



ISSN 2037-6618



**Società Italiana di Medicina Generale**

Volume **quattordici** Numero **uno** Marzo **duemilaquattordici**



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



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



## Aggiornamento e Formazione in Diabetologia e Malattie Metaboliche

### Direttori Scientifici

Carlo Bruno Giorda, Gerardo Medea

### Comitato di Redazione

Umberto Alecci, Nicoletta Musacchio, Marco Passamonti, Gaudenzio Stagno

### Presidente AMD

Antonio Ceriello

### Presidente SIMG

Claudio Cricelli

### Direttore Responsabile

Patrizia Alma Pacini

© Copyright by Pacini Editore S.p.A. • Pisa

### Edizione

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

### Marketing Dept Pacini Editore Medicina

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

### Fabio Poponcini

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

### Manuela Mori

Customer Relationship Manager  
Tel. 050 3130217 • mmori@pacinieditore.it

### Redazione

Lucia Castelli  
Tel. 050 3130224 • lcastelli@pacinieditore.it

### Stampa

Industrie Grafiche Pacini • Pisa

**PACINI  
EDITORE  
MEDICINA**

In copertina: Amsterdam.

### Proporre Articoli alla Rivista Media

La Rivista Media è dedicata all'aggiornamento sulla gestione diagnostica, terapeutica e di assistenza integrata del diabete e delle malattie metaboliche.

Il Comitato Scientifico della Rivista programma annualmente i contenuti per finalizzarli a questo scopo. I Sig.ri Medici interessati a proporre articoli dovranno prima inviare una SINTETICA DESCRIZIONE degli argomenti e delle finalità dell'articolo. Recapito: mmori@pacinieditore.it

Il Comitato scientifico vaglierà tali proposte e comunicherà al richiedente la decisione di procedere o meno all'invio dell'articolo. Gli articoli così pervenuti saranno vagliati ulteriormente dal Comitato scientifico per approvare o meno la pubblicazione.

Finito di stampare presso le Industrie Grafiche della Pacini Editore S.p.A. - Marzo 2014. Rivista stampata su carta TCF (Total Chlorine Free) e verniciata idro.

L'editore resta a disposizione degli aventi diritto con i quali non è stato possibile comunicare e per le eventuali omissioni.

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

## Editoriale

Aggiornamento sulla terapia insulinica (cosa cambia in meglio nella pratica)

I. Franzetti ..... 1

## Sezione di formazione per l'autovalutazione

### Governo clinico

Approccio multifattoriale: contraccezione, disfunzione erettile, infezione delle vie urinarie, infezioni cutanee, dolore neuropatico

V. Manicardi, E. Manicardi ..... 3

### Pratica professionale

Tecniche iniettive, linee guida

A. Giancaterini, I. Ciullo, C.A. Lovagnini-Scher, L. Pessina, S. Maino, R. Gaiofatto, N. Musacchio ..... 10

### Caso clinico

La terapia insulinica post-dimissione come esempio di continuità assistenziale

C. Suraci ..... 15

### Perle di pratica professionale

Lipodistrofia e terapia iniettiva

R. Chiandetti ..... 18

### Report congressi e convegni

30° Congresso Nazionale della Società Italiana di Medicina Generale

G. Medea ..... 19

### Una pagina per il paziente

Contraccezione nelle donne con diabete

U. Alecci ..... 21

### Tutto diabete

Exenatide monodose settimanale

S. Settembrini ..... 22

L'innovazione tecnologica migliorerà l'esperienza dei pazienti con le iniezioni:

aghi più corti e sottili ..... 27

Caso clinico: una strana forma di diabete

M. Occhipinti, P. Marchetti ..... 29

"Second step" nel trattamento del diabete mellito tipo 2: l'esperienza del saxagliptin

G. Ippolito ..... 32

### Notizie dal mondo del farmaco

Nuove frontiere terapeutiche degli agonisti recettoriali del GLP-1

A. Ceriello ..... 35

Diabete e ipoglicemia: impatto, complicanze e *action plan*

G.P. Fadini ..... 40

Nuove evidenze: acarbose è equivalente alla metformina

come monoterapia iniziale nel diabete tipo 2

A. Ceriello ..... 44

Le motivazioni cliniche della prescrivibilità delle statine nel paziente diabetico tipo 2

A. Avogaro ..... 47

Applicazioni pratiche dell'algoritmo terapeutico AMD: ruolo del pioglitazone

M. Gallo, A. De Micheli, G. Medea ..... 51

### Sezione di autovalutazione

Risposte ai precedenti questionari anno 2013, volume 13, numero 4 ..... 58

# AGGIORNARSI CONTRO IL DIABETE



## RIVISTA MEDIA

Rivista di Aggiornamento e Formazione  
in Diabetologia e Malattie metaboliche



Organo ufficiale A.M.D.-S.I.M.G.

