vita realizzatasi presso il distretto di Milazzo dell'ASP di Messina. È un'esperienza che nasce da un progetto svoltosi tra il 2008 e il 2011 denominato “Distretto di Milazzo in Sintonia”, in collaborazione con Medici di Medicina Generale, la Scuola, e una associazione sportiva dilettantistica. Furono creati dei gruppi di auto mutuo aiuto, guidati da *helpers*, per i quali si strutturarono percorsi di educazione alla corretta alimentazione e al cambiamento dello stile di vita sedentario

e percorsi di formazione sui corretti stili di vita destinati ai medici di famiglia. Da questa esperienza strutturata nacque un gruppo di cammino, che continua a essere attivo tuttora. I “gruppi di cammino” (GdC) sono gruppi di persone che si ritrovano regolarmente per camminare insieme, inizialmente guidati da operatori e poi via via resi autonomi attraverso la formazione di *walking leaders* individuati tra figure “volontarie”. L'esperienza del GdC si è rivelata molto efficace nel modificare lo stile di vita sedentario, e realizzare un guadagno in salute.

Misurare il guadagno di salute connesso con la scelta di camminare regolarmente è possibile. L'OMS ha sviluppato un modello di calcolo statistico di guadagno di salute definito *HEAT*, che permette di stimare la riduzione della mortalità a seguito di una attività regolare in bicicletta e/o a piedi. Per un periodo di camminata media di 120 minuti a settimana con un'andatura lenta (due uscite di 1 ora a 4,8 km/ora), *HEAT* calcola che l'attività dei GdC può diminuire del 14% il rischio di mortalità nei partecipanti rispetto a una popolazione sedentaria (un limite di *HEAT* è che permette di stimare l'impatto su un range di età 18-70 anni, escludendo quindi gli over 70 che sono invece presenti nei GdC). Questo tipo di esperienza è più diffusa nel nord Italia, specialmente in Lombardia (Link 3) (18.891 camminatori coinvolti nel 2014 e 1.019 *walking leaders* formati dal 2009 al 2013) e in Emilia Romagna: ricordiamo l'esperienza di Cesena, resa arcinota per il supporto dei media. L'esperienza del GdC non è altrettanto diffusa nel sud d'Italia, e in particolare in Sicilia, dove è

affidata all'iniziativa individuale di associazioni sportive come quella di Milazzo.

L'opinione dei camminatori

Abbiamo somministrato dei questionari ai partecipanti all'esperienza del gruppo di AMA dopo la conclusione del progetto, raggiungendo anche coloro che ne erano usciti per

qualunque ragione. Alla domanda "Ti ritieni soddisfatto della tua esperienza nei gruppi AMA?" il 75% ha risposto "sufficientemente/molto". Alla richiesta "Hai svolto regolarmente attività fisica con il gruppo e/o da solo/a?" la risposta è stata "sufficientemente/molto" per il 49%. Al quesito "Quanto questa esperienza ti ha aiutato ad aumentare l'attività fisica" il 52,9% ha risposto "molto" e il 29,4% "sufficientemente" (Fig. 2) Questo ci aiuta a capire come l'esperienza del grup-

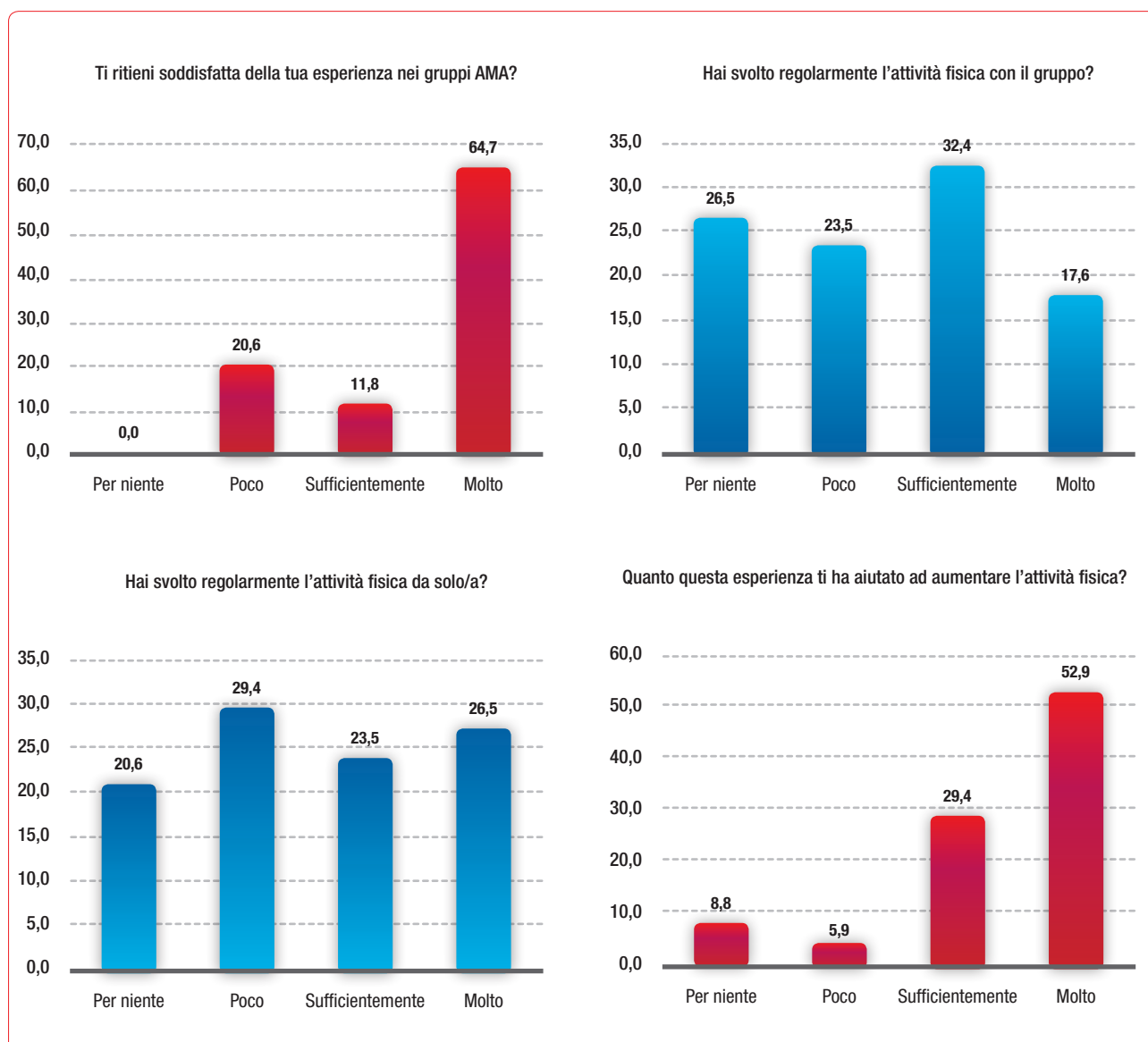


Figura 2.

Questionario somministrato a 80 pazienti arruolati nei gruppi AMA a conclusione del progetto Distretto di Milazzo in Sintonia. Dati presentati da Luciana Di Geronimo, "Stato dell'arte del progetto *Distretto di Milazzo in Sintonia* ovvero un progetto integrato per la gestione dell'obesità e del sovrappeso" al 27° Congresso Nazionale SIMG, 25-27 novembre 2010.

po di auto mutuo aiuto, e del GdC, sia altamente gradita, e quindi incentivante all'adozione di uno stile di vita attivo. L'osservazione che abbiamo effettuato sulla comunità locale è che gli effetti positivi dei GdC si ripercuotono anche sull'attitudine dei singoli all'adozione di uno stile di vita più attivo: è visibilmente aumentata nella nostra comunità la quantità di persone che sceglie di camminare nel tempo libero.

È stato inoltre somministrato un questionario ai medici e ai pazienti di Patti e Milazzo, due località della provincia di Messina a 38 km di distanza, allo scopo di verificare i benefici dell'attività educativa e formativa svolta in una delle due comunità, quella milazzese. I pazienti della comunità di Milazzo riferiscono che il proprio MMG ha chiesto loro se svolgessero regolare attività fisica nel 72% dei casi, contro il 30% degli appartenenti alla comunità di Patti. Il dato della comunità di Patti è sovrapponibile al *dato nazionale Passi 2013*, che evidenzia una scarsa attenzione degli operatori sanitari al problema della sedentarietà: nel periodo 2010-2013, meno di un intervistato su tre (31%) riferisce che un operatore sanitario si è interessato all'attività fisica che svolge. È dello stesso valore (31%) la percentuale di persone che dichiarano di aver ricevuto il consiglio di effettuare una regolare attività fisica⁴. Questo a riprova dell'importanza della formazione nel superamento dell'inerzia terapeutica del MMG.

I pazienti che avevano ricevuto la sollecitazione, da parte del MMG, ad aumentare il movimento, riferiscono di avere modificato le proprie abitudini comportamentali, più nella comunità di Milazzo (55,17%) che in quella di Patti (23%); questa osservazione sottolinea l'importanza dell'azione del MMG formato e motivato. Il cambiamento dello stile di vita è stato influenzato anche da altre figure professionali quali gli esperti in scienze motorie, sia a Patti (69,2%) che a Milazzo (75,86) a riprova del ruolo che la "rete territoriale" svolge nell'attuare il tanto invocato cambiamento dello stile di vita. Tutti i partecipanti, inoltre, ritenevano utile la conoscenza di un recapito (numero telefonico/indirizzo e-mail) a cui rivolgersi per ottenere informazioni sulle iniziative di attività fisica promosse dal territorio (rispettivamente 61,5% e 75,86 a Patti e Milazzo).

L'opinione dei medici

I MMG hanno un ruolo fondamentale nell'incremento dell'attività fisica. Uno degli item del questionario che è stato loro somministrato evidenzia che l'impegno del MMG nel proporre e incentivare l'attività fisica durante il lavoro ambulatoriale è molto più tangibile nel gruppo di medici che hanno partecipato alla formazione rispetto all'altro gruppo non formato. Alla domanda "Ritiene che il MMG abbia un ruolo importante nel motivare il paziente a intraprendere attività motoria con regolarità?" il 100% ha risposto "molto/moltissimo" in entrambe le comunità; questo contrasta con la perce-

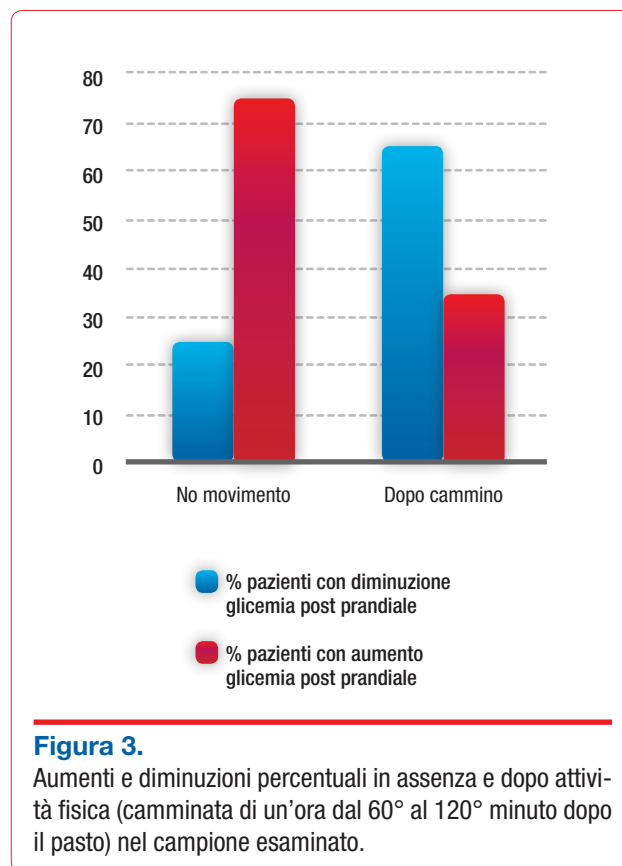
zione dei pazienti, che come sopra detto riferiscono lo scarso interesse del proprio MMG per il proprio stile di vita. A detta dei medici delle due comunità la *causa che maggiormente ostacola la prescrizione di attività fisica è la mancanza di collaborazione da parte del paziente*.

Quale guadagno di salute per i diabetici in movimento?

Visti i dati in letteratura sui vantaggi del movimento nei soggetti diabetici^{5,6} abbiamo pensato di utilizzare il "laboratorio" GdC per misurare gli effetti del cammino sulla glicemia post prandiale di soggetti diabetici con l'obiettivo di confermare l'ipotesi per la quale l'attività fisica moderata influenzerebbe in senso positivo il metabolismo glicemico nel diabete

Diabete e movimento: metodo di lavoro

Abbiamo chiesto ad alcuni pazienti diabetici afferenti al nostro gruppo, di misurare la glicemia prima di pranzo, e poi di camminare, un'ora dopo l'inizio del pasto, alla velocità massima possibile per le loro condizioni fisiche, per un'ora. Ab-



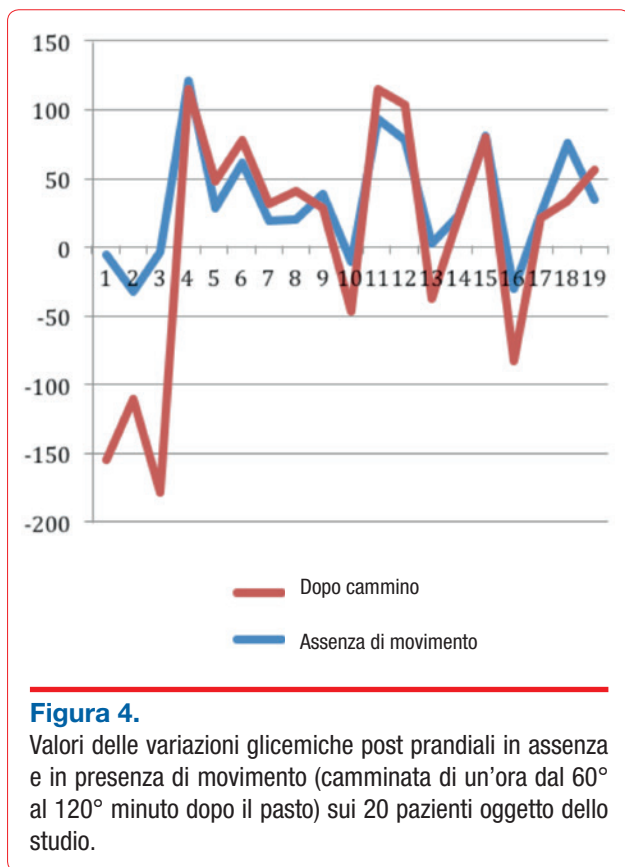


Figura 4.

Valori delle variazioni glicemiche post prandiali in assenza e in presenza di movimento (camminata di un'ora dal 60° al 120° minuto dopo il pasto) sui 20 pazienti oggetto dello studio.

biamo detto loro che avrebbero potuto fermarsi in qualunque momento (non tutti i pazienti erano infatti allenati). Abbiamo misurato sia la distanza percorsa che il tempo impiegato, ottenendo quindi dati sulla velocità della camminata. Dopo 2 ore dall'inizio del pasto, e dopo un'ora dall'inizio della camminata, abbiamo chiesto loro di misurare la glicemia utilizzando il proprio glucometro. Abbiamo confrontato i dati ottenuti con quelli di un altro giorno nel quale non hanno svolto attività fisica e hanno avuto un apporto alimentare sovrapponibile, sia in termini calorici che per quantità e qualità di carboidrati.

Risultati

Il campione era costituito da 20 pazienti diabetici di età compresa tra i 30 e i 77 anni, con una media di 63,95 anni. Il

60%, ovvero 12 pazienti, era di sesso maschile. I valori medi di BMI e HbA_{1c} erano, rispettivamente, di 22 e 7,25%.

I dati ottenuti hanno evidenziato che dopo il pasto, in assenza di movimento, vi è un incremento della glicemia pari a un valore medio di 32,47 mg/dl passando da una media di 137,26 mg/dl a 169,74 mg/dl. Dopo un'ora di cammino, invece, si è registrata una diminuzione della glicemia post prandiale media da 134,75 mg/dl a 113,45 mg/dl pari a un valore medio di 21,30 mg/dl (Figg. 3, 4).

I dati ottenuti sono risultati statisticamente significativi ($p = ,002$) confermando che la causa della diminuzione della glicemia post prandiale è la condizione alla quale il campione è stato sottoposto, ovvero un'ora di cammino alla velocità media di 4,9 km/h. Questo ci consente di confermare l'ipotesi secondo la quale il movimento fa diminuire la glicemia post prandiale in pazienti diabetici in terapia ipoglicemizzante orale e/o con insulina.

Conclusioni

Da tempo continuiamo a interrogarci sulla sostenibilità del nostro Sistema Sanitario Nazionale, ma spesso le soluzioni proposte sono indirizzate a escogitare nuove strategie per ricavare maggiori finanziamenti (pubblici e privati). Negli anni abbiamo osservato che la spesa sanitaria per la malattia diabetica e le sue complicanze croniche continua incessantemente a crescere. È evidente che la soluzione migliore è quella di evitare di generare i bisogni sanitari e, quindi, la spesa stessa. L'attività fisica, finalizzata al mantenimento del giusto peso corporeo, si è dimostrata in grado di prevenire l'insorgenza della sindrome metabolica e del diabete sia nei soggetti a rischio che nella popolazione generale, ottenendo a breve termine sia un guadagno di salute, che una riduzione della spesa sanitaria. L'attività fisica nel paziente già affetto da diabete migliora il compenso glico-metabolico e quindi previene o rallenta lo sviluppo delle complicanze vascolari nella maggior parte dei soggetti affetti da questa patologia⁷. Con la somministrazione di questionari, abbiamo rilevato inoltre, che la condivisione con altri soggetti dell'attività di camminamento migliora la percezione e la conoscenza della propria patologia e la rende meno invalidante⁸.

I nostri dati, pur riguardando un piccolo gruppo, ci consentono comunque di progettare l'estensione di questa esperienza a un numero più ampio di soggetti diabetici e soggetti a rischio.