### PRESIDENTI:

**Antonio Ceriello (AMD) - Claudio Cricelli (SIMG)**

### DIRETTORI SCIENTIFICI:

**Carlo B. Giorda, Gerardo Medea**

### TIRATURA E DIFFUSIONE:

**Edizione Cartacea 30.000 copie**

**Edizione Digitale: [www.infodiabetes.it](http://www.infodiabetes.it), [www.simg.it](http://www.simg.it), [www.pacinimedica.it](http://www.pacinimedica.it)**

**PERIODICITÀ: trimestrale**

### DESTINATARI:

**2.200 soci AMD, 10.000 soci SIMG e un'ulteriore selezione di medici di medicina generale**



## COLLANA DELL'ASSOCIAZIONE MEDICI DIABETOLOGI

Monografie destinate a approfondire  
specifici argomenti riguardanti il diabete e  
le sue complicazioni per un aggiornamento  
qualificato rivolto alla pratica clinica

**Tanti titoli in free download su [www.pacinimedica.it](http://www.pacinimedica.it)**



Accedi al nostro sito sul tuo smartphone  
Contenuti sempre aggiornati  
Una ricca sezione in free download



PACINI  
EDITORE  
MEDICINA

[WWW.PACINIMEDICINA.IT](http://WWW.PACINIMEDICINA.IT)

NUOVI SPAZI STESSA QUALITÀ

## Aggiornamento sulla terapia insulinica (cosa cambia in meglio nella pratica)

**Ivano Franzetti**

U.O. Endocrinologia & Diabetologia,  
Ospedale di Gallarate, Varese

Nel 2011 il 90° anniversario della scoperta dell'insulina è stato celebrato all'Università di Toronto con un evento che ha ripercorso le tappe del lavoro e delle vicende anche umane dei suoi quattro scopritori: vale la pena di ricordare infatti che il Nobel venne attribuito nel 1923 a Banting e Macleod, che subito divisero il premio rispettivamente con Best e Collip, loro stretti collaboratori, anche se la capacità, oggi diremmo mediatica, di Banting e Best e una serie di valutazioni poco scientifiche e molto scenografiche, hanno attribuito solo a questi ultimi l'onore della scoperta (mitizzando la figura dei due giovani, spuntati dal nulla, che hanno fatto la scoperta sensazionale, dopo pochi mesi mentre il capo era in vacanza ...).

Ristabilita la verità storica e scientifica sulla scoperta dell'insulina, è giusto meditare sul fatto che, dopo gli iniziali entusiasmi (il diabete mellito tipo 1 era una malattia rapidamente fatale sino ad allora), ci si accorse che la sola terapia insulinica non era in grado di risolvere completamente il problema clinico dei diabetici: le complicanze si sviluppavano comunque e la durata della loro vita restava molto più breve. E questo nonostante i progressi tecnologici tra i quali uno dei più rilevanti fu lo sviluppo dell'insulina isofano (NPH) da parte del danese Hagedorn, nel 1946, che divenne ben presto il punto di riferimento delle insuline a durata d'azione intermedia. La biologia molecolare ci permise di arrivare, nei primi anni 80, alla sintesi e produzione dell'insulina umana (sino ad allora si usava insulina purificata di maiale e di bue) e sembrò di essere finalmente arrivati alla soluzione definitiva. L'insulina NPH era però gravata da notevole variabilità inter e soprattutto intraindividuale, dalla durata d'azione variabile ma sempre inferiore alle 24 h e dagli indesiderati e imprevedibili picchi che non la rendevano affatto sicura come insulina basale.

Di fatto, solo nel 1993 si dimostrò, con lo studio DCCT (*Diabetes Control and Complications Trial*), che il miglior controllo glicemico ottenibile con la terapia insulinica intensiva (e cioè con multiple iniezioni/die o con i microinfusori sottocutanei) poteva ridurre l'incidenza e la progressione delle complicanze microangiopatiche. Il DCCT decretò la fine di schemi insulinici per nulla fisiologici, eppure sino ad allora molto usati, come quello in due somministrazioni giornaliere di insulina premiscelata: si iniziarono a utilizzare estensivamente schemi di trattamento che tendevano a riprodurre la normale secrezione insulinica pancreatico sia basale che prandiale con l'utilizzo combinato delle insuline ad azione rapida (prandiali) con quelle ad azione lenta (basali). Si sviluppò il concetto di terapia "basal-bolus" che viene oggi considerato il gold standard di cura per i pazienti con diabete tipo 1.

Ancora una volta, però, il miglioramento del compenso, ottenuto troppo spesso in modo solo parziale e temporaneo, non si associava a una completa abolizione dello sviluppo delle complicanze croniche che restano il vero problema dei pazienti diabetici tipo 1.

Il raggiungimento di migliori livelli di compenso glicemico si associava inoltre a un aumentato numero di ipoglicemie che rappresentano uno dei principali ostacoli per il conseguimento di un controllo metabolico ottimale. La pericolosità dell'ipoglicemia e i suoi pesanti risvolti socio-economici sono da tempo ampiamente riconosciuti: oggi non si può più considerare l'ipoglicemia come un inevitabile prezzo da pagare nel cercare di raggiungere il buon compenso glicemico e quindi, in qualche modo, tollerarla.

La ricerca si è orientata pertanto verso la sintesi di molecole di insulina modificate in modo da meglio riprodurre le caratteristiche basali e prandiali della secrezione insulinica fisiologica: l'iniezione di insulina umana nel tessuto sottocutaneo infatti determina un picco ematico ritardato con una concentrazione insulinica relativamente minore a livello portale rispetto al

### CORRISPONDENZA

IVANO FRANZETTI

ivano.franzetti@aogallarate.it

circolo periferico. Nei pazienti diabetici non si riesce ad avere infatti il fisiologico gradiente porta-periferia (2:1) dovendo ottenere un livello di iperinsulinemia periferica per avere un'adeguata insulinizzazione epatica.