Bibliografia

- ¹ Sorveglianza PASSI. *Progressi delle Aziende Sanitarie per la Salute in Italia*, 2015.
- ² Atella V, Borgonovi E, Collicelli C, et al. *Quaderni della Fondazione Farmafactoring. La prevenzione come elemento per la sostenibilità del SSN*. Gennaio 2014.
- ³ News Letter 3/2016 Janpa.
- ⁴ Rapporto nazionale Passi 2013 (Progressi delle Aziende Sanitarie per la Salute in Italia).
- ⁵ Richert ML, Webb AJ, Morse NA, et al. *Move More Diabetes: using Lay Health Educators to support physical activity in a community-based chronic disease self-émanagement program*. *Diabetes Educ* 2007;33(Suppl 6);179S-84S.
- ⁶ Schrauwen P. *Physical activity and diabetes: current considerations*. *Appl Physiol Nutr Metab* 2007;32:535-6
- ⁷ Smith TC, Wingard DL, Smith B. *Walking decreased risk of cardiovascular disease mortality in older adults with diabetes*. *J Clin Epidemiol* 2007;60:309-17.
- ⁸ Rossi B. *Il gruppo tra mente e corpo*. Milano: FrancoAngeli 2015.

Link Web

- 1) Osservasalute 2015. Stili di vita, prevenzione, spesa sanitaria. http://www.quotidianosanita.it/studi-e-analisi/articolo.php?approfondimento_id=7554.
- 2) Meridiano Sanità- Rapporto 2016. http://www.astrid-online.it/static/upload/meri/meridiano-sanita-2016_repordbassa.pdf.
- 3) Promozione dell'attività fisica e contrasto alla sedentarietà: programmi di sanità pubblica in Lombardia. Report 2014. http://www.promozionesalute.regione.lombardia.it/shared/ccurl/332/221/format%20attività%20fisica_2014_def_22_09.pdf.

SEZIONE DI AUTO VALUTAZIONE

I dati ISTAT sulla prevalenza del diabete mellito dicono che nel Sud Italia essa è di:

- 8,2%
- 7,4%
- 6,5%
- 6,0%

Cosa è HEAT?

- Sigla che indica la prevalenza del sovrappeso nella popolazione generale
- Modello di calcolo statistico di guadagno di salute elaborato da OMS
- Acronimo di "Educazione a Corretti Stili di Vita"
- Fabbisogno calorico per il mantenimento del metabolismo basale

La principale causa che ostacola la prescrizione di attività fisica secondo il MMG è:

- la mancanza di tempo durante l'attività ambulatoriale
- la mancanza sul territorio di strutture adeguate
- la mancanza di collaborazione da parte del paziente
- il mancato raggiungimento di risultati attesi

Fare attività di camminamento in gruppo quanto incentiva l'adozione di un corretto stile di vita?

- Poco
- Per niente
- Abbastanza
- Moltissimo



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



PACINI
EDITORE
MEDICINA

Dimagrimento Anomalo, un caso di iperfunzione tiroidea

Premessa

G.D., 52 anni, maschio, sposato con figli è, con la sua famiglia, mio paziente da sempre.

Ha avuto, in passato, problemi di dipendenza da sostanze stupefacenti ma, dopo qualche anno di frequentazione del mio studio e del SERT con assunzione a scalare di metadone, è riuscito a superare il problema.

Viene raramente e quasi sempre per problemi di piccolo conto legati a situazioni acute di inabilità temporanea (lombalgie, sindromi da raffreddamento).

In queste occasioni è comunque tranquillo, espone bene i propri sintomi e le proprie necessità.

Anche i familiari (moglie e figli) hanno una frequentazione sporadica del mio studio.

Tra i problemi evidenziati in cartella compaiono anche tabagismo con consumo > 20 sigarette/die e ipoacusia trasmissiva di modica entità.

Primo step: dai sintomi alla diagnosi

Viene in studio lamentando insonnia, cardiopalmo e una strana sensazione di debolezza. È nervoso, agitato, molto in ansia per le proprie condizioni. Lo visito e trovo:

P.A.: 136/84 f.c. 88/minuto (precedenti valori registrati 138/78 f.c. 68/min).

Peso: kg 68 altezza cm 168 (2 kg in meno rispetto a una misurazione dell'anno precedente). Evidenzia un netto aumento dell'appetito e si meraviglia per la piccola perdita di peso.

Cerco di tranquillizzarlo e prescrivo esami di laboratorio. In particolare i sintomi mi orientano per la valutazione della funzione tiroidea.

Quando mi porta i risultati, dopo 2 settimane circa trovo:

- TSH soppresso < 0,01 mU/L;
- aumento FT4 ed FT3 (2,4 ng/dl e 11 pg/ml);
- presenza di ac. anti recettore del TSH (Trab) ad alto titolo (139 ui/l);
- presenza di ac. anti-tireoperossidasi (TPO) elevati (> 900).

Mi oriento quindi per la diagnosi di ipertiroidismo manifesto da malattia di Basedow in paziente con tiroidite cronica di Hashimoto (non precedentemente diagnosticata). Il paziente ha perso un altro chilogrammo di peso.

Una valutazione ecografica della tiroide, che effettuo contestualmente nel mio studio, evidenzia una ghiandola aumentata di volume con riduzione dell'ecogenicità, ecostruttura disomogenea con presenza di nodularità monolaterale destra e, soprattutto, uno spiccatissimo aumento della vascolarizzazione diffusa a tutta la ghiandola (Fig. 1).

Italo Paolini

Area Office Technology, Settore Ecografia, SIMG

Obiettivi

- Riconoscere segni e sintomi dell'ipertiroidismo
- Impostare un corretto iter diagnostico
- Impostare una terapia volta al controllo dei sintomi e valutare, in collaborazione con lo specialista, le possibili opzioni terapeutiche
- Impostare un corretto follow-up

[Indirizzo per la corrispondenza](#)

ITALO PAOLINI
paolini.italo@simg.it

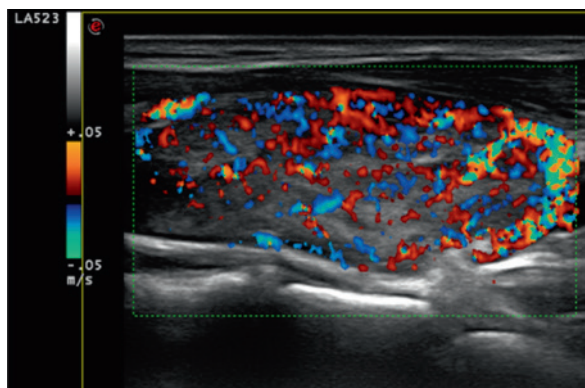


Figura 1.
Aumento vascolarizzazione diffusa lobo tiroideo in malattia di Basedow (inferno tiroideo).

Richiedo una consulenza endocrinologica urgente e inizio a somministrare un betabloccante (propranololo), associato a una bassa dose di ansiolitico serale per ridurre i sintomi di palpitazione e insonnia.

Commento

I sintomi e i segni dell'ipertiroidismo sono, di solito, facilmente identificabili e riconoscibili. Nel caso in questione la perdita di peso, forse l'elemento più caratteristico, era lieve, per il breve tempo trascorso dall'esordio dei sintomi alla diagnosi (qualche settimana), ma era da rilevare la discrepanza tra aumento dell'appetito e dell'introduzione calorica associata a perdita di peso.

I segni e sintomi dell'ipertiroidismo (Fig. 2) in generale e del morbo di Basedow in particolare, sono, comunque, alquanto variabili.

Le prime avvisaglie, in genere, sono legate a sintomi di tipo psichico, ansietà, irritabilità, inquietudine, problemi nell'addormentarsi, affaticabilità mentale, seguiti poi da altre manifestazioni che caratterizzano tipicamente la tireotossicosi:

- a livello oculare, alterazioni oculo-palpebrali; l'esoftalmo generalmente preceduto da aumentata lacrimazione, fotofobia e sensazione di corpo estraneo nell'occhio;
- a livello dell'apparato cardiovascolare, con aumento della frequenza cardiaca, cardiopalmo, aritmia cardiaca (fino ad arrivare alla fibrillazione atriale) ecc.;

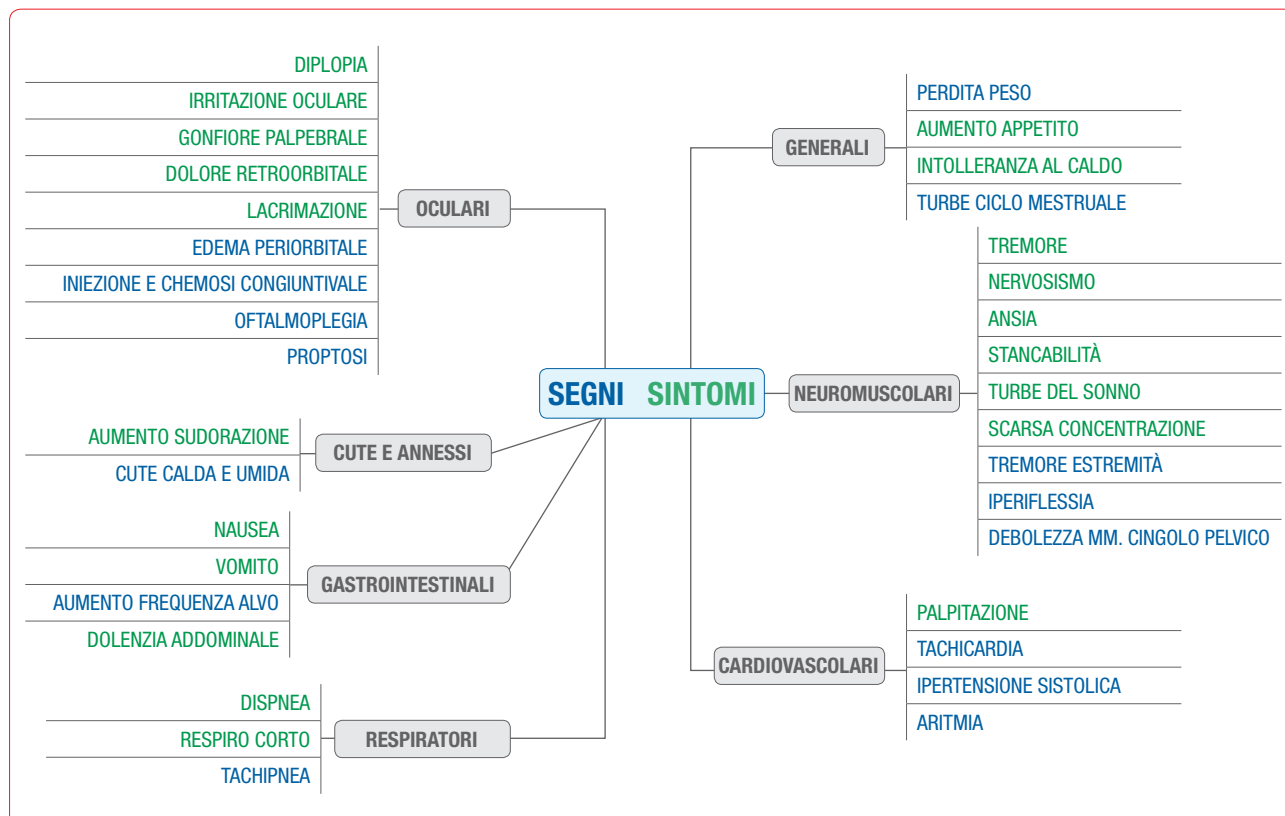
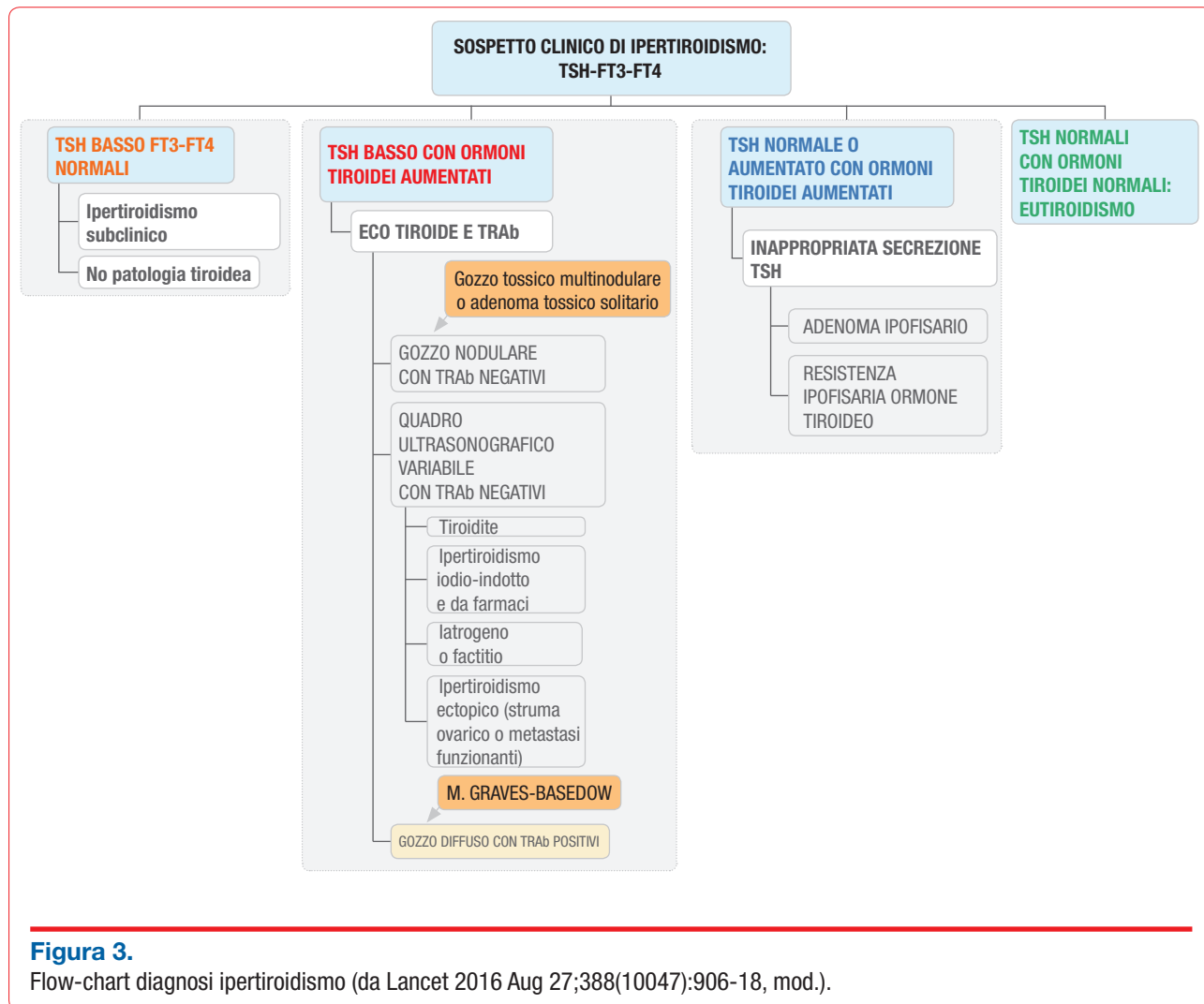


Figura 2.
Schema relativo a segni e sintomi di presentazione della malattia di Basedow-Graves.



- a livello dell'apparato neuromuscolare con tremori delle mani, alterazioni del trofismo e della forza muscolare, astenia, facile stancabilità ecc.;
- a livello dell'apparato gastrointestinale con l'iperfagia (di solito non associata ad aumento di peso, ma a diminuzione), la diarrea e la scialorrea;
- a livello cutaneo la pelle è spesso iperidrosica, calda e sottile; la tolleranza al caldo è scarsa e vi può essere, associata di solito all'oftalmopatia basedowiana, una dermatopatia caratterizzata da mixedema pretibiale.

In presenza di un sospetto diagnostico, l'esame di laboratorio maggiormente specifico e sensibile è rappresentato dalla determinazione del TSH. Se basso, la valutazione della frazione libera di T4 e T3 consente di distinguere l'ipertiroidismo subclinico (con ormoni circolanti normali) da quello manifesto.

FT3 e FT4 consentono inoltre la valutazione delle situazioni nel-

le quali il TSH è, pur in presenza di ipertiroidismo, normale o lievemente aumentato (adenoma TSH secernente o resistenza periferica all'ormone tiroideo).

Avuta la conferma diagnostica di ipertiroidismo, vi possono essere diverse scelte in relazione al proseguimento dell'iter.

Vi sono fondati motivi di semplicità e appropriatezza nel preferire l'approccio di valutazione ecografica della ghiandola, unitamente alla ricerca degli anticorpi per il recettore del TSH (TRAb). Nella Figura 3 sono riportate le diverse opzioni che consentono di giungere a una diagnosi corretta della situazione clinica.

Secondo step: le decisioni terapeutiche

Il collega endocrinologo, valutata la situazione di D., conferma l'orientamento diagnostico e consiglia, tra le diverse opzioni terapeutiche, la scelta di usare il metimazolo.

La normale funzionalità epatica e i valori non alterati dell'emocromo, eseguiti prima della terapia con tiamide, non pongono controindicazioni all'uso del farmaco e il dosaggio consigliato è di 20 mg al dì, diviso in 3 somministrazioni. Inizio la terapia con valutazione della funzione tiroidea dopo circa 2 mesi di assunzione monitorando FT3 e FT4.

I valori si portano nel range di normalità ma, a un ulteriore controllo programmato a 3 mesi, nonostante il dosaggio medio-basso di metimazolo (20 mg/die), il paziente presenta però un aumento volumetrico del gozzo con dolorabilità e un aumento di peso (6 kg).

Il laboratorio confermava un viraggio verso l'ipotiroidismo con aumento del TSH (30 U/ml), riduzione FT4 (< 0,25 ng/Dl) e Ac. Anti recettore del TSH ancora elevato (> 30).

Le due opzioni su cui ragionare con paziente e specialista endocrinologo sono state la riduzione del dosaggio del tapazole o la contemporanea assunzione di levo-tiroxina, per ridurre il valore del TSH (con conseguente stimolazione sul parenchima tiroideo) e riportare il paziente in una condizione di eutiroidismo, tenendo sotto controllo la malattia autoimmune.

Il collega endocrinologo mi consigliava di associare alla terapia con metimazolo l'assunzione di levo-tiroxina e questo consentiva, ai controlli successivi il controllo della malattia di Basedow (con riduzione dei valori di anticorpi TRab) e il ristabilimento di una situazione di eutiroidismo con valori di TSH e FT4 nel range di normalità.

Commento

Una volta confermata la diagnosi, le opzioni terapeutiche a disposizione sono fondamentalmente 3:

- uso di farmaci antitiroidei;
- trattamento radiometabolico con iodio radioattivo, volto alla distruzione del tessuto tiroideo iperstimolato;
- intervento chirurgico di tiroidectomia.

Tutte le opzioni sono efficaci nella malattia di Basedow-Graves (con dei criteri di scelta per l'una o l'altra opzione), mentre i pazienti con gozzo tossico multinodulare o adenoma tossico di Plummer dovrebbero essere indirizzati a trattamento radiometabolico o chirurgia tiroidea totale o parziale dopo il ristabilimento di uno stato di eutiroidismo.

Le considerazioni che portano a preferire la terapia con metimazolo sono una buona probabilità di remissione di malattia, la presenza di fattori che aumentano il rischio chirurgico tiroideo; una scarsa aspettativa di vita.

Controindicazioni sono legate a una preesistente situazione di insufficienza epatica o precedenti reazione allergica all'uso di farmaci antitiroidei.

Al contrario, in donne che hanno aspettativa di gravidanza a breve termine (entro 6 mesi) è da preferire l'approccio chirurgico, o a medio termine (oltre 6 mesi dopo la fine della terapia) l'opzione della terapia radiometabolica.

Ovviamente le diverse scelte saranno operate di concerto con

i colleghi endocrinologo e chirurgo, tenendo conto dei desideri del paziente dopo adeguata informazione.

Per quanto riguarda ancora i farmaci antitiroidei (di più frequente gestione da parte del Medico di Medicina Generale), vi sono due approcci teoricamente possibili:

- 1) titolazione del farmaco antitiroideo fino a raggiungimento del target metabolico e di riduzione del livello di TRab;
- 2) blocco tiroideo con farmaci anti-tiroidei e parallela terapia sostitutiva.

I due regimi terapeutici presentano analoghi risultati, ma la titolazione progressiva sembra essere associata a una minore frequenza di effetti collaterali e dovrebbe quindi costituire l'approccio di scelta.

I farmaci anti-tiroidei, appartenenti alla famiglia delle tiamidi, inducono il blocco della sintesi degli ormoni tiroidei, inibendo l'ossidazione dello ioduro a iodio organico. Viene così inibita l'organizzazione dello iodio e a livello dei residui tirosinici della tireoglobulina. Inoltre determinano l'inibizione della produzione degli anticorpi antirecettore del TSH.

La dose iniziale varia al variare della gravità dell'ipertiroidismo e in base alle dimensioni della ghiandola tiroidea. In caso di ipertiroidismo moderato e una ghiandola di dimensioni contenute (valore normale del diametro anteroposteriore: 10-20 mm) la dose giornaliera può essere pari a 10-15 mg di metimazolo mentre, nell'ipertiroidismo severo e una tiroide di dimensioni notevolmente aumentate può richiedere un dosaggio di 20-40 mg/die.

La valutazione della funzione tiroidea può essere ottenuta dopo circa 2 mesi con la valutazione della frazione ormonale libera, poiché il TSH può rimanere soppresso per periodi più lunghi e quindi non costituisce, nei mesi iniziali di terapia, un valido supporto.

Terzo step: il follow-up e la durata della terapia

Il paziente continua l'assunzione di metimazolo a un dosaggio di 15 mg/die associato a una dose giornaliera di levo-tiroxina pari a 50 mcg. Il peso è tornato ai suoi livelli normali e vi è stabilità di frequenza cardiaca e pressione arteriosa. Controllo la funzione tiroidea con FT4 e TSH ogni 4 mesi circa associando la determinazione dei valori di transaminasi e Ac, anti-tiroide. Questi, a distanza di 15 mesi circa dalla diagnosi sono scesi a 6 UI/L e la mia idea è quella di sospendere gradualmente il metimazolo se continuano valori stabili di eutiroidismo e al ritorno degli Ac, Trab a valori normali (< a 1 UI/L) con il conforto del parere dello specialista di riferimento. Ovviamente il follow-up laboratoristico continuerà insieme alla valutazione morfologica ecografica annuale per il monitoraggio delle coesistenti lesioni nodulari.

Commento

Uno dei problemi della terapia con farmaci anti-tiroidei, come il metimazolo, è l'alta frequenza di recidive dopo la sospensione-

ne del farmaco. Una revisione Cochrane del 2010 quantifica la frequenza di ricorrenza della patologia con ipertiroidismo in circa la metà dei casi e in questa valutazione del rischio di recidiva e valutazione della sospensione del trattamento assume valore importante la determinazione del livello di anticorpi anti-recettori del TSH (Trab). Questi, al contrario degli autoanticorpi anti-perossidasi (anti-TPO), hanno una valenza importante e correlano con le fasi di attività della patologia, essendo agenti causali dell'iperfunzione tiroidea. Utile quindi il loro monitoraggio per valutare la risposta terapeutica e il grado di attività della patologia.

In caso di recidiva la scelta può cadere tra l'effettuazione di un secondo ciclo di farmaci anti-tiroidei o il passaggio alla terapia radiometabolica o chirurgica con una valutazione individuale da compiersi congiuntamente alle figure specialistiche di riferimento.

La comparsa di agranulocitosi (con conta dei granulociti < a 500 cellule per mm cubico) è il maggior effetto collaterale, potenzialmente molto grave, della terapia con farmaci anti-tiroidei come il metimazolo e propil-tio uracile. L'incidenza annuale stimata è dello 0,1-0,3% dei casi e generalmente interviene entro i primi tre mesi di terapia. Per questo è importante lo stretto monitoraggio clinico di episodi febbrili e la conta dei granulociti, particolarmente a inizio e nei primi mesi di terapia.

L'istruzione del paziente sull'importanza della comparsa di febbre, stomatite, segni cutanei di intolleranza, con sospensione del farmaco e rapida valutazione dell'emocromo, rappresenta il punto di maggiore importanza nel comportamento pratico, anche rispetto alla valutazione laboratoristica periodica nel paziente asintomatico a causa della rapidità di insorgenza del quadro di agranulocitosi e dei sintomi correlati.

Altri possibili eventi avversi ematologici sono piastrinopenia, anemia e ipoprotrombinemia.

Gli altri problemi della terapia con metimazolo possono essere legati a epatotossicità che, generalmente, insorge nello 0,1-0,2% dei soggetti trattati con un picco di incidenza nei primi 30 giorni di terapia. Si manifesta, di solito, con aumento delle transaminasi e molto raramente con insufficienza epatica acuta (più frequentemente con l'uso di propil-tiouracile rispetto al metimazolo).

Bibliografia di riferimento

- 2016 American Thyroid Association Guidelines for Diagnosis and Management of Hyperthyroidism and Other Causes of Thyrotoxicosis.
- Abraham P, Avenell A, McGeoch SC, et al. *Antithyroid drug regimen for treating Graves' hyperthyroidism*. Cochrane Database Syst Rev 2010;1:CD003420.
- Barbesino G, Tomer Y. *Clinical review: clinical utility of TSH receptor antibodies*. J Clin Endocrinol Metab 2013;98:2247-55.
- Bartalena L. *Diagnosis and management of Graves disease: a global overview*. Nat Rev Endocrinol 2013;9:724-34.
- Benker G, Reinwein D, Kahaly G, et al. *European Multicentre Trial Group of the Treatment of Hyperthyroidism with Antithyroid Drugs. Is there a methimazole dose effect on remission rate in Graves' disease? Results from a long-term prospective study*. Clin Endocrinol (Oxf) 1998;49:451-7.
- Carella C, Mazziotti G, Sorvillo F, et al. *Serum thyrotropin receptor antibodies concentrations in patients with Graves' disease before, at the end of methimazole treatment, and after drug withdrawal: evidence that the activity of thyrotropin receptor antibody and/or thyroid response modify during the observation period*. Thyroid 2006;16:295-302.
- Chott M, Morgenthaler NG, Fritzen R, et al. *Levels of autoantibodies against human TSH receptor predict relapse of hyperthyroidism in Graves' disease*. Horm Metab Res 2004;36:92-6.
- Quadbeck B, Hoermann R, Roggenbuck U, et al.; Basedow Study Group. *Sensitive thyrotropin and thyrotropin-receptor antibody determinations one month after discontinuation of antithyroid drug treatment as predictors of relapse in Graves' disease*. Thyroid 2005;15:1047-54.
- Robinson J, Richardson M, Hickey J, et al. *Patient knowledge of antithyroid drug-induced agranulocytosis*. Eur Thyroid J 2014;3:245-51.
- Schott M, Morgenthaler NG, Fritzen R, et al. *Levels of autoantibodies against human TSH receptor predict relapse of hyperthyroidism in Graves' disease*. Horm Metab Res 2004;36:92-6.
- Smith TJ, Hegedüs L. *Thyroid eye disease: a review*. Clin Exp Optom 2017;100:20-25.
- Vaidya B, Pearce SH. *Diagnosis and management of thyrotoxicosis*. N Engl J Med 2016;375:1552-65.

Web-link

- <http://online.liebertpub.com/doi/full/10.1089/thy.2016.0229>
<https://www.aace.com/files/hyperguidelinesapril2013.pdf>

VIII Convegno Nazionale Fondazione AMD, Palermo 17-19/11/16



<https://goo.gl/ErU2lj>

Antonietta Costa

antoniettacosta1@gmail.com



I temi più salienti

- ✓ Dibattito sulla Diabetologia Italiana, sia per quando riguarda i suoi risvolti assistenziali sia sociali
- ✓ Prima ed esclusiva esperienza formativa AMD in collaborazione con l'Università Bocconi di Milano
- ✓ Gestione del diabete nell'era digitale
- ✓ Novità in tema di cura e gestione delle complicanze del diabete
- ✓ Nuovissime terapie
- ✓ L'evoluzione dell'assistenza alla persona con diabete in collaborazione con Diabete Italia

novità 2017:

Unmeet needs della terapia insulinica. L'iniezione di insulina, ovvero un problema dimenticato.

Sitagliptin: Evidenze Cliniche e Profilo Sicurezza

Domenico Mannino, Stefano Del Prato, Agostino Consoli – Introduzione a cura di Antonio Ceriello (2016)

Diabete Mellito di Tipo 2 e Aspetti Cardiovascolari

Antonio Ceriello, Angelo Avogaro, Stefano Genovese, Edoardo Mannucci (2015)

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

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

L'innovazione nel trattamento delle dislipidemie

Carlo B. Giorda (2013)

Novità in tema di chetonemia, chetoacidosi e autocontrollo glicemico

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

Nuove tecnologie nella cura del diabete. Recenti sviluppi e prospettive

Paolo Di Bartolo, Sandro Gentile, Giorgio Grassi, Dario Iafusco,

Alberto Maran (2010)

Le incretine: dalla fisiopatologia all'utilizzo terapeutico

Carlo B. Giorda, Marta Letizia Hribal, Edoardo Mannucci,

Carla Origlia, Salvatore Piro, Francesco Purrello, Giorgio Sesti (2008)

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

Lorenzo Arnaboldi, Roberta Assaloni, Alberto Corsini, Carlo B. Giorda,

Gerardo Medea, Carla Origlia, Umberto Valentini, Giacomo Zoppini (2007)

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

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

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

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

Alimentazione e terapia dietetica nel diabete giovanile e in gravidanza

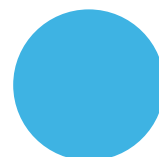
Dario Iafusco, Dolores Marzano (2007)



TUTTO DIABETE



NOTIZIE DAL MONDO
DEL FARMACO



NOTIZIE DAL MONDO
DELLA DIAGNOSTICA



NOTIZIE DAL MONDO
DEI DEVICE



FOCUS



Uso di Exenatide Monosettimanale in un paziente con diabete mellito tipo 2 con controllo glicemico scadente (8,3%)

Descrizione

Nell'aprile 2008 giunge alla mia osservazione il signor C.A., di 66 anni, dirigente di azienda.

L'anamnesi patologica remota riporta una diagnosi di diabete mellito tipo 2 (DMT2) dal 2005 con uno scarso controllo glicometabolico, HbA_{1c} 11%, associato ad adiposità viscerale, peso 83 kg, con circonferenza vita 103 cm, per il quale è in trattamento con metformina 850 mg × 3/die.

Dal 2006 è inoltre affetto da ipertensione arteriosa, in trattamento con nebivololo, ramipril e amlodipina, e dislipidemia in terapia con atorvastatina. Sono assenti complicanze croniche: l'elettrocardiogramma è negativo a eccezione di una tachicardia ventricolare, l'ecodoppler dei tronchi sovraaortici, il *fundus oculi* e l'ECG da sforzo sono negativi; all'ecocardiogramma nulla di significativo (la frazione di eiezione è 55%).

Nell'ottobre 2008, per HbA_{1c} 8%, inizia terapia con sitagliptin/metformina 50/850 mg × 2/die e metformina 850 mg/die, peso 83 kg.

Torna a visita a luglio 2009, presentando una HbA_{1c} di 6,8% con una pressione arteriosa di 130/80 mmHg, 87 kg e buone condizioni generali, per cui si consiglia di continuare la terapia in atto, a eccezione di simvastatina/ezetimibe a sostituzione della precedente terapia ipocolesterolemizzante, per LDL non a target.

Nel successivo giugno 2010, il paziente ripresenta uno scarso controllo glicometabolico con HbA_{1c} 8,3%, peso 88 kg, glicemie post-prandiali medie di 180-200 mg/dl, a digiuno 150-160 mg/dl. Si consiglia pertanto di aggiungere alla terapia repaglinide 0,5 mg 1 compressa per 2 volte al giorno.

Tra il 2010 e 2012 presenta un discreto, ma non ottimale, controllo metabolico con HbA_{1c} 7,5% media.

A settembre 2012 la HbA_{1c} è 7,9%, peso 90 kg, circonferenza vita 111 cm (il paziente rifiuta l'insulino-terapia), pertanto si sospende repaglinide e sitagliptin e si consiglia di iniziare liraglutide 0,6 mg prima, con graduale aumento a 1,2 e poi 1,8 mg/die, in aggiunta alla metformina.

Nel successivo follow-up, aprile 2013, il paziente mostra un modesto beneficio sul controllo glicemico 7,6% e un calo ponderale moderato 86 kg, circonferenza vita 109 cm.

Le glicemie post-prandiali restano anch'esse moderatamente alte per cui si reintroduce repaglinide 0,5 mg ai pasti.

A maggio 2014, peso 89 kg, circonferenza vita 109 cm, la sua emoglobina glicosilata è risalita a 8,8%, ma il paziente rifiuta la terapia insulinica: si aggiunge quindi pioglitazone/metformina 15/850 mg/die, si lascia la repaglinide a basso dosaggio 0,5 mg a cena.

Ottobre 2014: per comparsa di edemi declivi con HbA_{1c} 8%, peso 90 kg, circonferenza vita 111 cm, si sospende liraglutide e pioglitazone e si im-

Giuseppe Gravina

*Specialista Ambulatoriale Diabetologia,
San Severo, ASL FG*

Parole chiave

**Exenatide Monosettimanale
Diabete Mellito Tipo 2
Controllo Glicometabolico**

Indirizzo per la corrispondenza

GIUSEPPE GRAVINA
giugrav@gmail.com

Tabella I. Andamento dei valori nel tempo.

	2008 Met	2009 Sita/ Met	2010 Sita/ Met	2010-12 Sita/Met + Repa	Sett. '12 Sita/Met + Repa	2013 Lira+ Repa +Met	Mag. '14 Pio/Met + Lira + Repa	Ott. '14 Deglud.+ Metf+ Repa+	Mar. '15 Deglutec.+ Metf+ Repa+ Dapa	Apr. '15 Exlar+ Met+ Repa	Giu. '16 Exelar + Met Giu '16 Exelar + Met
HbA _{1c} (%)	11	6,8	8,3	7,5	7,9	7,6	8,8	8	8		7,2
Peso (kg)	83	87-	88	-	90	86	89	90	86,5-	\\	83,5

posta, dopo convincimento del paziente, la terapia con insulina degludec 10 u dopo cena, in aggiunta a metformina, sempre repaglinide a basso dosaggio 0,5 mg × 2 (pranzo-cena).

A marzo 2015 l'HbA_{1c} è 8%, peso 86,5 kg, circonferenza vita 109 cm, il paziente è poco aderente alla basale – lo riferisce la moglie –, alla metformina e alla repaglinide, sempre a basso dosaggio (0,5 mg × 3), per la difficile titolazione terapeutica (diari delle glicemie sempre scarni) si aggiunge dapagliflozin 10 mg/die, ma ritorna un mese dopo che ha sospeso dapagliflozin per riferita pollachiuria (si alzava spesso durante riunioni importanti).

Trattamento

Ad aprile 2015, peso 86,5 kg, c. vita 109 cm, per persistenza dell'HbA_{1c} 8%; si sospende degludec e si aggiunge alla metformina 1000 mg × 3/die e alla repaglinide 2,5 × mg/die, exenatide LAR 2 mg/settimana, che il paziente tollera dall'inizio con una buona risposta terapeutica.

A giugno 2015, dal profilo glicemico (finalmente) si evince un buon controllo delle glicemie con fenomeno alba ben controllato, glicemie tra 140 e 150 mg% con delle escursioni glicemiche lo stesso accettabili, prima dei pasti le glicemie erano basse 80-100 mg%, per questo si riduce repaglinide a 0,5 mg × 2/die.

Risultati

A giugno 2016 HbA_{1c} 7,2%, peso 83,5 kg, circonferenza vita 105 cm; continua la terapia con exenatide LAR (Tab. I).

Conclusioni

In un paziente con storia di scarso controllo glicometabolico, nonostante i molteplici regimi terapeutici adottati, la terapia con exenatide LAR ha permesso una miglior compliance nei confronti della terapia con degludec (rifiutava la terapia con insulina per timore di ulteriore aumento di peso) e nei confronti dell'analogo del GLP1 liraglutide. Essa ha permesso, in questo paziente, il raggiungimento di un miglior controllo glicemico, che si mantiene a un anno e mezzo dall'introduzione.

In letteratura sono riportate esperienze di switch terapeutico da liraglutide once-daily a exenatide once-weekly, con un beneficio clinico su parametri glicemici (HbA_{1c}) ed extraglicemici (peso):

Bibliografia

- 1 Micale S, Khatounabadi S, Kane M, et al. *Weekly exenatide therapy: a real-world comparison of incretin therapy.* J Pharm Technol 2014;30:118-2.

Gli Analoghi dell'Insulina ad Azione Ritardo: dalla storia di ieri alle opzioni di oggi

Introduzione

Il successo della terapia sostitutiva insulinica nel diabete risiede nella potenzialità dell'insulina esogena di riprodurre, quanto più strettamente possibile, le specifiche, seppure profondamente integrate, dinamiche che caratterizzano la fisiologica secrezione insulinica: la "creatività" e "versatilità" del bolo insulinico prandiale, la cui risposta è estremamente eterogenea dipendendo da differenti fattori e necessità individuali, e il cui compito è quello di garantire l'utilizzazione periferica del glucosio per prevenire l'iperglicemia postprandiale, e il profilo piatto, uniforme e "monotono" dell'insulina basale, che assicura la normoglicemia durante il periodo interprandiale e il digiuno notturno, attraverso l'inibizione della lipolisi e la modulazione della produzione epatica di glucosio.