La tecnica del DNA ricombinante ha permesso di sintetizzare molecole insuliniche con minor tendenza all'aggregazione in esameri che è responsabile del rallentato assorbimento in circolo (che può avvenire solo dopo la dissociazione a monomeri). La sostituzione o delezione di aminoacidi nella regione responsabile dell'aggregazione in esameri, ha permesso di rendere 2-3 volte più veloce l'assorbimento dal sito di iniezione. Sono nate così l'insulina lispro (Humalog) nel 1996, aspart (Novorapid) nel 1999 e glulisina (Apidra) nel 2004.

Con metodica analoga si sono modificate le catene polipeptidiche dell'insulina per ottenere un assorbimento rallentato e con un effetto biologico prolungato per circa 24 ore senza picco evidente: con queste caratteristiche l'insulina glargine (Lantus), introdotta nel mercato nel 2000, è diventata l'insulina basale di riferimento nei diabetici tipo 1. L'altro analogo ad azione lenta, detemir (Levemir) del 2004, ottenuto con l'acilazione dell'insulina umana con una molecola di acido grasso (miristico), ha caratteristiche in parte diverse soprattutto per la durata d'azione che sembra minore e per il minor effetto sul peso corporeo per cui è forse prioritariamente utilizzabile nei diabetici tipo 2. In vari studi, l'uso degli analoghi insulinici ha dimostrato un minor numero di ipoglicemie soprattutto notturne e, non in modo costante, la riduzione non sempre clinicamente significativa dell'HbA<sub>1c</sub>: questo risultato, associato alla maggior flessibilità d'uso da parte dei pazienti (in termini di orari di somministrazione e di varietà dell'alimentazione) e quindi al deciso miglioramento della qualità di vita, ne giustifica l'impiego. A breve potremo utilizzare anche in Italia un nuovo analogo lento (degludec) con emivita superiore alle 24 ore, azione ipoglicemizzante stabile e mantenuta per circa 42 ore, variabilità intraindividuale ancora minore rispetto agli attuali analoghi lenti.

Con queste molecole la terapia insulinica nel diabete tipo 1 ormai dovrebbe necessariamente seguire il modello fisiologico del "basal-bolus" per tutti i pazienti (con rare eccezioni legate a problemi di scarsa collaborazione o capacità cognitive), utilizzato in modo intensivo cioè con la finalità di raggiungere l'euglicemia o non intensivo, cioè puntando a una iperglicemia controllata (A1c tra 63 e 74 mmol/mol), a seconda delle circostanze (ad esempio, nei pazienti oltre i 70 anni con complicanze avanzate o con aspettativa di vita ridotta per altre comorbidità). Nei diabetici tipo 2, la possibilità di utilizzare gli analoghi insulinici, sia a rapida che a lunga durata d'azione, ha permesso di ottimizzare il compenso glicemico in molti più pazienti, combinando il loro utilizzo con quello di insulino sensibilizzanti (soprattutto la metformina, se non controindicata). In tutte le linee guida infatti l'insulina viene indicata al secondo posto, come possibilità da considerare assieme alle altre categorie farmacologiche, quando la sola metfor-

mina non è più sufficiente a ottenere il compenso glicemico. Ora che la terapia insulinica è decisamente meno ostica, anche per la semplificazione dei device utilizzati per la sua somministrazione, andrebbe considerata molto più frequentemente e precocemente di quanto si faccia oggi, tenendo conto che non è, in questi casi, sempre necessario utilizzare lo schema basal-bolus ma è spesso sufficiente uno schema più semplice (la sola insulina basale o le sole prandiali).

Va fatta peraltro un'ultima riflessione: la terapia insulinica non si è così grandemente evoluta e non si può oggi considerare come il frutto del solo progresso farmacologico, grazie alle nuove molecole disponibili, ma è derivata dalla crescita culturale nostra e dei nostri pazienti, dall'impiego di strategie educazionali e motivazionali, senza le quali l'empowerment del paziente sarebbe una chimera e così pure il successo terapeutico, e anche dall'evoluzione dei sistemi di monitoraggio che hanno permesso l'aggiustamento mirato degli schemi e dei dosaggi (passando dalle strisce reattive per la glicosuria alle strisce per la glicemia capillare e ai sensori sc).

Per dirla infine con il Prof. G. Bolli: "Un diabetologo (e, perché no, il medico curante in genere) motivato e convinto della necessità di terapia insulinica intensiva ha molte più probabilità di portare pazienti al buon controllo glicemico rispetto a chi non ci crede, a chi non ha esperienza, a chi non "sente" questo impegno".

### Bibliografia di riferimento

- Ahmad B. *Pharmacology of insulin*. Br J Diabetes Vasc Dis 2004;4:10-4.
- Bolli GB, Del Prato S, Riccardi G. *La terapia insulinica*. Primula ed. 2007.
- Hermansen K, Fontaine P, Kukolja KK K, et al. *Insulin analogues (insulin detemir and insulin aspart) versus traditional human insulin (NPH insulin and regular human insulin) in basal-bolus therapy for patients with type 1 diabetes*. Diabetologia 2004;47:622-9.
- Miyashita Y, Nishimura R, Nemoto M, et al. *Prospective randomized study for the optimal insulin therapy in type 2 diabetic patients with secondary failure*. Cardiovasc Diabetol 2008;7:16.
- Owens DR. *Insulin preparations with prolonged effect*. Diabetes Technol Ther 2011;13(Suppl 1):S5-14.
- Pieber TR, Treichel HC, Hompesch B, et al. *Comparison of insulin detemir and insulin glargine in subjects with type 1 diabetes using intensive insulin therapy*. Diabet Med 2007;24:635-42.
- Ratner RE, Hirsch IB, Neifing JL, et al. *Less hypoglycemia with insulin glargine in intensive insulin therapy for type 1 diabetes*. Diabetes Care 2000;23:639-43.
- Richter B, Neises G. *Human' insulin versus animal insulin in people with diabetes mellitus*. Cochrane Database Syst Rev Published Online: January 21, 2009.
- Roth J, Qureshi S, Whitford I, et al. *Insulin's discovery: new insights on its ninetieth birthday*. Diabetes Metab Res Rev 2012;28:293-304.
- Siebenhofer A, Plank J, Berghold A, et al. *Short acting insulin analogues versus regular human insulin in patients with diabetes mellitus*. Cochrane Database Syst Rev 2006;(2):CD003287.

## Approccio multifattoriale: contraccezione, disfunzione erettile, infezione delle vie urinarie, infezioni cutanee, dolore neuropatico

**Valeria Manicardi  
Elisa Manicardi**

Servizio di Diabetologia,  
Ospedale di Montecchio e di Reggio  
Emilia, AUSL di Reggio Emilia

### PAROLE CHIAVE

Contracezione • Disfunzione erettile  
• Infezioni • Dolore neuropatico •  
Diabete

### CORRISPONDENZA

VALERIA MANICARDI  
Valeria.Manicardi@ausl.re.it

### Riassunto

La contraccezione nella donna diabetica è ancora un tema poco conosciuto e affrontato in modo adeguato: si forniscono qui i criteri per una contraccezione sicura ed efficace. La disfunzione erettile nell'uomo diabetico ha cause molteplici che devono essere correttamente riconosciute e trattate, primo fra tutti il compenso metabolico ottimale, ma anche il controllo di tutti i fattori di rischio cardiovascolare. Le infezioni sono più frequenti nelle persone con diabete e coinvolgono spesso le vie urinarie, ma anche i tessuti molli, soprattutto mucose e pelle: dalle infezioni da candida a forme più rare come mucormicosi e fascite necrotizzante. Un attento controllo glicemico e norme igieniche e alimentari sono essenziali per prevenirle e curarle. Il dolore neuropatico è una complicanza tipica del diabete, di difficile diagnosi e ancor più di difficile trattamento: inefficaci i FANS e gli antidolorifici di uso più comune, utili invece duloxetina, pregabalin e gli oppioidi.

### Contracezione nel diabete

La donna diabetica deve pianificare la gravidanza in un momento ottimale del controllo metabolico, per ridurre i rischi di morbidità e mortalità materni e fetali<sup>1,2</sup> e necessita quindi di una contraccezione sicura ed efficace. Nonostante questo sia noto da anni e previsto nelle linee guida diabetologiche e ginecologiche, a tutt'oggi la programmazione della gravidanza in donne diabetiche è del tutto insufficiente, e questa scelta è anche attribuibile ai molti timori legati all'uso della contraccezione ormonale in questa popolazione sia da parte del medico sia della donna.

Tuttavia nonostante i progressi compiuti dalla farmacologia e dalla medicina abbiano reso i contraccettivi ormonali sempre più efficaci e sempre meno gravati da effetti collaterali, i rischi legati al loro impiego non sono stati del tutto azzerati<sup>3</sup>. La contraccezione ormonale presenta anche benefici non contraccettivi quali la prevenzione/terapia di alcune condizioni patologiche quali dismenorrea, disturbi del ciclo, dolore ovulatorio, dolore pelvico da endometriosi, prevenzione del cancro dell'endometrio, e dell'ovaio.

Nel disegnare il profilo di tollerabilità e innocuità di un contraccettivo ormonale nella donna diabetica è fondamentale la precisa conoscenza dei suoi effetti sui rischi della malattia e in particolare

1. sui meccanismi coagulativi in generale e sul rischio trombotico in particolare;
  2. sulle principali vie metaboliche in generale e in particolare sul metabolismo dei carboidrati.
- Questi aspetti non sono trascurabili, dal momento che potrebbero condizionare l'andamento del diabete preesistente e delle sue complicanze<sup>4,5</sup>.

Quanto riportato è una sintesi del documento pubblicato su "Il Giornale di AMD" 2013<sup>6</sup> e consultabile su [http://www.aemmedi.it/files/Linee-guida\\_Raccomandazioni/2013/Contracezione\\_nelle\\_Donne\\_con\\_Diabete\\_definitivo%20rev%202011-7-13.pdf](http://www.aemmedi.it/files/Linee-guida_Raccomandazioni/2013/Contracezione_nelle_Donne_con_Diabete_definitivo%20rev%202011-7-13.pdf), curato dal "Gruppo Donna" di AMD e condiviso con la SIC (Società Italiana Contracezione) e con il Gruppo Interassociativo AMD-SID "Diabete e Gravidanza".