Sicuramente la storia della sostituzione insulinica basale è il capitolo più affascinante della terapia insulinica degli ultimi decenni, considerando i limiti della prima insulina ad azione prolungata, l'insulina NPH, introdotta nel mercato nel 1946. NPH è un buon esempio, di un farmaco di cui si sono comprese farmacocinetica e farmacodinamica solo a distanza di decenni dalla commercializzazione e dal largo impiego. L'"effetto picco", la breve durata di azione e la "insolubilità" di NPH hanno fornito, a distanza di tempo, il razionale alla progettazione e successivo sviluppo degli analoghi dell'insulina ad azione ritardo.

Glargine è stato il primo analogo a essere commercializzato nel 2000; alcuni anni dopo, nel 2004, è arrivata detemir. Al contrario degli analoghi ad azione rapida, quelli ad azione ritardo non solo differiscono come struttura primaria, ma anche come meccanismo d'azione, farmacocinetica e farmacodinamica, aspetti che hanno tracciato nel tempo la necessità di un loro differente utilizzo nel diabete tipo 1 (DMT1) e nel tipo 2 (DMT2). Tuttavia, al di là delle diversità, glargine e detemir si sono allineate per la superiore farmacocinetica rispetto a NPH, la quale si è tradotta nei ben noti benefici clinici: minore ipoglicemia notturna, minore variabilità della glicemia da giorno a giorno, maggior flessibilità terapeutica.

La 1^a generazione di analoghi ad azione ritardo ha caratterizzato una nuova cultura, una nuova "era" dell'insulina basale, con un rinnovato interesse per l'approccio clinico che prevede la supplementazione insulinica basale come *starting therapy*. Nasceva il concetto del *treat-to-target* e con esso la sottolineatura che l'obiettivo del trattamento con un'unica iniezione di insulina basale era in grado di normalizzare la glicemia a digiuno, e con il *treat-to-target* si affermavano gli algoritmi di titolazione e con essi un'evoluzione concettuale molto importante, che partiva dal completo controllo da parte del medico specialista su ogni cambiamento della dose d'insulina, fino ad arrivare a una sempre più

Francesca Porcellati, Carmine G. Fanelli,
Geremia B. Bolli

Dipartimento di Medicina Interna, Università di Perugia

Parole chiave

Analoghi ad Azione Ritardo
Insulina Glargine 100 e 300
Insulina Degludec

Indirizzo per la corrispondenza

FRANCESCA PORCELLATI
francesca.porcellati@unipg.it
f.porcellati@alice.it

attiva partecipazione e autonomia del paziente sulla decisione della dose.

Ma la ricerca nel campo della sostituzione insulinica basale è andata avanti, e la sempre maggiore esperienza nell'utilizzo clinico di glargine e detemir ha iniziato a mostrare, a fianco delle potenzialità e dei benefici clinici, anche quelle che erano le ombre, i bisogni non colmati della 1^a generazione di analoghi ad azione ritardo. Il secondo decennio del 2000 ha visto la commercializzazione della 2^a generazione di analoghi dell'insulina ad azione ritardo: l'insulina degludec e l'insulina glargine 300, dotate entrambe di un profilo farmacocinetico più stabile, ancora più prolungato, privo di picchi, in grado di tradursi in ulteriori e indubbi benefici clinici.

Scopo di questa rassegna è ripercorrere il cammino della sostituzione insulinica basale partendo dai primi analoghi, descrivendo le peculiarità, riconoscendone i vantaggi, ma presentando anche quei limiti che hanno giustificato le più recenti opzioni terapeutiche che verranno pertanto discusse in maggiore dettaglio.

Punti chiave

- **Il successo della terapia sostitutiva insulinica nel diabete risiede nella capacità dell'insulina esogena di riprodurre, quanto più possibile, le dinamiche della fisiologica secrezione insulinica.**
- **Insulina glargine e detemir (1^a generazione di analoghi ad azione ritardo) si sono distinte per la superiore farmacocinetica rispetto a NPH, per minore ipoglicemia notturna e variabilità intergiornaliera della glicemia, per maggior flessibilità terapeutica.**
- **Il secondo decennio del 2000 ha visto la commercializzazione della 2^a generazione di analoghi ad azione ritardo dell'insulina: degludec e glargine 300, dotate entrambe di un profilo farmacocinetico più stabile, ancora più prolungato, privo di picchi, in grado di tradursi in ulteriori e indubbi benefici clinici.**

I primi analoghi ad azione ritardo

La tecnologia del DNA ricombinante, alla fine degli anni '70, ha indubbiamente avvicinato la sostituzione insulinica al modello fisiologico, grazie alla migliore farmacocinetica degli analoghi dell'insulina che ha reso possibile semplificare e razionalizzare i principi della terapia stessa, migliorando la qualità di vita dei pazienti¹.

Nessun dubbio sul fatto che glargine 100 sia stata la vera *evoluzione e rivoluzione* nel campo della sostituzione insulinica basale degli ultimi decenni. Nel giro di pochi anni dalla commercializzazione ha totalmente soppiantato l'utilizzo, nel DMT1, di NPH e, nel corso del tempo, si è progressivamente imposta, come

insulina basale *leader* anche nel trattamento del DMT2. Questo straordinario successo commerciale è stato ed è giustificato dai sensibili benefici clinici per i pazienti rispetto a NPH: riduzione delle ipoglicemie, specie notturne, minore variabilità glicemica, maggiore flessibilità e maneggevolezza per una durata d'azione più prolungata.

I primi studi di farmacodinamica condotti con la tecnica del *clamp* euglicemico iperinsulinemico hanno mostrato in maniera inequivocabile il profilo di azione di glargine 100 privo di un consistente effetto picco alle dosi testate, il quale, tuttavia, a confronto con la farmacodinamica di NPH, appariva sostanzialmente *peakless*, con una durata di azione che, nella maggior parte dei casi, si avvicinava alle 24 ore, giustificando la monosomministrazione giornaliera, come peraltro riportato in scheda tecnica^{2,3}.

Trial clinici comparativi⁴⁻⁶ e risultati da meta-analisi di studi clinici⁷ hanno dimostrato, nel tempo, come l'insulina NPH e glargine 100 siano sovrapponibili in termini di efficacia, con il vantaggio di un minore rischio di ipoglicemia, in particolare notturna, con l'analogo, consentendo di spingere la titolazione su obiettivi glicemici più ambiziosi, qualora raccomandato.

L'altro aspetto che ha caratterizzato l'utilizzo clinico di glargine 100 è stato quello della flessibilità terapeutica, grazie alla sua favorevole farmacodinamica e prolungata durata di azione. Per la prima volta diventava possibile indicare l'orario di somministrazione dell'insulina basale, basandosi sulle reali esigenze e preferenze del paziente, così come era consentita una maggiore flessibilità nell'orario dei pasti, che potevano essere anche saltati senza rischiare l'ipoglicemia. Questo rappresentava un importante passo avanti: non era più il paziente a dover modificare lo stile di vita e le abitudini per adattarsi alla terapia insulinica, ma era quest'ultima che si adeguava, si conformava alle esigenze della vita quotidiana.

La commercializzazione dell'insulina detemir ha seguito di pochi anni quella di glargine 100. Gli studi di farmacodinamica che hanno valutato in maniera comparativa il profilo di attività di detemir e quello di NPH, hanno mostrato un inizio di azione più morbido, picco meno pronunciato e durata di azione superiore per l'analogo³. All'aumento della dose era tuttavia evidente una "gobba" di attività che precludeva l'utilizzo clinico della monosomministrazione di detemir in dosi elevate⁸. In questo caso si raccomandava di ricorrere alla doppia somministrazione giornaliera.

Anche l'insulina detemir ha dimostrato, nel confronto clinico con NPH, pari efficacia ma riduzione del rischio d'ipoglicemia e, in alcuni studi, minore variabilità della glicemia a digiuno^{9,10}.

La scheda tecnica di detemir indica l'utilizzo dell'analogo *una o due volte al giorno in base alle necessità del paziente*, e di fatto i primi studi clinici sia nel DMT1 che nel DMT2 sono stati condotti con la duplice somministrazione giornaliera^{9,11}. La non univoca indicazione alla modalità di somministrazione giornaliera di detemir ha dato tuttavia adito a una serie di osservazioni sperimentali volte essenzialmente a ridefinirne il profilo di attività,

e soprattutto la durata di azione anche in maniera comparativa con l'insulina glargine 100.

Uno studio di farmacodinamica che ha studiato in maniera comparativa in doppio cieco, detemir e glargine 100 nel DMT1, allo *steady-state*, utilizzando dosi cliniche (0,35 U/kg) e con disegno *crossover*, ha mostrato una durata di azione di detemir sensibilmente più breve rispetto a quella di glargine 100 (17,5 h vs 24 h) (Fig. 1), con un'attività insulinica globale, espressa come infusioni di glucosio sulle 24 ore, ridotta del 30%¹². Questi dati hanno peraltro rimarchevolmente mostrato una conferma nell'applicazione clinica: uno dei pochi trial randomizzati controllati che ha confrontato nel DMT1 detemir e glargine 100, ha evidenziato, a parità di efficacia e di frequenza di ipoglicemia, una superiore dose insulinica (quasi il 30%) e una maggior proporzione di pazienti che necessitavano della doppia somministrazione giornaliera di insulina, per detemir vs glargine 100 (65% vs 4%)¹³.

Molto lontano dall'esperienza clinica è risultato invece uno studio più recente che ha mostrato, per detemir, una durata d'azione maggiore di glargine 100 alla *first injection*, mentre, una

volta raggiunto lo *steady-state*, la durata di azione s'invertiva a sfavore di detemir (23,3 h contro le 27 h circa di glargine 100)¹⁴. L'inferiore potenza biologica di detemir rispetto a glargine 100 è stata successivamente confermata anche nel DMT2 alla dose di 0,4 U/kg, da Lucidi et al. (Fig. 2)¹⁵, smentendo, ancora una volta, i risultati di un precedente studio che, al contrario, aveva rimarcato sovrapponibili caratteristiche glucodinamiche, e in particolare, sovrapponibile durata di azione alle dosi di 0,4 e 0,8 U/kg, per detemir e glargine 100¹⁶. Di nuovo i trial clinici sono risultati confirmatori dei dati di farmacodinamica che segnalavano una potenza biologica inferiore per detemir, mostrando sia un'elevata proporzione di pazienti in trattamento con la doppia somministrazione di detemir e con un superiore fabbisogno insulinico rispetto a glargine 100¹⁷, sia una migliore efficacia di glargine 100 rispetto a detemir quando venivano entrambe somministrate una volta al giorno¹⁸. Peraltro è interessante sottolineare come gli stessi autori dello studio che aveva inizialmente mostrato sovrapponibile attività biologica dei due analoghi¹⁶, abbiano riconosciuto, successivamente, la discrepanza tra risultati del *clamp* e applicazio-

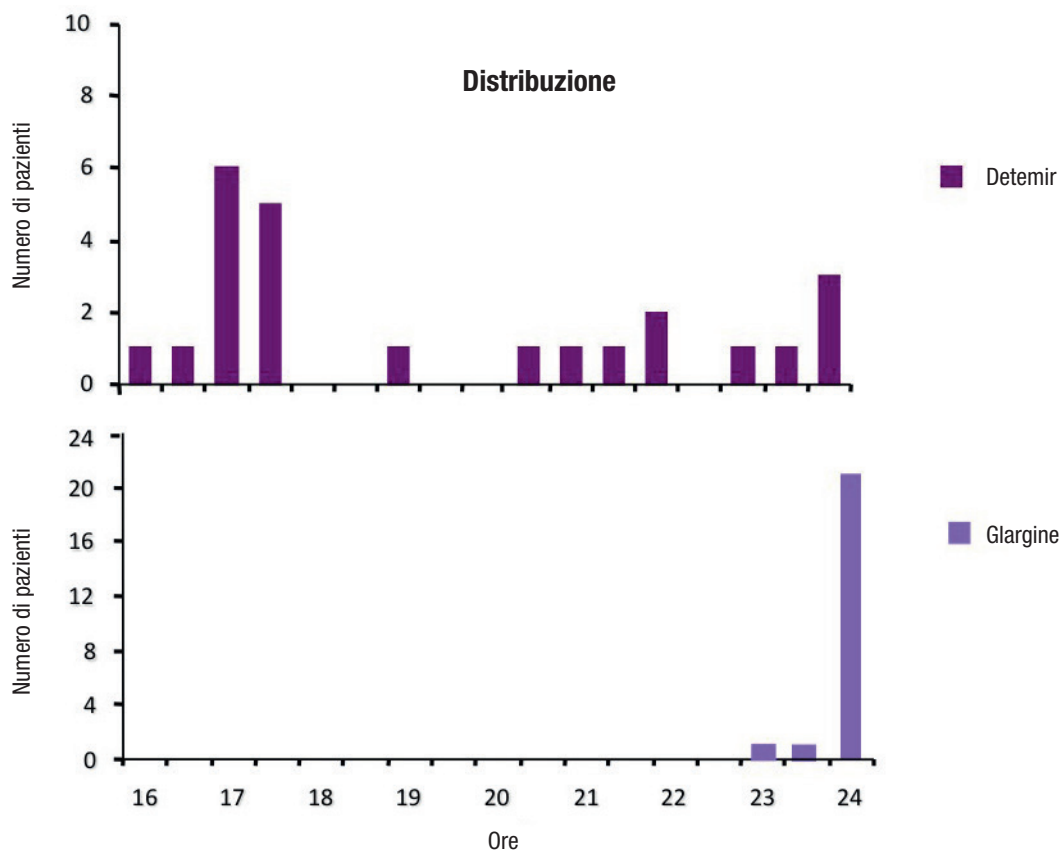
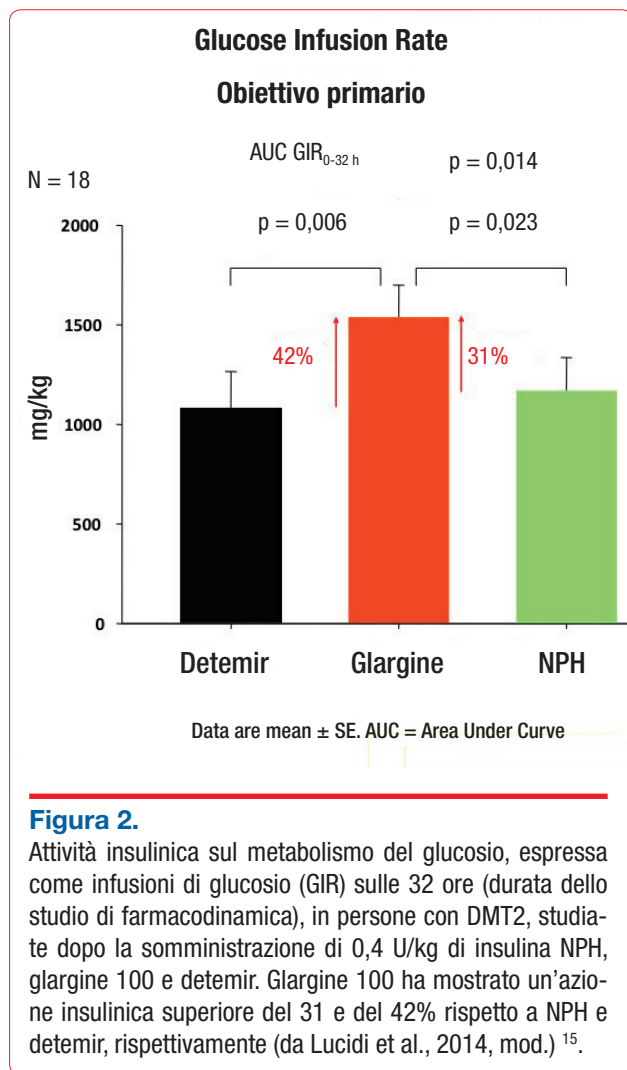


Figura 1.

Distribuzione della fine di azione per detemir (pannello superiore) e glargine 100 (pannello inferiore) nello studio di farmacodinamica¹² dopo iniezione di 0,35 U/kg in 24 persone con DMT1 (da Porcellati et al., 2007, mod.)¹².



ne clinica, enfatizzando, come unica spiegazione, la difficoltà di traslare i risultati di farmacodinamica da un numero selezionato di soggetti quale quello arruolato negli studi di *clamp*, alla vasta ed eterogenea popolazione dello studio clinico¹⁹. Eppure i risultati dello studio di Lucidi et al., nonostante ottenuti su una limitata e selezionata numerosità di soggetti, avevano ben anticipato i risultati ottenuti nei trial¹⁵.

I due analoghi glargine 100 e detemir sono stati valutati in maniera comparativa anche per l'aspetto della variabilità (riproducibilità) intra-soggetto dell'effetto glucodinamico. Pazienti con DMT1 sono stati sottoposti a 4 studi di *clamp*, in altrettante occasioni, dopo somministrazione di glargine 100, detemir o NPH (0,4 U/kg), secondo un disegno a bracci paralleli²⁰. Lo studio, che valutava gli effetti di una dose singola non ripetuta di insulina, concludeva per una minore variabilità farmacodinamica (GIR AUC₀₋₂₄) per detemir (CV% 27) rispetto a glargine 100 (CV% 48) e NPH (CV% 68). Oltre al disegno dello studio, non allo *stea-*

dy-state e pertanto poco esemplificativo della pratica clinica, il *clamp* mostra, dal punto di vista più squisitamente tecnico, un ostacolo interpretativo ai dati di PK-PD, dato dalla presenza di una GIR positiva al momento della somministrazione sottocutanea dell'insulina in studio, conseguenza di una sovrainsulinizzazione nella fase sperimentale che precede il *clamp*^{3 20}. Un aspetto del tutto peculiare di detemir, non ancora chiarito nei suoi meccanismi, è il minore incremento ponderale rispetto a NPH e glargine 100. Oltre alla ridotta incidenza di ipoglicemie e conseguentemente di correzioni alimentari, è stato ipotizzato il ruolo di un maggiore effetto anoressizzante a livello del sistema nervoso centrale, rispetto all'insulina umana²¹, così come di una azione natriuretica²².

Punti chiave

- La 1^a generazione di analoghi ad azione ritardo ha caratterizzato una nuova "era", con un rinnovato interesse per la supplementazione insulinica basale come "starting therapy". Nasceva il concetto del "treat-to-target": l'obiettivo era normalizzare la glicemia a digiuno mediante algoritmi di titolazione che permettessero un'attiva partecipazione del paziente sulla decisione della dose.
- Glargine è stata la vera evoluzione e rivoluzione della sostituzione insulinica basale degli ultimi decenni, anche rispetto a detemir, commercializzato pochi anni dopo, verso il quale ha mostrato una maggior durata di azione e attività insulinica globale, trovando anche conferme nell'applicazione clinica.