Le raccomandazioni sono state adeguate a quelle stilate dalla WHO e per buona parte accolte anche negli Stati Uniti<sup>7</sup>. Durante il primo "counseling" contraccettivo sono auspicabili alcune raccomandazioni (Livello di Evidenza I, Forza della Raccomandazione A):

**Tabella I.** Indicazioni contraccettive nella donna con diabete: classi di rischio secondo WHO (da WHO, 2010, mod.)

CONDIZIONE	COC P/R	POP	DMPA NET-EN	LNG ETG impianti	Cu-IUD	LING-IUD
Diabete						
Storia di diabete gestazionale	1	1	1	1	1	1
Diabete mellito tipo 1 senza complicanze vascolari	2	2	2	2	1	2
Diabete mellito tipo 2 senza complicanze vascolari	2	2	2	2	1	2
Diabete con nefropatia e/o neuropatia e/o retinopatia	3/4	2	3	2	1	2
Diabete con malattia vascolare o diabete > 20 anni	3/4	2	3	2	1	2
Malattie cardiovascolari	3/4	2	3	2	1	2
Fattori di rischio multipli per CVD (età, fumo, diabete, ipertensione, obesità)	3/4	2	3	2	1	2

COC: contraccettivo orale combinato; P: cerotto contraccettivo combinato; R: anello vaginale combinato; POP: pillola di solo progestinico; DMPA: deposito di medrossiprogesterone acetato; NET-EN: deposito di noretisteroneenantato; LNG/ETG: impianti di levonorgestrel e impianti di etonogestrel; Cu-IUD: dispositivo intrauterino al rame; LNG-IUD: dispositivo intrauterino al levonorgestrel.

- anamnesi personale, per stabilire l'esistenza di eventuali controindicazioni assolute;
- familiarità per malattie cardiovascolari in età giovanile (< 50 anni per uomini e donne);
- durata della malattia diabetica;
- valutazione delle complicanze del diabete;
- valutazione della pressione arteriosa (PA);
- valutazione dell'indice di massa corporea (BMI).

Nella donna con diabete la contraccezione ormonale può essere prescritta secondo le seguenti indicazioni:

- la contraccezione estroprogestinica può essere utilizzata solo se in presenza di diabete senza complicanze vascolari (*Livello di Evidenza I, Forza della Raccomandazione A*);
- la contraccezione solo progestinica (POP, impianto sottocutaneo, IUS) può essere utilizzata sempre anche in presenza di complicanze vascolari (*Livello di Evidenza I, Forza della Raccomandazione A*);
- in presenza di comorbidità, la contraccezione estroprogestinica è quasi sempre controindicata (*Livello di Evidenza I, Forza della Raccomandazione A*);
- in presenza di comorbidità può essere utilizzata una contraccezione solo progestinica (POP, impianto sottocutaneo, IUS) (*Livello di Evidenza I, Forza della Raccomandazione A*).

Sono state classificate le donne con diabete in classi di rischio, secondo il documento della WHO<sup>3</sup> (Tab. I). *Classi di rischio:*

- il metodo può essere utilizzato senza restrizioni;
- l'utilizzo produce vantaggi che superano gli svantaggi teorici o i rischi provati;
- controindicazione a quel tipo di contraccettivo salvo situazioni i cui vantaggi siano tali da superare l'esposizione ai rischi teorici o provati;
- controindicazione assoluta.

## Bibliografia

<sup>1</sup> National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). *Manage-*

*ment of diabetes from preconception to the postnatal period: summary of NICE guidance.* BMJ 2008;336:714. *Livello di evidenza I*

<sup>2</sup> Satpathy HK, Fleming A, Frey D, et al. *Maternal obesity and pregnancy.* Postgrad Med 2008;120:E01-9. *Livello di evidenza I*

<sup>3</sup> World Health Organization. *Medical Eligibility Criteria for Contraceptive Use. 4th ed.* World Health Organization 2009. Available from: <http://whqlibdoc.who.int/publications/2009>. *Livello di evidenza I*

<sup>4</sup> Damm P, Mathiesen ER, Petersen KR, et al. *After gestational diabetes.* Diabetes Care 2007;30 (Suppl 2):S236-41. *Livello di evidenza I*

<sup>5</sup> Kerlan V. *Postpartum and contraception in women after gestational diabetes.* Diabetes Metab 2010; 36:566-74. *Livello di evidenza I*

<sup>6</sup> Gruppo donna di AMD. *La contraccezione nella donna diabetica.* Il Giornale di AMD 2013;16:459-63.

<sup>7</sup> Curtis KM, Jamieson DJ, Peterson HB, et al. *Adaptation of the World Health Organization's medical eligibility criteria for contraceptive use for use in the United States.* Contraception 2010; 82:3-9.

## La disfunzione erettile

L'erezione è un fenomeno neuro-vascolo-tissutale sotto controllo ormonale che necessita dell'interazione di quattro sistemi: sistema nervoso centrale, sistema nervoso periferico, sistema endocrino, muscolatura liscia delle arterie peniene e delle trabecole<sup>1</sup>. Si parla di *disfunzione erettile* (DE) quando è presente la significativa o ricorrente incapacità di raggiungere e/o mantenere un'erezione sufficiente a permettere un rapporto sessuale soddisfacente. La DE è un sintomo, non una malattia, e sebbene sia una condizione benigna, ha un impatto rilevante sulla salute psicofisica di chi ne è colpito e ne condiziona la qualità di vita.

La DE viene classificata come psicogena o organica: le cause psicogene sono frequenti, ma occorre escludere quelle organiche prima di definire psicogena la DE. Le cause organiche possono essere vascolari (aterosclerosi, dislipidemia, fumo, *diabete*, ipertensione), anatomiche, neurogene (trauma, chirurgia pelvica radicale, *diabete*), endocrine (deficit androgenico, iperprolattinemia), farmacologiche.

Per questo la DE viene considerata una delle possibili complicanze del diabete mellito.

Nei diabetici la DE ha una prevalenza tre volte superiore a quella riscontrata nei soggetti non diabetici <sup>2</sup> e spesso è correlata alla presenza di una neuropatia periferica e/o di una vasculopatia <sup>3</sup>.

La DE condivide i fattori di rischio del diabete e della malattia cardiovascolare e numerosi studi hanno dimostrato che la DE è predittiva di cardiopatia ischemica e che questo dato è più importante negli uomini di età compresa tra 40 e 49 anni rispetto a quelli più anziani ed è molto più frequente nei diabetici.

Uno studio coordinato dall'Istituto Mario Negri Sud <sup>4</sup> svolto su 1.460 persone con diabete mellito tipo 2 conferma una prevalenza della DE del 34%. Più recentemente, lo studio ADVANCE (*Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicon Modified-Release Controlled Evaluation*) ha dimostrato che la presenza di DE al momento dell'arruolamento nello studio si associava ad un elevato rischio di eventi cardiovascolari e malattia cerebrovascolare <sup>5</sup>. Uno studio italiano del 2001 aveva stimato l'incidenza di DE nei diabetici di 68 casi/1000/anno <sup>6</sup>. A un'analisi multivariata l'età, la durata del diabete, la nefropatia e l'ipertensione risultavano predittori significativi di DE.

## Diagnosi

Per una diagnosi accurata occorre una valutazione medica generale, che comprende:

- anamnesi della storia sessuale del paziente;
- anamnesi per assunzione di farmaci, alcol, fumo, diabete, ipertensione e aterosclerosi;
- valutazione clinica della presenza di segni di patologie vascolari, ormonali o neurologiche.

## Test diagnostici

- Somministrazione di test validato - *International Index of Erectile Function (IIEF-15)*: consente, in rapporto al punteggio ottenuto, di classificare la DE in:
  - grave (< 10), moderata (11-16), lieve (17-26), assente (26-30)(3).
- Indagini di laboratorio che comprendano la valutazione del quadro metabolico con dosaggio del glucosio plasmatico e dell'assetto lipidico, del quadro ormonale (funzione tiroidea, prolattina, testosterone totale e libero, FSH e LH), del PSA.
- Esame clinico.

La valutazione della DE deve anche includere il grado di severità dal momento che si associa a maggior rischio di eventi cardiovascolari maggiori, all'estensione della cardiopatia ischemica e al rischio di arteriopatia obliterante.

La presenza di DE nei diabetici tipo 2 va ricercata già alla diagnosi e poi rivalutata una volta l'anno.

Nei diabetici tipo 1 la DE va ricercata in presenza di una lunga durata di malattia (> 10 anni) o di complicanze croniche, in particolare neuropatia e vasculopatia.

## Terapia

1. Il calo ponderale se c'è obesità, l'attività fisica e il miglio-

ramento del controllo glicemico possono migliorare la sintomatologia della DE.

2. Il trattamento medico prevede l'utilizzo dei farmaci *inibitori della 5-fosfodiesterasi - PDE-5* (sildenafil, vardenafil, tadalafil) tenendo in considerazione le specifiche caratteristiche farmacocinetiche e in particolare la loro durata d'azione (4 ore per sildenafil e vardenafil, oltre 17 ore per tadalafil).
3. *Vacuum erection devices* (VEDs) determinano ingorgo passivo dei corpi cavernosi e insieme all'uso di un anello posto alla base del pene ritengono il sangue nei corpi; l'erezione non è normale ma in termini di efficacia sono erezioni soddisfacenti; l'efficacia a lungo termine dopo 2 anni è del 50-64%. La maggior parte degli uomini la sospendono dopo circa 3 mesi. Gli eventi avversi comuni sono dolore, impossibilità di eiaculare, petecchie; rarissima è la necrosi cutanea che viene evitata se rimosso il dispositivo entro 30 minuti.
4. Terapia di seconda linea: ai pazienti che non rispondono ai farmaci per via orale può essere proposta iniezione intracavernosa di farmaci vasoattivi, che ottiene una elevata percentuale di successo 85%; fino a circa 20 anni fa tale terapia è stata di prima linea per la DE, fino all'avvento degli *inibitori della 5-fosfodiesterasi*.

## Bibliografia

- 1 Gratzke C, Angulo J, Chitale K, et al. *Anatomy, physiology, and pathophysiology of erectile dysfunction*. J Sex Med 2010;7:445-75.
- 2 Hatzimouratidis K1, Amar E, Eardley I, et al. *European Association of Urology. Guidelines on male sexual dysfunction: erectile dysfunction and premature ejaculation*. Eur Urol 2010;57:804-14.
- 3 Jackson G, Boon N, Eardley I, et al. *Erectile dysfunction and coronary artery disease prediction: evidence-based guidance and consensus*. Int J Clin Pract 2010;64:848-57.
- 4 De Berardis G, Franciosi M, Belfiglio M, et al.; Quality of Care and Outcomes in Type 2 Diabetes (QuED) Study Group. *Erectile dysfunction and quality of life in type 2 diabetic patients: a serious problem too often overlooked*. Diabetes Care 2002;25:284-91.
- 5 Batty GD, Li Q, Czernichow S, Neal B, et al. ADVANCE Collaborative Group. *Erectile dysfunction and later cardiovascular disease in men with type 2 diabetes: prospective cohort study based on the ADVANCE (Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicon Modified-Release Controlled Evaluation) trial*. J Am Coll Cardiol 2010;56:1908-13.
- 6 Fedele D, Coscelli C, Cucinotta D, et al.; Diade Study Group. *Incidence of erectile dysfunction in Italian men with diabetes*. J Urology 2001;166:1368-71.

## Infezione delle vie urinarie

Il rischio infettivo è complessivamente aumentato nelle persone con diabete, ed è molto aumentato per infezioni tipiche come osteomielite e pielonefrite <sup>1</sup>, favorito dalla presenza di comorbidità.