Glargine 100 e detemir: la necessità di superare i limiti

La commercializzazione dei primi analoghi ad azione ritardo ha reso possibile il miglioramento di quella che è la qualità di cura proposta alle persone con diabete, e questo è inconfutabile sia nel DMT1, sia nel DMT2.

Con il tempo è tuttavia apparso evidente come quelli che erano i punti di forza, le luci della 1^a generazione di analoghi, prestavano il fianco a numerose ombre. La uniforme e prolungata copertura delle 24 ore non sempre era garantita, con conseguente effetto ipoglicemizzante che risultava variabile nell'arco della giornata e che tendeva a ridursi al momento dell'iniezione (*pre-injection hyperglycemia*), richiedendo anche con glargine 100, in più di un caso, la doppia somministrazione giornaliera; il profilo di azione perfettamente "piatto" non si apprezzava in tutti i pazienti; la tanto enfatizzata flessibilità terapeutica veniva a essere sempre più ridimensionata.

Indubbiamente uno dei fenomeni maggiormente osservati nelle persone con DMT1, in trattamento insulinico multi-iniettivo con

analoghi ad azione rapida e ritardo, è stato il cosiddetto “fenomeno del crepuscolo” o “*dusk phenomenon*” secondo la letteratura anglosassone. Il fenomeno descrive il deragliamento glicemico nel tardo pomeriggio, nonostante l’ottimale controllo della glicemia due ore dopo il pasto di mezzogiorno, ed è svelabile all’autocontrollo glicemico domiciliare, attraverso il riscontro di iperglicemia pre-cena. L’ottimale controllo postprandiale esclude che l’iperglicemia prima di cena sia il risultato del *carry-over*, ovvero del trascinarsi, dell’iperglicemia postprandiale dal pasto precedente²³. In epoca pre-analoghi, il fenomeno era già descritto nei pazienti in trattamento con CSII, al contrario mascherato dal picco di attività insulinica, in coloro che utilizzavano NPH ogni 12 ore. Per i pazienti con microinfusore, il fenomeno mostra una prevalenza variamente descritta di circa il 30-40%, che non sembra discostarsi molto da quanto segnalato nei pazienti trattati con glargine 100, ove valutazioni retrospettive indicano una proporzione di circa il 30-35%²³.

La causa del fenomeno del crepuscolo viene genericamente attribuita a una durata di azione dell’insulina glargine 100 inferiore alle 24 ore. Mentre questo è sicuramente vero in una certa percentuale di pazienti, l’effetto crepuscolo è indubbiamente una condizione clinica non appieno chiarita nei suoi meccanismi fisiopatologici ed è probabile che riconosca cause differenti nel singolo caso: il ritardato assorbimento di carboidrati di un pasto particolarmente ricco in grassi/fibre, in cui tipicamente la glicemia capillare 2 ore dopo risulta adeguata ma tende a salire successivamente; la dose di insulina basale non terapeutica per difetto di titolazione; la maggiore insulino-resistenza nel tardo pomeriggio che si sovrappone, coincide, con il declinare dell’attività dell’insulina basale.

Quale che sia la causa del “*dusk phenomenon*”, è chiaro come esso rappresenti un limite della terapia di 1^a generazione di analoghi, richiedendo una strategia terapeutica più complessa che, nella maggior parte dei casi, si basa sulla somministrazione di poche unità di analogo ad azione rapida 3-4 ore dopo il pasto, oppure sulla doppia somministrazione giornaliera dell’analogo ad azione ritardo. Entrambe le opzioni ridimensionano fortemente l’aspetto della flessibilità terapeutica, richiedendo un’ulteriore iniezione di insulina, la necessità di un controllo capillare più stringente, e condizionando un potenziale maggior rischio di ipoglicemia in alcuni momenti della giornata, in particolare per la doppia somministrazione giornaliera, dato il possibile *overlap* dell’azione insulinica.

L’esperienza nell’utilizzo di glargine 100 e detemir ha anche mostrato nel tempo come, seppure minimizzato rispetto al passato, il rischio di ipoglicemia rimaneva presente in una parte dei nostri pazienti, in particolare in coloro che appartenevano alle categorie di maggiore vulnerabilità: la lunga durata di malattia, la spiccata variabilità glicemica e l’elevata insulino-sensibilità, l’*hypoglycemia unawareness*. Ad esempio, tipicamente con la somministrazione di glargine 100 *dinnertime* o al momento di coricarsi, abbiamo imparato a riconoscere un potenziale maggiore rischio di ipoglicemia nella prima parte della giornata, per cui è stato ne-

cessario educare i pazienti a ridurre sensibilmente la dose di analogo rapido alla prima colazione, oppure a introdurre un piccolo snack in tarda mattinata. A tale riguardo è sicuramente di aiuto uno studio clinico, seppure condotto su una piccola numerosità di persone con DMT1, che ha confrontato con disegno *crossover*, efficacia e sicurezza di glargine 100 somministrata al *bedtime*, a pranzo o cena, durante 16 settimane²⁴. Ebbene, dallo studio, seppure riconoscendo orario dei pasti e abitudini alimentari differenti (studio condotto in UK), emerge chiaramente come esista un preciso *timing* di rischio di ipoglicemia in funzione del momento di somministrazione di glargine 100 che tiene conto del suo profilo di farmacodinamica^{2 24}.

Alla fine di queste considerazioni bisogna tuttavia riconoscere come le ombre della 1^a generazione di analoghi non si apprezzino tanto nei pazienti che hanno alle spalle una lunga durata di malattia e che pertanto hanno conosciuto sulla propria “pelle” i limiti delle vecchie insuline; seguendo questi pazienti, i benefici di glargine 100 e detemir, in termini di miglioramento della qualità di cura, continuano a essere sempre riconosciuti e legittimati. Al contrario, si apprezzano maggiormente quando le persone in trattamento insulinico non hanno conosciuto le precedenti opzioni terapeutiche; in questo caso i limiti della 1^a generazione di analoghi vengono a essere massimizzati nella ricerca del perfezionamento di una terapia apparentemente non superabile, nella ricerca della “basalizzazione” ideale ove l’insulina basale dovrebbe poter garantire una insulinizzazione uniforme e sostenuta sulle 24 ore, riproducibile da un giorno all’altro e in assenza di picchi di attività, tale da consentire monosomministrazione giornaliera, flessibilità terapeutica e la possibilità di titolazione su obiettivi glicemici ambiziosi senza un aumentato rischio di ipoglicemia.

Punti chiave

- **La sempre maggiore esperienza clinica della 1^o generazione di analoghi lenti ha iniziato a mostrare, a fianco dei benefici clinici, anche quelle che erano “le ombre”, i bisogni non colmati: ad esempio l’uniforme e prolungata copertura delle 24 ore non era sempre garantita (“fenomeno del crepuscolo”); il rischio di ipoglicemia risultava ancor presente nei pazienti più vulnerabili.**
- **Le ombre della 1^a generazione di analoghi si apprezzano maggiormente in quelle persone in trattamento insulinico che non hanno conosciuto le precedenti opzioni terapeutiche; in questo caso i limiti della 1^a generazione di analoghi vengono a essere massimizzati nella ricerca della “basalizzazione” ideale, tale da poter garantire un’insulinizzazione uniforme e sostenuta sulle 24 ore, riproducibile da un giorno all’altro, con massima flessibilità terapeutica e possibilità di titolazione senza un aumentato rischio di ipoglicemia.**

Le opzioni di oggi

L'insulina degludec

L'insulina degludec è un nuovo analogo acilato ad azione ritardo, commercializzato nel 2014. La sua struttura molecolare presenta, analogamente a quella di detemir, la delezione del residuo di treonina in posizione B30 e l'aggiunta di una catena di acido grasso, in questo caso a 16 atomi di carbonio, a livello di lisina B29, tramite uno *spacer* di acido glutammico. Nel momento in cui il fenolo della formulazione insulinica si disperde dopo l'iniezione s.c., l'acile della catena laterale causa l'autoassociazione di degludec in multi-esameri stabili e solubili a livello del sito di iniezione. Grazie alla successiva diffusione dello zinco, i multiesameri si dissociano lentamente e progressivamente in monomeri, forme attive dell'ormone, con conseguente passaggio al compartimento intravascolare ove si legano reversibilmente all'albumina, in maniera analoga a quanto accade per l'insulina detemir. Nel caso di degludec il protrarsi dell'azione glucodinamica è garantito dalla formazione di questi complessi multiesameri, piuttosto che dal legame con l'albumina²⁵.

Gli studi di PK-PD condotti nel DMT1, e in questo caso con glargine 100 come *comparator*, e quindi nell'ambito di un confronto sicuramente più competitivo rispetto alla precedente generazione di analoghi quando il *comparator* era l'insulina NPH, mostrano un profilo di farmacocinetica piatto e stabile allo *steady-state*. L'insulinizzazione sembra peraltro rimanere uniforme, senza picco al crescere della dose, in uno studio dose risposta che ha visto il confronto di degludec e glargine 100, somministrate alla dose di 0,4, 0,6 e 0,8 U/kg, in 22 persone con DMT1, studiate 8 giorni dopo la somministrazione insulinica²⁶ (Fig. 3).

L'emivita di degludec è descritta essere di 25 ore, anche se è importante rammentare la difficoltà di interpretare correttamente la PK delle insuline acilate, alla luce dell'impossibilità di stimare la frazione di insulina attiva, la quota "free", da quella totale "legata" all'albumina. La farmacodinamica dell'insulina degludec mostra effetti sul metabolismo del glucosio che superano le 24 ore, con una azione ipoglicemizzante mantenuta oltre le 40 ore dopo l'iniezione, che cresce al salire della dose senza picco di attività (Fig. 3).

La variabilità farmacodinamica *intrasubject* è stata valutata in uno studio che ha testato la riproducibilità di degludec relativamente a quella di glargine 100 nel DMT1²⁷. Lo studio prevedeva tre *clamp* replicati nello stesso soggetto, alla dose di 0,4 U/kg, dopo 6, 9 e 11 giorni di somministrazioni ripetute (*steady-state*). I risultati dello studio hanno concluso per una migliore riproducibilità dell'effetto biologico per degludec rispetto a glargine 100, con variabilità *intrasubject* dell'effetto glucodinamico sulle 24 ore, di 4 volte inferiore per degludec (CV% 20 vs 82)²⁷. Lo studio presentava un disegno a bracci paralleli, per cui non è stato possibile testare la variabilità di degludec in coloro che avevano mostrato un elevato CV di variabilità con glargine 100. Di fatto quando lo studio prevede un confronto testa-a-testa è fondamentale utilizzare il disegno *crossover* per rimuovere la variabilità *intersubjects*³. Gli stessi au-

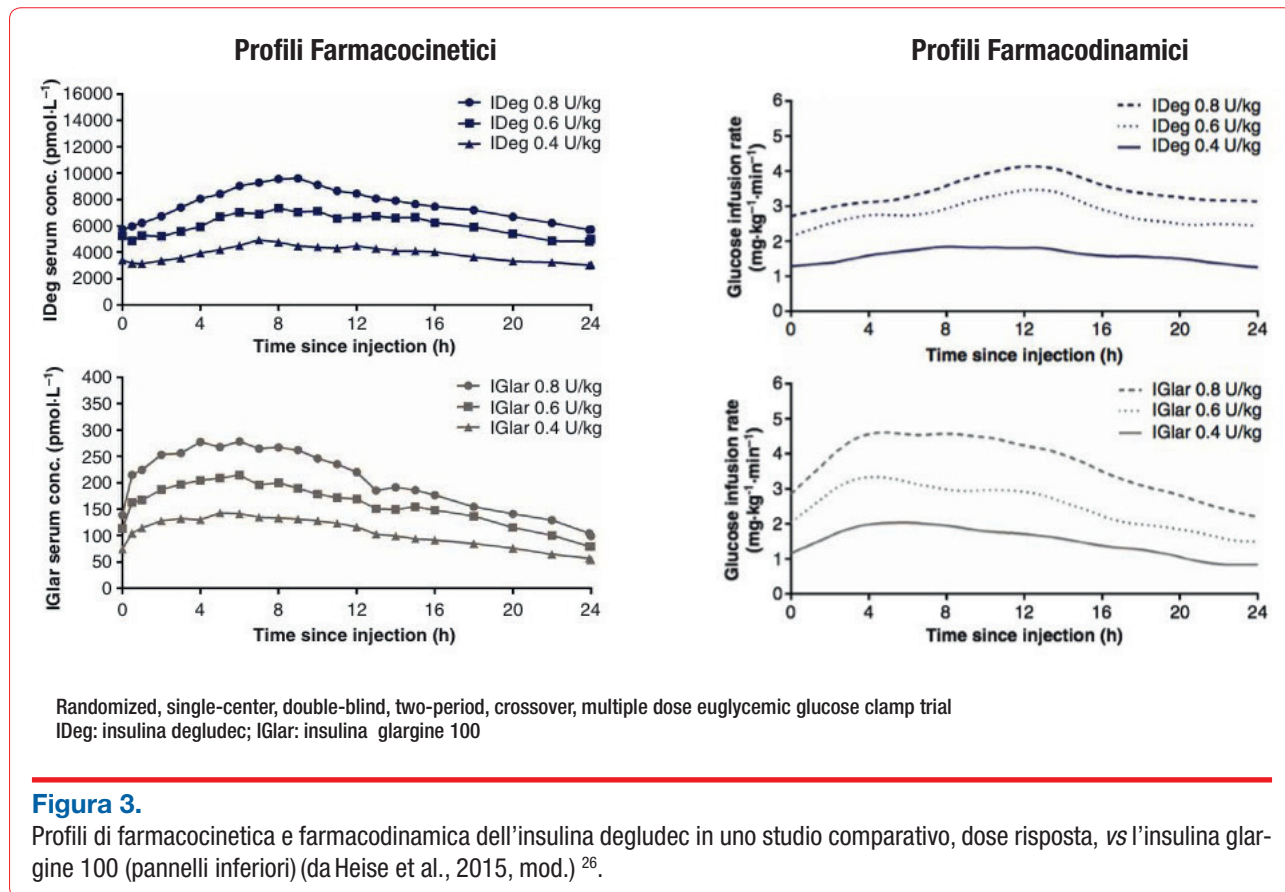
tori con la medesima metodologia nello studio comparativo con detemir, precedentemente discusso²⁰, avevano peraltro descritto, seppure in condizioni sperimentali diverse, una minore variabilità glucodinamica per glargine 100, rispetto a quella osservata nel confronto con degludec²⁷.

L'efficacia e la sicurezza dell'insulina degludec sono state valutate nell'ampio programma clinico di studi di fase 3 BEGIN[®], condotti sia nel DMT1 che nel DMT2, in precedente trattamento insulinico o *naïve* a esso, valutando gli effetti di degludec sia nell'ambito dello schema di terapia basal-bolus, sia nel trattamento combinato con ipoglicemizzanti orali. Nella maggior parte degli studi il *comparator* attivo era rappresentato dall'insulina glargine 100, in un approccio *treat-to-target* con ambiziosi obiettivi di titolazione (71-89 mg/dl). La valutazione statistica primaria di efficacia era la non inferiorità di degludec, sulla base di una differenza a priori di 0,4% del valore di HbA_{1c}. In tutti gli studi, eccetto quelli che hanno esplorato la flessibilità di somministrazione, l'insulina degludec veniva iniettata una volta al giorno, al *dinnertime*, con un intervallo fisso di 24 ore.

Nel programma degli studi BEGIN[®] l'ipoglicemia veniva definita per valori glicemici inferiori a 56 mg/dl e/o episodi severi quando richiedevano assistenza, e il periodo notturno identificato tra le 00:01 e 05:59 h. Gli episodi venivano riportati come tasso (numero di eventi per paziente per periodo di osservazione), oppure come incidenza (la proporzione di pazienti con almeno un episodio). Tutti gli studi hanno confermato la non inferiorità di degludec rispetto a glargine 100, a eccezione di due trial, uno nel tipo 1²⁸ l'altro nel DMT2²⁹, in cui la riduzione dell'emoglobina glicosilata è risultata significativamente maggiore con glargine 100.

Lo studio di S. Heller et al. (BEGIN[®] Basal-Bolus Type 1), ha valutato 629 persone con DMT1, randomizzate a ricevere insulina degludec o glargine 100 in combinazione con l'analogo aspart ai pasti³⁰. Dopo 52 settimane di trattamento, degludec e glargine 100 mostravano una pari efficacia in termini di riduzione della glicemia a digiuno e dell'HbA_{1c} (-0,40% e -0,39% nel gruppo rispettivamente), con sovrapponibile percentuale di pazienti che raggiungevano un valore di HbA_{1c} inferiore a 7% (40% nel gruppo degludec vs 43% del gruppo glargine 100). Simile incremento ponderale nei due gruppi (+1,8 kg con degludec e +1,6 con glargine 100). Il dato che apriva la differenza tra le due insuline era quello relativo all'ipoglicemia. Nonostante pari efficacia, gli episodi di ipoglicemia notturna erano meno frequenti con degludec (4,41 vs 5,86 episodi/paziente per anno di esposizione), risultando così in una riduzione del 25% del rischio di ipoglicemie notturne rispetto all'insulina glargine 100 (RR = 0,75, 95% IC 0,59-0,96; p = 0,021). La significatività statistica emergeva peraltro nella fase di mantenimento del trial. La numerosità di episodi totali era peraltro a sfavore di degludec, con una frequenza di episodi diurni numericamente superiore (36,09 vs 32,82 episodi/paziente per anno di esposizione)³⁰.