Le cause provate e probabili sono:

- il cattivo compenso metabolico;
- deficit immunologici, e/o genetici;

- alterate funzioni delle difese immunitarie aggravate o indotte da scompenso metabolico;
- la resistenza insulinica;
- e la variabilità glicemica.

Le infezioni tendono ad avere decorso clinico ed esiti peggiori. In particolare dai dati della letteratura si segnala, nel diabetico, una peggiore prognosi nelle infezioni delle vie urinarie, oltre che in quelle polmonari.

La batteriuria asintomatica (BA) e le infezioni delle vie urinarie (IVU) sono molto frequenti in soggetti diabetici e possono presentare rilevante gravità clinica e dare serie complicanze. Non è stata riscontrata alcuna differenza tra diabetici e non diabetici nei batteri responsabili della BA e delle IVU, che mostrano la stessa virulenza e resistenza agli agenti antimicrobici in entrambe le popolazioni. In vitro la crescita batterica aumenta in presenza di glucosio nel medium di coltura, ma in vivo non è stato possibile dimostrare che la glicosuria sia un fattore di rischio per la batteriuria asintomatica o per lo sviluppo di IVU.

Dal punto di vista immunologico l'unica anomalia riscontrata in donne diabetiche con BA è stata una ridotta concentrazione urinaria di citochine e leucociti rispetto a donne non diabetiche con BA. È stato inoltre osservato che *E. coli*, che esprimono fimbrie di tipo 1 (marker di virulenza) aderiscono meglio alle cellule uroepiteliali di donne diabetiche. L'aumentata aderenza di *E. coli* alle cellule uroepiteliali correla con il valore di HbA<sub>1c</sub>, e quindi con il grado di compenso glicometabolico. Il recettore delle cellule uroepiteliali è una glicoproteina e quindi si può ipotizzare che la glicosilazione di questo recettore possa aumentare l'aderenza di *E. coli* e quindi l'incidenza di infezioni delle vie urinarie<sup>2,3</sup>. Lo scompenso glicometabolico del resto può causare disidratazione e concentrazione delle urine, che più facilmente vanno incontro a sviluppo di infezioni.

La *pielonefrite acuta* è 4-5 volte più comune nei diabetici e presenta un quadro clinico simile a quello dei soggetti non diabetici tranne per il più frequente coinvolgimento bilaterale e per la maggiore frequenza di complicanze (ascessi renali o perinefrici, pielonefrite enfisematosa, necrosi papillare).

Nei soggetti diabetici inoltre sono più frequenti le infezioni fungine delle vie urinarie in particolare da *Candida*. Non è facile distinguere tra infezione e colonizzazione, ma la presenza di piuria è generalmente il carattere distintivo. Infezioni delle vie urinarie da *Candida* possono essere la manifestazione d'esordio del diabete tipo 2, che può raggiungere valori glicemici elevati in modo graduale e asintomatico a lungo.

La *cistite* e la *pielonefrite enfisematosa* sono due condizioni riscontrate prevalentemente nei diabetici. Sono causate principalmente da *E. coli* e *Proteus* e caratterizzate dall'accumulo di gas nella vescica e nelle vie urinarie e da quadri clinici di elevata gravità.

## Terapia

Dal punto di vista terapeutico la strategia non è diversa tra diabetici e non diabetici: un ciclo di terapia antibiotica mirata, protratta per 7-14 giorni<sup>3</sup>. È quindi indispensabile eseguire un esame colturale delle urine, prima di iniziare la terapia antibiotica, evitando quindi lo sviluppo di resistenze agli antibiotici.

I soggetti con diabete hanno più frequentemente *sepsi a partenza dalle vie urinarie*, oltre che dai tessuti molli e dall'osso. La sepsi severa e lo shock settico sono tra le principali cause di mortalità nei pazienti ricoverati in terapia intensiva: e nei pazienti con sepsi i diabetici sono quasi 1 su 3 (28%). In corso di sepsi rispetto ai pazienti non diabetici i diabetici sviluppano con maggiore frequenza complicanze renali (13% vs. 7%  $p < 0,05$ ) e meno frequentemente insufficienza respiratoria (9% vs. 14%  $p < 0,05$ ). Anche prendendo in considerazione il punto di origine della sepsi la differenza permane: mentre i diabetici sviluppano più frequentemente un danno renale (10% vs. 6%;  $p < 0,05$ ), sembrano maggiormente protetti dal danno respiratorio (ARDS)<sup>4</sup>. La mortalità per sepsi tuttavia è inferiore nei diabetici rispetto ai non diabetici, ma il meccanismo responsabile di questo non è chiaro. La terapia farmacologica del diabete potrebbe svolgere un ruolo protettivo: in particolare insulina e tiazolidinedioni sono noti avere effetti antinfiammatori potenti<sup>5</sup>. In un ampio studio retrospettivo di coorte, condotto su pazienti settici, la variabilità glicemica è risultata associata in modo indipendente con la mortalità ospedaliera. Iperglicemia e variabilità glicemica possono essere fattori di rischio separati e non additivi nella sepsi. È stata inoltre documentata una correlazione tra gravità della sepsi e ipoglicemia supportando l'ipotesi che ad un aumento della gravità della sepsi corrisponda un aumento della instabilità metabolica<sup>6</sup>.

Da tutte le considerazioni soprariportate è evidente che è indispensabile una attenzione clinica ai primi sintomi per una diagnosi tempestiva delle infezioni delle vie urinarie, con esame colturale che isoli i germi in causa, e la impostazione di una terapia antibiotica mirata, aggressiva e protratta per eradicare l'infezione ed evitare l'insorgenza di sepsi.