L'estensione dello studio BEGIN[®] Basal-Bolus Type 1, della durata di un anno, ha successivamente confermato la riduzione



del 25% del tasso di ipoglicemie notturne nei soggetti trattati con degludec rispetto a quelli trattati con glargine 100³¹. Lo studio BEGIN® Basal-Bolus Type 2, della durata di 1 anno, ha randomizzato 992 soggetti con DMT2 a insulina degludec (n = 744) o glargine 100 (n = 248) in combinazione con insulina aspart ai pasti +/- metformina o pioglitazone. Il compenso glicemico con degludec risultava non differente rispetto a quanto ottenuto con glargine 100: sovrapponibile riduzione dei livelli di HbA_{1c}, sovrapponibile percentuale di pazienti che raggiungevano il target. Non vi erano differenze tra i due gruppi nei livelli di glicemia a digiuno, nel profilo glicemico misurato con l'auto-monitoraggio e nelle variazioni di peso. A fronte di un paragonabile controllo glicemico, degludec si associava a una minor numerosità di episodi d'ipoglicemia confermata (11,09 vs 13,63 episodi/paziente per anno di esposizione), risultando così in una riduzione del 18% del rischio rispetto all'insulina glargine 100 (RR = 0,82, 95% IC 0,69-0,99; p = 0,0359). Anche gli episodi d'ipoglicemia notturna risultavano meno frequenti nel braccio in trattamento con l'insulina degludec rispetto a quello trattato con glargine 100 (1,39 vs 1,84 episodi/paziente per anno di esposizione), con una riduzione del 25% del rischio rispetto all'insulina glargine 100 (RR = 0,75, 95% IC 0,58-0,99; p = 0,0399)³². L'efficacia e la sicurezza dell'insulina degludec nel paziente

naïve al trattamento insulinico sono state confrontate con glargine 100 nel trial clinico BEGIN® Once Long. Lo studio ha randomizzato al trattamento con le due insuline, in associazione a metformina, 1.030 soggetti in controllo metabolico non adeguato. Ancora una volta veniva confermata pari efficacia, con sovrapponibile numerosità globale di episodi di ipoglicemia (1,52 episodi/paziente per anno di esposizione con degludec vs 1,85 episodi/paziente per anno di esposizione con glargine 100; p = 0,106), mentre l'ipoglicemia notturna risultava meno frequente con l'insulina degludec rispetto a glargine 100 (0,25 vs 0,39 episodi/paziente per anno di esposizione), risultando così in una riduzione del 38% del rischio di ipoglicemie confermate rispetto all'insulina glargine 100 (RR = 0,62, 95% IC 0,42-0,98; p = 0,038)³³. L'estensione per un ulteriore anno dello studio ha confermato pari efficacia e riduzione del rischio di ipoglicemia notturna per degludec verso glargine 100³⁴.

La flessibilità di somministrazione di degludec è stata testata in due trial differenti. In uno studio di 26 settimane, condotto su 687 soggetti con DMT2, i partecipanti sono stati randomizzati alla somministrazione di glargine 100 una volta al giorno, degludec in monosomministrazione serale (degludec OD) o degludec secondo uno schema flessibile (degludec Flex), che alternava l'iniezione al mattino con quella serale in maniera tale da creare

intervalli di 8 e 40 ore tra le somministrazioni. A fine studio, i livelli di HbA_{1c} si riducevano senza differenze significative nei tre bracci di trattamento. Il tasso di ipoglicemie a ogni ora del giorno risultava paragonabile tra i gruppi degludec Flex, degludec OD e glargine OD (3,6 vs 3,6 vs 3,5 episodi/paziente per anno di esposizione), così come il tasso di ipoglicemie notturne (0,6 vs 0,6 vs 0,8 episodi/paziente per anno di esposizione)²⁹.

Sovrapponibile disegno di studio è stato condotto su 493 persone con DMT1. La riduzione di HbA_{1c} con degludec Flex (-0,40%) è risultata non significativamente differente da quella ottenuta con degludec OD (-0,41%) o glargine 100 (-0,58%). Il trattamento con degludec Flex esitava in un minor numero di episodi ipoglicemici notturni (6,2 episodi/paziente per anno di esposizione) rispetto al trattamento con degludec OD (9,6 episodi/paziente per anno di esposizione) o glargine 100 (10,0 episodi/paziente per anno di esposizione), risultando in una riduzione del rischio rispetto degludec OD del 37% (RR = 0,63, 95% IC 0,46-0,86; p = 0,003) e rispetto glargine 100 del 40% (RR = 0,60, 95% IC 0,44-0,82; p = 0,001, vs glargine 100)²⁸. Nonostante entrambi gli studi di flessibilità non abbiano condotto un formale confronto statistico tra glargine 100 e degludec in monosomministrazione fissa, la riduzione della HbA_{1c} risultava in entrambi i trial significativamente maggiore con glargine 100. Infine il regime di somministrazione settimanale di degludec basato su tre iniezioni la settimana, non è stato ulteriormente sviluppato in quanto studi di fase 3 non hanno confermato pari efficacia e sicurezza rispetto a glargine 100³⁵. Una meta-analisi pre-pianificata condotta sui dati dei singoli pazienti arruolati nel programma BEGIN[®] ha confrontato efficacia e sicurezza di degludec rispetto a glargine 100 considerando 2 studi nel DMT1 e 5 studi nel DMT2. Il tasso di ipoglicemie è stato analizzato con il modello di regressione binomiale. A pari di una sovrapponibile efficacia, il trattamento con degludec comportava, nel DMT1, un pari rischio di ipoglicemia a ogni ora del giorno (RR = 1,10, 95% IC 0,96-1,26), con una riduzione del rischio di ipoglicemia notturna che non raggiungeva la significatività statistica (RR = 0,83, 95% IC 0,69-1,00). Nel DMT2 si assisteva a una riduzione del rischio sia globale (RR = 0,83, 95% IC 0,74-0,94) che notturno (RR = 0,68, 95% IC 0,57-0,82)³⁶.

Dal programma BEGIN[®] appare evidente come il beneficio di degludec sul rischio di ipoglicemia si manifesti solo durante la fase di mantenimento degli studi. Questo dato, documentato trasversalmente nei vari trial ed estrapolato nella pratica clinica, suggerisce cautela con degludec nella fase dello *switch* dal precedente trattamento insulinico e successiva titolazione della basale.

Altro punto emergente dal programma BEGIN[®], riguarda il segnale relativo alla peggiore *performance* di degludec sul rischio di ipoglicemia diurna. Mentre negli studi che hanno valutato il regime basal/bolus, la maggiore frequenza di ipoglicemia di giorno si può probabilmente ascrivere alla necessità di ridefinire il fabbisogno insulinico prandiale a motivo del differente background di insulinizzazione basale, si spiega meno facilmente nel regime di combinazione di insulina basale con i

farmaci orali (BEGIN[®] Once Long³³), se non ipotizzando che in alcuni momenti della giornata degludec mostri una superiore attività biologica, magari resa manifesta dal ritmo di sensibilità insulinica o dall'attività fisica.

Sulla base di queste e altre inconsistenze in relazione al beneficio di degludec sul rischio di ipoglicemia, l'FDA ha ritenuto necessario condurre una estesa revisione dei risultati del programma BEGIN[®], utilizzando diverse definizioni di ipoglicemia, spostando l'osservazione temporale degli episodi notturni e analizzando le diverse fasi dei trial³⁷⁻³⁸. Ad esempio, aggiudicando l'ipoglicemia in favore della soglia riconosciuta dall'FDA (< 70 mg/dl), molti dei benefici osservati con degludec nei confronti di glargine 100 sul rischio di ipoglicemia sulle 24 ore perdono sensibilmente di rilevanza³⁸. Ancora, spostando di due ore l'osservazione temporale dell'ipoglicemia notturna (dalle 00:01-07:59 invece che dalle 00:01-05:59), la numerosità degli eventi sale di tre volte a sfavore di degludec, nello studio BEGIN[®] Once Long nel DMT2 *naïve* all'insulina³³, con *rate ratio* non più in favore di degludec³⁸. Analogamente, nei trial condotti nel DMT1, l'estensione della finestra temporale porta a un beneficio sul rischio di ipoglicemia notturna non differente tra degludec e glargine 100. Questi risultati indicano come una discreta proporzione degli episodi di ipoglicemia definiti come diurni nel programma BEGIN[®], accadessero in realtà nelle prime ore della mattina, rendendosi manifesti con il controllo capillare al risveglio. Certamente la definizione temporale di ipoglicemia notturna dalle 0:01-07:59 è molto più clinica, e maggiormente calata nella *real life* dei nostri pazienti.

Punti chiave

- **Gli studi PK-PD condotti nel DMT1 vs glargine 100 mostrano un profilo farmacocinetico di degludec piatto e stabile allo steady-state e un'insulinizzazione uniforme, senza picco, al crescere della dose.**
- **Gli studi BEGIN[®] hanno confermato la non inferiorità di degludec rispetto a glargine 100, a eccezione di due trial, uno nel DMT1 l'altro nel DMT2, in cui la riduzione dell'emoglobina glicosilata è risultata significativamente maggiore con glargine 100. Era osservata una minore frequenza di ipoglicemia notturna (00:01-05:59) con degludec nella fase di mantenimento dei trial; se si considerava però un intervallo temporale più calato nella *real-life* (00:01-07:59), la numerosità degli eventi cresceva a sfavore di degludec; inoltre la frequenza di episodi diurni risultava, in alcuni studi, numericamente superiore con degludec rispetto a glargine 100.**
- **Il beneficio di degludec sul rischio di ipoglicemia osservato solo durante la fase di mantenimento degli studi suggerisce cautela nella pratica clinica nella fase dello *switch* dal precedente trattamento insulinico e successiva titolazione della insulina basale.**

L'insulina glargine 300

L'insulina glargine 300 è l'ultima novità in tema di analoghi ad azione ritardo, solo recentemente giunta all'osservazione del clinico. Glargine 300 è una nuova formulazione contenente glargine alla concentrazione di 300 U/ml, invece che 100 U/ml. Dopo iniezione s.c. glargine 300 forma un *depot* più compatto, con una minore superficie di assorbimento e una re-dissoluzione dopo precipitazione più lenta e graduale, in grado di promuovere un rilascio di insulina più prolungato. Studi di farmacocinetica condotti nel DMT1 hanno mostrato, rispetto alla formulazione tradizionale di glargine 100, un incremento più "morbido" dell'insulinemia, meno pronunciato, e una insulinizzazione più stabile e uniforme. La farmacodinamica riproduce fedelmente la farmacocinetica con attività biologica sostanzialmente piatta, consistente e prolungata, e durata dell'effetto sul metabolismo del glucosio, che si colloca ben oltre le 5 ore rispetto a glargine 100³⁹ (Fig. 4).

Anche glargine 300 è stata studiata dal punto di vista della variabilità farmacocinetica e glucodinamica *intrasubject*. Lo studio che ha analizzato la riproducibilità di due *clamp* differenti, condotti allo *steady-state* (dopo 6 giorni di somministrazione), in 50 persone con DMT1 alla dose di 0,4 U/kg, ha mostrato una bassa fluttuazione ed elevata riproducibilità di insulinizzazione (AUC_{0-24} CV% 17,4) con bassa variabilità intergiornaliera dell'azione biologica (AUC_{0-24} CV% 34,8)⁴⁰. Come la formulazione tradizionale, glargine 300 si comporta da pro-farmaco, dando luogo nel tessuto s.c. alla rapida formazione dei due metaboliti attivi M1-M2, M1 rappresentando il 90% dell'insulinemia circolante⁴¹.

Il programma EDITION ha sviluppato glargine 300 nel DMT1 e nel DMT2, valutandone efficacia e sicurezza nell'ambito di studi di fase 3, anche nella popolazione asiatica. Il *comparator* era glargine 100, in un approccio di titolazione al target su valori di glicemia a digiuno di 80-100 mg/dl. L'insulina basale veniva somministrata una volta al giorno, ogni 24 ore, eccettuato per gli studi di flessibilità. L'ipoglicemia si definiva per valori inferiori a 70 mg/dl e/o episodi severi quando richiedevano assistenza, l'ipoglicemia notturna era collocata tra le 00:01-05:59, e gli episodi riportati come incidenza.

Lo studio EDITION I, della durata di 6 mesi, ha randomizzato 807 soggetti con DMT2 in trattamento basal-bolus e con un fabbisogno di insulina basale > 42 U/die, a ricevere insulina glargine 300 (n = 404) oppure glargine 100 (n = 403) in combinazione con l'analogo rapido +/- metformina. L'*endpoint* primario era la variazione dei livelli di HbA_{1c} dal *baseline* a fine studio. La valutazione statistica primaria di efficacia era la non inferiorità di glargine 300, sulla base di una differenza fissata a priori di 0,4% del valore di HbA_{1c}. Con glargine 300 si otteneva un sovrapponibile compenso glicemico rispetto a glargine 100, con riduzione dei livelli di HbA_{1c} di -0,83% con entrambi i trattamenti (differenze non significative). An-

che la percentuale di pazienti che raggiungevano il target (HbA_{1c} < 7%) non era differente (39,6% nel gruppo glargine 300 vs 40,9% del gruppo glargine 100). Sovrapponibile controllo della glicemia a digiuno e del profilo glicemico giornaliero misurato con l'automonitoraggio. Anche l'incremento ponderale nel corso del trial non differiva tra i due trattamenti (+0,9 kg). A fronte di una pari efficacia, il trattamento con glargine 300 si associava a una minor incidenza di ipoglicemia. Il rischio di ipoglicemie confermate o severe osservato nel gruppo in trattamento con glargine 300 era ridotto del 7% rispetto all'insulina glargine 100 (RR = 0,93, 95% IC 0,88-0,99), mentre quello per ipoglicemie notturne confermate o severe era ridotto del 22% (RR = 0,78, 95% IC 0,68-0,89)⁴². EDITION I ha proseguito l'osservazione a un anno, confermando i risultati del trial controllato⁴³.

Nello studio EDITION II della durata di 6 mesi, 811 persone con DMT2 in trattamento con insulina basale (> 42 U/die) in aggiunta a ipoglicemizzanti orali, sono stati randomizzati a glargine 300 (n = 404) o glargine 100 (n = 407) in combinazione con una dose stabile d'ipoglicemizzanti orali, a eccezione per le sulfoniluree che venivano sospese. Anche in questo trial la riduzione dei livelli di HbA_{1c} non differiva tra i due trattamenti (-0,57% nel braccio in trattamento con glargine 300 e -0,56% in quello con glargine 100, p = NS), così come la percentuale di pazienti al target (30,6% nel gruppo glargine 300 vs 30,4% del gruppo glargine 100) e altri parametri di efficacia. A fine studio il trattamento con glargine 300 presentava un fabbisogno di insulina basale significativamente maggiore (91 U/die) rispetto al glargine 100 (82 U/die). Il trattamento con glargine 300 si associava a un minore incremento ponderale (+0,08 kg) rispetto al trattamento con glargine 100 (+0,66 kg p = 0,015). L'incidenza di ipoglicemia si riduceva con glargine 300 rispetto a glargine 100, con una riduzione del rischio del 10% per gli episodi confermati o severi (RR = 0,90, 95% IC 0,83-0,98) e del 29% per le ipoglicemie notturne confermate o severe (RR = 0,71, 95% IC 0,58-0,86)⁴⁴. L'estensione a un anno di EDITION II ha confermato i medesimi risultati del trial principale⁴⁵.

Lo studio EDITION III della durata di 6 mesi, ha valutato persone con DMT2 *naïve* al trattamento insulinico, randomizzando 878 soggetti inadeguatamente controllati dalla terapia ipoglicemizzante orale, a glargine 300 (n = 439) o glargine 100 (n = 439) in regime combinato con i farmaci orali (sulfoniluree e glinidi venivano sospese). L'efficacia in termini di HbA_{1c}, andamento glicemico giornaliero, e percentuale di pazienti al target risultava non differente nei due bracci. Il trattamento con glargine 300 si associava a un minore incremento ponderale (+0,49 kg) rispetto al trattamento con glargine 100 (+0,71 kg), ma la differenza non raggiungeva la significatività. La dose d'insulina basale all'*endpoint* risultava maggiore nel braccio in trattamento con glargine 300 (59,4 U/die) rispetto al gruppo trattato con glargine 100 (52,0 U/die). Il rischio di

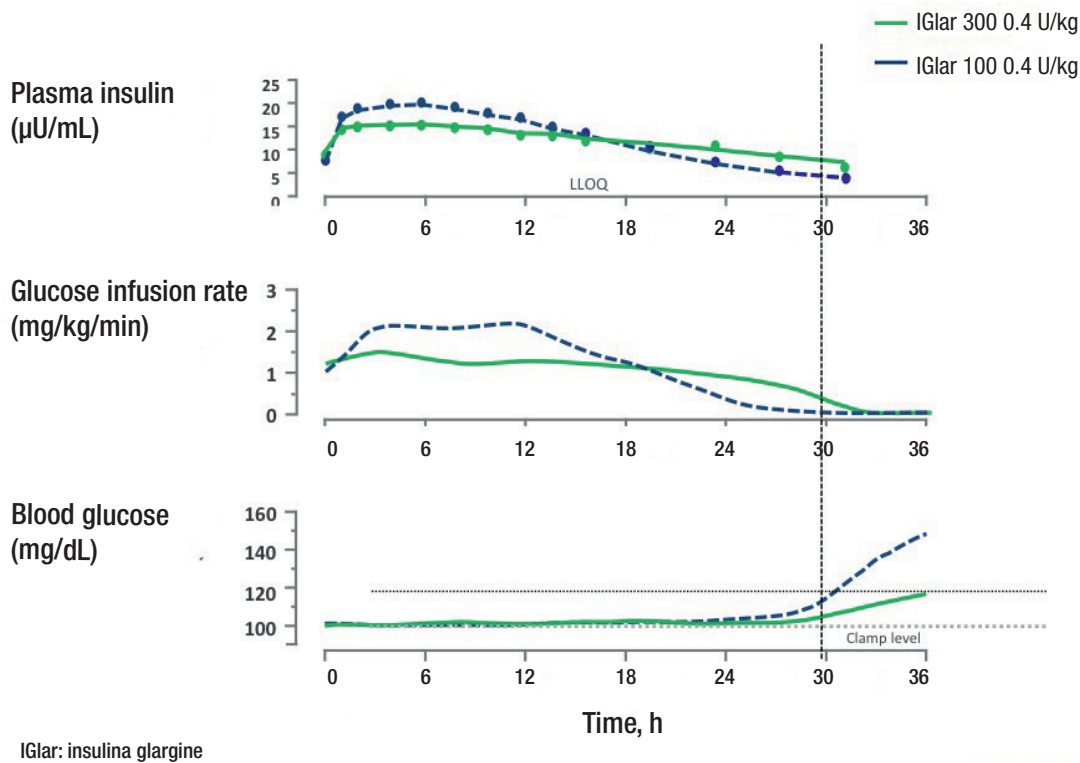


Figura 4.

Profili di farmacocinetica e farmacodinamica, e glicemia plasmatica durante lo studio di *clamp*, con insulina glargine 300 e glargine 100 (Becker et al., 2015, mod.)³⁹.

ipoglicemie confermate o severe osservato nel gruppo in trattamento con glargine 300 era ridotto del 12% rispetto all'insulina glargine 100 (RR = 0,88, 95% IC 0,77-1,01), mentre quello per ipoglicemie notturne confermate o severe era ridotto del 24% rispetto all'insulina glargine 100 (RR = 0,76, 95% IC 0,59-0,99)⁴⁶.

EDITION IV è stato lo studio condotto sul DMT1. Spunto interessante del trial: valutare anche efficacia e sicurezza della diversità del *timing* di somministrazione, per cui i 549 soggetti randomizzati ricevevano i trattamenti in monosomministrazione giornaliera al mattino o alla sera. Dopo 6 mesi di trattamento glargine 300 risultava non inferiore a glargine 100 per la variazione dell'HbA_{1c} dal *baseline*. L'incidenza di ipoglicemia confermata o severa misurata nelle 24 h risultava sovrapponibile nei due trattamenti, mentre le ipoglicemie notturne si riducevano con glargine 300 rispetto a glargine 100 (RR = 0,69, 95% IC 0,53-0,91) durante le prime 8 settimane dello studio. Le ipoglicemie severe si rilevavano nel 6,6% (glargine 300) e nel 9,5% (glargine 100) dei partecipanti nei 6 mesi di studio. Non si osservavano differenze né relativa-

mente al controllo glicemico né alle ipoglicemie tra tempi di somministrazione per i gruppi di trattamento mattino o sera. L'incremento di peso corporeo risultava significativamente inferiore con glargine 300 (differenza media minima quadratica -0,56 [95% IC -1,09 to -0,03] kg, p = 0,037). La dose di insulina basale a fine studio superiore per glargine 300 rispetto a glargine 100 (0,47 vs 0,40 U/kg/die)⁴⁷.

Uno studio esplorativo di fase 2 ha ulteriormente indagato l'aspetto della somministrazione mattino vs sera di glargine 300 relativamente a glargine 100 nel DMT1 utilizzando il monitoraggio in *continuum* del glucosio interstiziale (CGM). I soggetti arruolati sono stati 59, trattati per 16 settimane e studiati con disegno *crossover* relativamente al *timing* di somministrazione. Glargine 300 dava luogo a una maggiore stabilità e uniformità dell'andamento glicemico valutato con CGM indipendentemente dalla somministrazione mattutina o serale (tutte le metriche per la variabilità di glucosio *intrasubject*, sia intra-giornaliera che inter-giornaliera, erano consistentemente minori con glargine 300 vs glargine 100) Al contrario glargine 100 mostrava profili glicemici differenti

con la somministrazione mattutina rispetto a quella serale e meno stabili (Fig. 5)⁴⁸.

La flessibilità di somministrazione di glargine 300 è stata valutata in due sottostudi di EDITION I e EDITION II, che hanno indagato sicurezza ed efficacia di glargine 300 somministrata a orario fisso o flessibile, durante 3 mesi. I soggetti arruolati sono stati 194 e randomizzati a ricevere il trattamento una volta al giorno alla sera, alla stessa ora (orario fisso di somministrazione) o entro 3 ore prima o dopo l'orario di somministrazione abituale (orario flessibile). La flessibilità di somministrazione non ha mostrato differenze sul controllo glicemico e sull'incidenza di ipoglicemia, rispetto alla somministrazione a orario fisso⁴⁹.

Il programma EDITION ha mostrato come con glargine 300, rispetto a glargine 100, sia necessaria una dose maggiore di insulina basale. L'incremento di dose che va dal 10 al 18%, a seconda del trial, non sembra peraltro essere in relazione al BMI di partenza, non esita in superiore incremento ponderale, né aumentato rischio di ipoglicemia. La causa risiede nel prolungato tempo di permanenza di glargine 300 nel tessuto s.c. con maggiore esposizione alle endopeptidasi tessutali e conseguente minore biodisponibilità. È chiaro che l'aumento di dose richiesto per glargine 300 debba essere interpretato nel contesto clinico, considerando, ad esempio, l'ottimizzazione del "fenomeno del crepuscolo", e quindi alla luce della cessata necessità di correggere l'iperglicemia pomeridiana con l'analogo ad azione rapida. Nello studio che ha utilizzato la tecnologia del CGM⁴⁶ i profili glicemici appaiono rimarchevolmente stabili, specchio di un'insulinizzazione costante, senza mostrare momenti della giornata in cui la "basalizzazione" sia meno presente (rischio di fenomeno "alba" o "crepuscolo") o più potente (rischio di ipoglicemia al mattino), cosa che era spesso manifesta con glargine 100 (Fig. 5).

L'uniforme basalizzazione con glargine 300 si riconosce anche considerando i risultati di una *pooled analysis*, che ha raccolto i dati degli studi di EDITION nel tipo 2, e che mostra chiaramente come la riduzione del rischio di ipoglicemia con glargine 300, rispetto a glargine 100, vada ben oltre il periodo notturno, apprezzandosi sulle 24 ore, e massimamente nella prima parte della mattinata. Ampliando la finestra temporale di osservazione dell'ipoglicemia notturna, glargine 300 continua a mostrare un beneficio sulla riduzione delle ipoglicemie, cosa che, al contrario, non sembra manifestarsi con degludec (Fig. 6).

Altro aspetto rilevante che emerge dagli studi del programma EDITION è quello relativo al minor incremento ponderale con glargine 300, dato che in considerazione della maggiore dose insulinica, merita attenta considerazione clinica. Le ragioni sono ancora in discussione, possibili interpretazioni risiedono nella insulinemia di glargine 300 più "piatta" in particolare nelle prime ore, con ridotto effetto anti-lipolitico, così come nella minore necessità di spuntini di correzione alle ipoglicemie.

La riduzione del rischio di ipoglicemia nel programma EDITION si apprezza in tutte le fasi dei trial e non solamente nel periodo di mantenimento, una volta raggiunta la dose stabile, come, al contrario, è stato osservato per degludec. L'aspetto della sicurezza allo *switch* insulinico e nella fase di titolazione, quando è richiesto il maggiore incremento della dose insulinica, è sicuramente apprezzato sia dal paziente che dal clinico. Con glargine 300 gioca un ruolo importante la "continuità terapeutica", la "familiarità" con il farmaco: gli algoritmi per titolare glargine 300 sono noti dagli studi, ma è diffusa l'esperienza di numerosi diabetologi, che utilizzano positivamente gli schemi originariamente proposti per glargine 100.

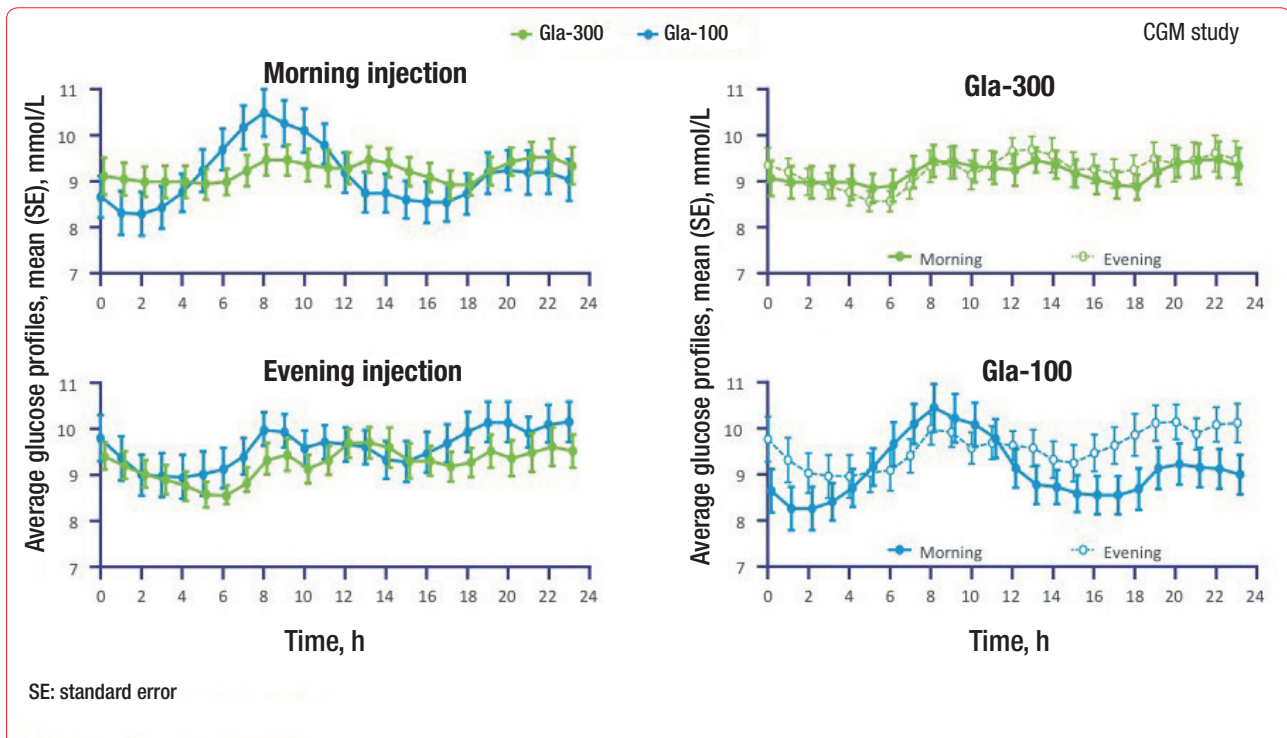
Gli studi clinici di EDITION hanno testato la flessibilità terapeutica che più frequentemente s'incontra nella nostra pratica clinica, quella della *real life* dei nostri pazienti: il cinema, la cena fuori casa, il banchetto, il viaggio. La flessibilità è specchio clinico della stabilità e lunga durata dell'effetto biologico, che nel caso di glargine 300 non ostacola la "maneggevolezza" dell'insulina basale, particolarmente importante nel caso di necessità di aggiustamenti rapidi: l'esercizio fisico, la malattia intercorrente, la richiesta di digiuno prolungato per procedure diagnostiche, ospedalizzazione e altro. Probabilmente questo non è il caso per degludec la cui potente attività biologica può rendere necessario rivedere alcuni aspetti educativi.

Dopo quanto descritto, appare evidente l'interesse di un confronto "testa a testa" sperimentale e successivamente clinico tra i due analoghi. Recentemente sono stati resi noti, seppur non in forma di pubblicazione estesa, i risultati di uno studio di farmacodinamica che ha valutato in maniera comparativa degludec e glargine 300 nelle persone con DM1. Lo studio ha utilizzato due coorti parallele a due regimi di dose fissa (0,4 e 0,6 U/kg), con disegno *crossover* in relazione al trattamento. Lo studio di *clamp*, della durata di 30 ore, è stato eseguito dopo 8 giorni di trattamento (*steady-state*), l'insulina iniettata al mattino alle ore 8:00, come nel trattamento domiciliare⁴⁹.

L'*endpoint* primario dello studio era la fluttuazione farmacodinamica intragiornaliera, marcatore di stabilità dell'attività insulinica, indicandone il grado di escursione verso il basso o verso l'alto, che estrapolato al contesto clinico predice la capacità di un'insulina di garantire la stabilità del controllo glicemico.

La coorte che ha ricevuto la dose insulinica di 0,4 U/kg, più rappresentativa della pratica clinica, ha randomizzato 24 soggetti. Entrambe le insuline hanno mantenuto la glicemia al target del *clamp*, senza differenze fino al termine dello studio (30 h). La fluttuazione individuale intragiornaliera dopo *smoothing* della GIR (*endpoint* primario) risultava inferiore del 20% per glargine 300 rispetto a degludec⁵⁰.

La PK mostrava un effetto *plateau* per glargine 300 per le prime 16 ore dopo la somministrazione, per poi mostrare un lento declino; con degludec la salita dell'insulinemia era più pronun-

**Figura 5.**

Profili del monitoraggio del glucosio *in continuum* ottenuti in persone con DMT1, sottoposte a trattamento con glargine 300 o glargine 100, somministrate al mattino o alla sera (Bergenstal et al., 2015, mod.)⁴⁸.

ciata fino a raggiungere una distinta Tmax dopo 10 ore dalla somministrazione. L'esposizione insulinica era misurabile per entrambe le insuline fino alla fine del *clamp*⁵⁰. I risultati dello studio sembrano pertanto documentare un'uniforme, consistente e stabile distribuzione dell'attività glucodinamica sulle 24 ore, maggiore per glargine 300 rispetto a degludec. È chiaro che le potenziali implicazioni di questi risultati per i pazienti in terapia insulinica basale devono essere valutate in un ampio studio clinico.

Punti chiave

- Studi di farmacocinetica nel DMT1 hanno mostrato con glargine 300, un incremento più “morbido” dell'insulinemia e un'insulinizzazione più stabile e uniforme rispetto a glargine 100. La farmacodinamica mostra un'attività biologica sostanzialmente piatta, consistente e prolungata, e una maggiore durata dell'effetto metabolico rispetto a glargine 100.
- Gli studi EDITION, condotti sia nel DMT1 sia nel DMT2, hanno mostrato un'efficacia sovrappo-

bile a glargine 100, con una minor incidenza di ipoglicemie, sia notturne sia in ogni momento del giorno; con riduzione del rischio ipoglicemico osservabile fin dalle prime settimane del trattamento. L'incremento del peso corporeo tendenzialmente era inferiore con glargine 300 rispetto a glargine 100.

- Analogamente a quanto già osservato con degludec, anche per glargine 300 è stata dimostrata la flessibilità terapeutica di somministrazione (mattino o sera, ± 3 h dall'ora abituale), aspetto importante per favorire una migliore qualità di vita delle persone con diabete.
- Uno studio PK-PD di confronto “testa a testa” tra glargine 300 e degludec ha documentato un'attività glucodinamica più stabile e uniforme per glargine 300; sono attesi tuttavia più ampi studi clinici per valutare le implicazioni di questi risultati preliminari.

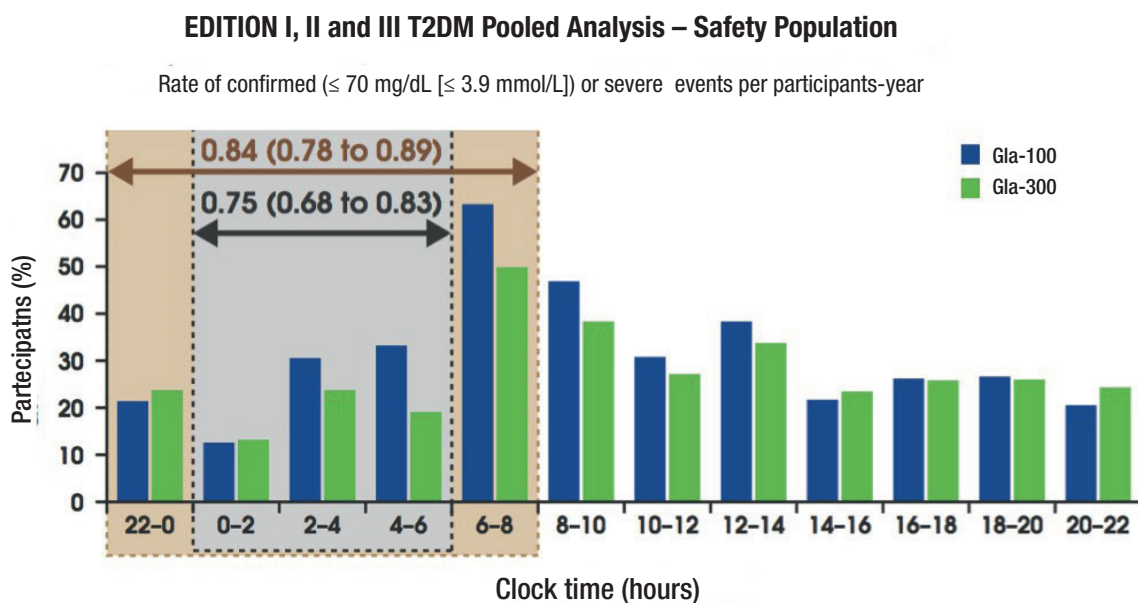


Figura 6.

Distribuzione sulle 24 ore del tasso di ipoglicemia (eventi/persone/anno di esposizione, episodi < 70 mg/dl o severi), in un'analisi che ha valutato i dati del programma EDITION nel DMT2 (da Riddle MC, et al. American Diabetes Association Annual Meeting, June 5-9, 2015 Boston, MA, Abs.1027-P).

Conclusioni

La storia della terapia insulinica rimane ancora una *evolving science*⁵¹, dopo oltre 90 anni dal suo inizio. Chi ha potuto vivere "l'era" dell'insulina NPH comprende quanto la 1^a generazione di analoghi ad azione ritardo abbia significato per il clinico, ma soprattutto per le persone con diabete. La 2^a generazione sembra offrire ulteriori vantaggi e benefici che devono tuttavia essere confermati appieno nella pratica clinica, dove l'eterogeneità del diabete può rendere il trattamento insulinico molto più complesso rispetto al contesto del trial clinico, ma sicuramente più stimolante; infatti la terapia insulinica è scienza ma può diventare quasi "arte" nella sua applicazione clinica.

Henry Ford diceva: "C'è vero progresso solo quando i vantaggi di una nuova tecnologia diventano per tutti", ma in un contesto come il nostro di risorse limitate non possiamo non considerare

l'aspetto dell'appropriatezza prescrittiva: il costo superiore di un eventuale trattamento deve essere giustificato dai suoi benefici. Unico esempio tra i tanti: il paziente *naïve* al trattamento insulinico, e dotato di buona riserva endogena di insulina e minimo rischio di ipoglicemia, non può essere il paziente da trattare con l'analogo insulinico a costo più elevato.

Gli studi di farmacocinetica e farmacodinamica indicano le potenzialità delle insuline, e queste vengono studiate in un setting totalmente standardizzato, artificiale, per caratterizzarle al meglio in condizioni strettamente controllate. È chiaro che l'applicazione clinica di queste potenzialità dipende da tanti fattori, tra cui ovviamente l'esperienza del diabetologo, ma soprattutto il grado di autogestione del paziente, per cui il risultato clinico è solo in parte l'espressione delle caratteristiche e delle peculiarità dell'insulina *per sé*, ma diventa fondamentale l'educazione del paziente, che rimane il punto di forza del percorso di cura della persona con diabete.

Bibliografia

- 1 Owens DR, Bolli GB. *Beyond the era of NPH insulin and long-acting insulin analogs: chemistry, comparative pharmacology, and clinical application.* Diabetes Technol Ther 2008;10:333-49.
- 2 Lepore M, Pampanelli S, Fanelli C, et al. *Pharmacokinetics and pharmacodynamics of subcutaneous injection of long-acting human insulin analog glargine, NPH insulin, and ultralente human insulin and continuous subcutaneous infusion of insulin lispro.* Diabetes 2000;49:2142-8.
- 3 Porcellati F, Bolli GB, Fanelli CG. *Pharmacokinetics and pharmacodynamics of basal insulins.* Diabetes Technol Ther 2011;13 (Suppl 1):S15-24.
- 4 Ridde MC, Rosenstock J, Gerick JE. *Insulin Glargine 4002 Study Investigators. The treat-to-target trial: randomized addition of glargine or human NPH insulin to oral therapy of type 2 diabetic patients.* Diabetes Care 2003;26:3080-6.
- 5 Yki-Järvinen H, Kauppinen-Mäkelin R, Tiikkainen M, et al. *Insulin glargine or NPH combined with metformin in type 2 diabetes: the LAN-MET study.* Diabetologia 2006;49:442-51.
- 6 Fritsche A, Schweitzer MA, Haring HU. *4001 Study Group. Glimepiride combined with morning insulin glargine, bedtime neutral protamine hagedorn insulin, or bedtime insulin glargine in patients with type 2 diabetes. A randomized, controlled trial.* Ann Intern Med 2003;138:952-9.
- 7 Monami M, Marchionni N, Mannucci E. *Long-acting insulin analogues versus NPH human insulin in type 2 diabetes: a meta-analysis.* Diabetes Res Clin Pract 2008;81:184-9.
- 8 Plank J, Bodenlenz M, Sinner F, et al. *A double-blind, randomized, dose-response study investigating the pharmacodynamic and pharmacokinetic properties of the long-acting insulin analog detemir.* Diabetes Care 2005;28:1107-12.
- 9 Hermansen KJ, Madsbad S, Perrild H, et al. *Comparison of the soluble basal insulin analog insulin detemir with NPH insulin A randomized open crossover trial in type 1 diabetic subjects on basal-bolus therapy.* Diabetes Care 2001;24:296-301.
- 10 Haak T, Tiengo A, Draeger E, et al. *Lower within-subject variability of fasting blood glucose and reduced weight gain with insulin detemir compared to NPH insulin in patients with type 2 diabetes.* Diabetes Obes Metab 2005;7:56-64.
- 11 Hermansen K, Davies M, Derezinski T, et al. *A 26-week, randomized, parallel, treat-to-target trial comparing insulin detemir with NPH insulin as add-on therapy to oral glucose-lowering drugs in insulin-naive people with type 2 diabetes.* Diabetes Care 2006;29:1269-74.
- 12 Porcellati F, Rossetti P, Busciantella S, et al. *Comparison of pharmacokinetics and -dynamics of the long-acting insulin analogs glargine and detemir at steady-state in type 1 diabetes mellitus: a double-blind, randomized, crossover study.* Diabetes Care 2007;30:2447-52.
- 13 Heller S, Koenen C, Bode B. *Comparison of insulin detemir and insulin glargine in a basal-bolus regimen, with insulin as part as the mealtime insulin, in patients with type 1 diabetes: a 52-week, multinational, randomized, open-label, parallel-group, treat-to-target noninferiority trial.* Clin Ther 2009;31:2086-97.
- 14 Koehler G, Treiber G, Wutte A, et al. *Pharmacodynamics of the long-acting insulin analogues detemir and glargine following single-doses and under steady-state conditions in patients with type 1 diabetes.* Diabetes Obes Metab 2014;16:57-62.
- 15 Lucidi P, Porcellati F, Rossetti P, et al. *Pharmacokinetics and pharmacodynamics of therapeutic doses of basal insulins NPH, glargine, and detemir after 1 week of daily administration at bedtime in type 2 diabetic subjects: a randomized crossover study.* Diabetes Care 2011;34:1312-4.
- 16 Klein O, Lyngø J, Endahl L, et al. *Albumin-bound basal insulin analogues (insulin detemir and NN344): comparable time-action profiles but less variability than insulin glargine in type 2 diabetes.* Diabetes Obes Metab 2007;9:290-9.
- 17 Rosenstock J, Davies M, Home PD, et al. *A randomised, 52-week, treat-to-target trial comparing insulin detemir with insulin glargine when administered as add-on to glucose-lowering drugs in insulin-naive people with type 2 diabetes.* Diabetologia 2008;1:408-16.
- 18 Meneghini L, Kesavadev J, Demissie M, et al. *Once-daily initiation of basal insulin as add on to metformin: a 26-week, randomized, treat-to-target trial comparing insulin detemir with insulin glargine in patients with type 2 diabetes.* Diabetes Obes Metab 2013;15:729-36.
- 19 Heise T, Nosek L, Zijlstra E, et al. *Euglycaemic glucose clamp: what it can and cannot do, and how to do it.* Diabetes Obes Metab 2016;18:962-72.
- 20 Heise T, Nosek L, Rønn BB, et al. *Lower within-subject variability of insulin detemir in comparison to NPH insulin and insulin glargine in people with type 1 diabetes.* Diabetes 2004;53:16.
- 21 Zachariah S, Sheldon B, Shojaee-Moradie F, et al. *Insulin detemir reduces weight gain as a result of reduced food intake in patients with type 1 diabetes.* Diabetes Care 2011;34:1487-91.
- 22 Hendriksen KV, Jensen T, Oturai P, et al. *Effects of insulin detemir and NPH insulin on renal handling of sodium, fluid retention and weight in type 2 diabetic patients.* Diabetologia 2012;55:46-50.
- 23 Porcellati F. *Optimized use of glargine in intensive treatment of type 1 diabetes: benefits and a new question.* Diabetes 2005;54(Suppl 1):A129.
- 24 Ashwell SG. *Optimal timing of injection of once-daily insulin glargine in people with Type 1 diabetes using insulin lispro at meal-times.* Diabet Med 2006;23:46-52.
- 25 Jonassen I, Havelund S, Hoeg-Jensen T, et al. *Design of the novel protraction mechanism of insulin degludec, an ultra-long-acting basal insulin.* Pharm Res 2006;29:2104-14.
- 26 Heise T, Hovelmann U, Nosek L, et al. *Comparison of the pharmacokinetic and pharmacodynamic profiles of insulin degludec and insulin glargine.* Exp Opin Drug Metab Toxicol 2015;18:1-9.

- ²⁷ Heise T, Hermanski L, Nosek L, et al. *Insulin degludec: four times lower pharmacodynamic variability than insulin glargine under steady-state conditions in type 1 diabetes*. *Diabetes Obes Metab* 2012;14:859-64.
- ²⁸ Mathieu C, Hollander P, Miranda-Palma B, et al.; NN1250-3770 (BEGIN: Flex T1) Trial Investigators. *Efficacy and safety of insulin degludec in a flexible dosing regimen vs insulin glargine in patients with type 1 diabetes (BEGIN: Flex T1): a 26-week randomized, treat-to-target trial with a 26-week extension*. *J Clin Endocrinol Metab* 2013;98:1154-62.
- ²⁹ Meneghini L, Atkin SL, Gough SC, et al.; NN1250-3668 (BEGIN FLEX) Trial Investigators. *The efficacy and safety of insulin degludec given in variable once-daily dosing intervals compared with insulin glargine and insulin degludec dosed at the same time daily: a 26-week, randomized, open-label, parallel-group, treat-to-target trial in individuals with type 2 diabetes*. *Diabetes Care* 2013;36:858-64.
- ³⁰ Heller S, Buse J, Fisher M, et al.; BEGIN Basal-Bolus Type 1 Trial Investigators. *Insulin degludec, an ultra-longacting basal insulin, versus insulin glargine in basal-bolus treatment with mealtime insulin aspart in type 1 diabetes (BEGIN Basal-Bolus Type 1): a phase 3, randomised, open-label, treat-to-target non-inferiority trial*. *Lancet* 2012;379:1489-97.
- ³¹ Bode BW, Buse JB, Fisher M, et al.; The BEGIN® Basal-Bolus Type 1 Trial Investigators. *Insulin degludec improves glycaemic control with lower nocturnal hypoglycaemia risk than insulin glargine in basal-bolus treatment with mealtime insulin aspart in Type 1 diabetes (BEGIN® Basal-Bolus Type 1): 2-year results of a randomized clinical trial*. *Diabet Med* 2013;30:1293-7.
- ³² Garber AJ, King AB, Del Prato S, Set al.; NN1250-3582 (BEGIN BB T2D) Trial Investigators. *Insulin degludec, an ultra-longacting basal insulin, versus insulin glargine in basal-bolus treatment with mealtime insulin aspart in type 2 diabetes (BEGIN Basal-Bolus Type 2): a phase 3, randomised, open-label, treat-to-target non-inferiority trial*. *Lancet* 2012;379:1498-507.
- ³³ Zinman B, Philis-Tsimikas A, Cariou B, et al.; NN1250-3579 (BEGIN Once Long) Trial Investigators. *Insulin degludec versus insulin glargine in insulin-naïve patients with type 2 diabetes: a 1-year, randomized, treat-to-target trial (BEGIN Once Long)*. *Diabetes Care* 2012;35:2464-71.
- ³⁴ Rodbard HW, Cariou B, Zinman B, et al.; BEGIN Once Long trial investigators. *Comparison of insulin degludec with insulin glargine in insulin-naïve subjects with type 2 diabetes: a 2-year randomized, treat-to-target trial*. *Diabet Med* 2013;30:1298-304.
- ³⁵ Zinman B, DeVries JH, Bode B, et al.; NN1250-3724 (BEGIN:EASY AM) and NN1250-3718 (BEGIN:EASY PM) Trial Investigators. *Efficacy and safety of insulin degludec three times a week versus insulin glargine once a day in insulin-naïve patients with type 2 diabetes: results of two phase 3, 26 week, randomised, open-label, treat-to-target, non-inferiority trials*. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2013;1:123-31.
- ³⁶ Ratner RE, Gough SC, Mathieu C, et al. *Hypoglycaemia risk with insulin degludec compared with insulin glargine in type 2 and type 1 diabetes: a pre-planned meta-analysis of phase 3 trials*. *Diabetes Obes Metab* 2013;15:175-84.
- ³⁷ Owens DR, Matfin G, Monnie L. *Basal insulin analogues in the management of diabetes mellitus: what progress have we made*. *Diabetes Metab Res Rev* 2014;30:104-19.
- ³⁸ Heller S, Mathieu C, Kapur R, et al. *A meta-analysis of rate ratios for nocturnal confirmed hypoglycaemia with insulin degludec vs. insulin glargine using different definitions for hypoglycaemia*. *Diabet Med* 2016;33:478-87.
- ³⁹ Becker RHA, Dahmen R, Bergmann K, et al. *New insulin glargine 300 U . mL⁻¹ provides a more even activity profile and prolonged glycemic control at steady-state compared with insulin glargine 100 U . mL⁻¹*. *Diabetes Care* 2015;38:637-43.
- ⁴⁰ Becker RHA, Nowotny I, Teichert L, et al. *Low within- and between-day variability in exposure to new insulin glargine 300 U/ml*. *Diabetes Obes Metab* 2015;17:261-7.
- ⁴¹ Steintraesser A, Schmidt R, Bergmann K, et al. *Investigational new insulin glargine 300 U/ml has the same metabolism as insulin glargine 100 U/ml*. *Diabetes Obes Metab* 2014;16:873-6.
- ⁴² Riddle MC, Bolli GB, Ziemann M, et al. *New insulin glargine 300 units/mL versus glargine 100 units/mL in people with type 2 diabetes using basal and mealtime insulin: glucose control and hypoglycemia in a 6-month randomized controlled trial (EDITION 1)*. *Diabetes Care* 2014;37:2755-62.
- ⁴³ Riddle MC, Yki-Järvinen H, Bolli GB, et al. *One-year sustained glycaemic control and less hypoglycaemia with new insulin glargine 300 U/ml compared with 100 U/ml in people with type 2 diabetes using basal plus meal-time insulin: the EDITION 1 12-month randomized trial, including 6-month extension*. *Diabetes Obes Metab* 2015;17:835-42.
- ⁴⁴ Yki-Järvinen H, Bergenstal RM, Ziemann M, et al. *New insulin glargine 300 U/mL versus glargine 100 U/mL in people with type 2 diabetes using oral agents and basal insulin: glucose control and hypoglycemia in a 6-month randomized controlled trial (EDITION 2)*. *Diabetes Care* 2014;37:3235-43.
- ⁴⁵ Yki-Järvinen H, Bergenstal RM, Bolli GB, et al. *Glycaemic control and hypoglycaemia with new insulin glargine 300 U/ml versus insulin glargine 100 U/ml in people with type 2 diabetes using basal insulin and oral antihyperglycaemic drugs: the EDITION 2 randomized 12-month trial including 6-month extension*. *Diabetes Obes Metab* 2015;17:1142-9.
- ⁴⁶ Bolli GB, Riddle MC, Bergenstal RM, et al.; on behalf of the EDITION 3 study investigators. *New insulin glargine 300 U/ml compared with glargine 100 U/ml in insulin-naïve people with type 2 diabetes on oral glucose-lowering drugs: a randomized controlled trial (EDITION 3)*. *Diabetes Obes Metab* 2015;17:386-94.
- ⁴⁷ Home PD, Bergenstal RM, Bolli GB, et al. *New insulin glargine 300 Units/mL versus glargine 100 Units/mL in people with type 2 diabetes: a randomized, phase 3a, open-label clinical trial (EDITION 4)*. *Diabetes Care* 2015;8:2218-25.

- ⁴⁸ Bergenstal RM, Bailey TS, Rodbard D, et al. *Comparison of insulin glargine 300 U/mL and 100 U/mL in adults with type 1 diabetes: continuous glucose monitoring profiles and variability using morning or evening injections*. Diabetes Care 2017; *in press*.
- ⁴⁹ Riddle MC, Bolli GB, Home PD, et al. *Efficacy and safety of flexible versus fixed dosing intervals of insulin glargine 300 U/mL in people with type 2*. Diabetes Technol Ther 2016;18:252-7.
- ⁵⁰ Bailey T, Dahmen R, Pettus J, et al. *Insulin glargine 300 U/mL (Gla-300) provides more stable and more evenly distributed steady-state PK/PD profiles compared with insulin degludec in type 1 diabetes*. Poster presented at Diabetes Technology Meeting, November 11, 2016.
- ⁵¹ Cefalu WT, Rosenstock J, LeRoith D, et al. *Insulin's role in diabetes management: after 90 years, still considered the essential "black dress"*. Diabetes Care 2015;38:2200-3.

Video Aggiornamenti



<https://goo.gl/X7Z7L3>

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



Aspetti Cardiovascolari: **Damiano Parretti**
Aspetti Diabetologici: **Gerardo Medea**



Risposte ai precedenti questionari 2016, vol. 16, n. 4

Presentazione dei nuovi inibitori di PCSK9: quali prospettive • G. Danilo Norata, A.L. Catapano

Qual è il ruolo di PCSK9?

- Regolare i livelli di albumina e la sua escrezione
- Controllare la crescita delle cellule epiteliali intestinali
- Non ha un ruolo rilevante nella fisiologia umana
- È legato al metabolismo del colesterolo

Qual è il target di PCSK9?

- Il recettore delle LDL nel fegato
- Il sistema renina angiotensina
- I canali del calcio a livello delle cellule muscolari
- I recettori adrenergici a livello cardiaco

Quali sono le strategie approvate e in sviluppo clinico per inibire PCSK9?

- Anticorpi monoclonali
- Silenziamento genico
- Tutte quelle indicate
- Vaccino

Qual è l'effetto principale emerso negli studi clinici con anticorpi monoclonali anti-PCSK9?

- Un aumento dei livelli plasmatici di LDL-C
- Un aumento dei livelli plasmatici di HDL-C
- Una riduzione dei livelli plasmatici di LDL-C
- Una riduzione dei livelli plasmatici di HDL-C

Ipovitaminosi D: diagnosi e trattamento nell'esperienza di un medico di medicina generale in formazione • A. D'Amelio

In quale fascia di età sarebbe più opportuno richiedere un dosaggio del 25(OH)D?

- Indipendentemente dall'età
- Età inferiore a 60 anni
- Età superiore a 70 anni
- Tra i 60 e 70 se presenti fattori di rischio per ipovitaminosi o uno stile di vita non adeguato

La carenza di vitamina D è definita da concentrazioni di 25(OH)D:

- < 20 ng/ml
- 20-30 ng/ml
- < 10 ng/ml
- > 30 ng/ml

In caso di riscontrata carenza quale la dose di vitamina D è necessario somministrare nelle prime 4-6 settimane?

- 600.000-1.000.000 UI
- 300.000-600.000 UI
- 100.000-300.000 UI
- 100.000 UI

Dopo quanto tempo dall'inizio del trattamento con vitamina D è opportuno richiedere un controllo ematico della vitamina D?

- 2 anni
- 1 anno
- 6 mesi
- < 6 mesi

La dislipidemia aterogena e la microangiopatia diabetica • G.T. Russo, A. Giandalia, G. Stagno, E.L. Romeo, M.C. Ruffo, M. Muscianisi, M.C. Sottile, F. Forte, D. Cucinotta

La dislipidemia aterogena associata al diabete è caratterizzata da:

- elevati livelli di colesterolo totale e di trigliceridi
- bassi livelli di colesterolo HDL e LDL, iperlipemia postprandiale
- ipertrigliceridemia, bassi livelli di colesterolo HDL, presenza in circolo di LDL piccole e dense
- iperlipemia post-prandiale, elevati livelli di colesterolo LDL e HDL

Sono fattori di rischio per le complicanze microangiopatiche del DMT2:

- il fumo, l'ipertensione arteriosa e la durata della malattia diabetica
- accanto a fattori di rischio noti, esistono altri fattori emergenti con significato clinico ancora da verificare, tra i quali la dislipidemia
- nessuna delle precedenti
- A + B

Le lipoproteine HDL hanno proprietà ateroprotettive in quanto:

- hanno un ruolo cruciale nel trasporto inverso del colesterolo
- hanno attività antinfiammatoria e anti-ossidante
- possiedono proprietà anti-trombotiche e anti-apoptiche
- tutte le precedenti

Le sottopopolazioni HDL:

- sono particelle con differente contenuto in lipidi e proteine, che sembrano avere diverso impatto sul rischio cardiovascolare
- le più larghe e ricche in lipidi sono più ateroprotettive
- il diabete determina complesse alterazioni delle HDL, con aumento delle frazioni più aterogene
- A + C

La diagnosi della dislipidemia familiare • S. Totaro

Nella diagnostica di laboratorio dell'iperlipidemia familiare combinata è importante la determinazione di:

- lipidi, anamnesi familiare, anamnesi personale
- apolipoproteina AI
- apolipoproteina B
- lipoproteina(a)

Gli xantomi eruttivi sono frequentemente presenti in:

- ipertrigliceridemia familiare
- ipercolesterolemia familiare eterozigote
- chilomicronemia familiare
- iperlipidemia familiare combinata

Gli xantomi tendinei sono frequentemente presenti in:

- ipercolesterolemia familiare eterozigote
- ipertrigliceridemia familiare
- chilomicronemia familiare
- ipercolesterolemia familiare omozigote

La diagnosi di iperlipidemia deve basarsi sulla valutazione contemporanea di:

- lipidi, anamnesi familiare, anamnesi personale
- lipidi, esame clinico, anamnesi familiare
- lipidi, esami strumentali, anamnesi familiare
- lipidi, anamnesi familiare, altre determinazioni di laboratorio