## Bibliografia

- 1 Shah BR, Hux JE. *Quantifying the risk of infectious diseases for people with diabetes*. Diabetes Care 2003;26:510-3.
- 2 Balasoiu D1, van Kessel KC, van Kats-Renaud HJ, et al. *Granulocyte function in women with diabetes and asymptomatic bacteriuria*. Diabetes Care 1997;20:392-5.
- 3 Geerlings SE. *Urinary tract infections in patients with diabetes mellitus: epidemiology, pathogenesis and treatment*. Int J Antimicrob Agents 2008;31(Suppl 1):S54-7.
- 4 Yende S, van der Poll T. *Diabetes and sepsis outcomes – it is not all bad news*. Critical Care 2009;13:117.
- 5 Ghanim H, Garg R, Aljada A, et al. *Suppression of nuclear factor-kappaB and stimulation of inhibitor kappaB by troglitazone: evidence for an anti-inflammatory effect and a potential antiatherosclerotic effect in the obese*. J Clin Endocrinol Metab 2001;86:1306-12.
- 6 Ali NA, O'Brien JM Jr, Dungan K, et al. *Glucose variability and mortality in patients with sepsis*. Crit Care Med 2008;36:2316-21.

## Infezioni cutanee

L'esordio del diabete tipo 2 spesso avviene con una micosi genitale, o con una piorea, che evidenziano come elevati livelli di glicemia favoriscano la insorgenza di infezioni batteriche e micoti-

che. I diabetici con una condizione di cattivo controllo metabolico sono particolarmente suscettibili a infezioni gravi della pelle o dei tessuti molli<sup>1,2</sup>. Il paziente diabetico è particolarmente suscettibile a infezioni fungine e batteriche della cute e delle mucose, che possono dare origine a quadri complessi e gravi, confermando il motto di Claude Bernard "The microbe is nothing, the terrain is every thing". Tra i meccanismi in causa quindi primo fra tutti è da considerare il controllo metabolico, che va ottimizzato con costanza e continuità per ridurre il rischio di infezioni nelle persone con Diabete, ma anche la variabilità glicemica, la resistenza insulinica e l'obesità viscerale sono fattori di rischio indipendenti per le infezioni nel diabetico, soprattutto di cute, mucose e tessuti molli<sup>1,2</sup>.

Alcuni studi evidenziano che infezioni cutanee (soprattutto fungine) siano presenti nel 20% dei diabetici e che il rischio di ospedalizzazione per patologia cutanea sia 6-7 volte maggiore rispetto ai non diabetici<sup>3</sup>. Nell'ambito delle *infezioni fungine la Candida albicans* gioca un ruolo molto rilevante: le candidiasi si presentano quasi sempre con intertrigine alle grandi pieghe dove la cute si manifesta di colorito rosso vivo, liscia, lucente e spesso abrasa; al fondo della piega si osserva di solito una fessura ragadiforme. Il prurito è intenso e si associa spesso a dolore. Altre candidiasi possono interessare la mucosa orale, o cute e mucose genitali (vulvovaginite e balanopostite), gli spazi interdigitali delle mani e dei piedi, la regione periungueale con sviluppo di onicomicosi e gli angoli della bocca (cheilite angolare).

La prevalenza di *onicomicosi* è significativamente aumentata nei pazienti diabetici e sono causate da dermatofiti, da muffe non dermatofitiche e da lieviti, generalmente candida. I primi parassitano direttamente la lamina ungueale, gli altri la invadono, in genere, dopo aver interessato la cute periungueale. Le patologie fungine dell'unghia si accompagnano a ispessimento marcato della lamina, che diviene irregolare e può sfaldarsi. L'unghia così alterata può traumatizzare la cute circostante, soprattutto se la postura è alterata per la polineuropatia e concomita l'uso di calzature scorrette. Una micosi superficiale ignorata costituisce un pericoloso serbatoio di agenti patogeni, capaci di causare non solo infezioni cutanee profonde, ma anche infezioni sistemiche e sepsi.

La *cheilite angolare della bocca* è caratterizzata da una piccola ragade su cute macerata e può avere anche origine batterica, o alla iniziale infezione fungina può seguire una sovrapposizione batterica.

Il diabetico è più a rischio di infezioni da *stafilococco e streptococco*: hanno una maggiore colonizzazione (ad esempio nasale) da *stafilococco* e questo si associa ad un aumentato rischio di infezioni cutanee, quali impetigine, follicoliti, e sistemiche come l'erisipela, soprattutto in presenza di cattivo compenso glicemico, che possono – se non trattate tempestivamente – anche portare a sepsi. Le infezioni da *streptococco di Gruppo B* sono molto frequenti nei diabetici adulti e interessano la cute (cellulite), le ulcere del piede e le ulcere da decubito: sono sensibili alla penicillina G, all'ampicillina e ad altre penicilline semisintetiche. La *fascite necrotizzante* è un'altra grave infezione da streptococco, ma anche da *E. coli* o altri Gram negativi, e anaerobi come il *Clo-*

*stridium*, gravata ancora da una mortalità del 40% che colpisce soprattutto i diabetici in cattivo compenso metabolico<sup>4,5</sup>.

Meritano un breve accenno alcune infezioni rare, ma caratteristiche del diabete.

Nelle persone con diabete si possono osservare due infezioni a decorso molto grave del massiccio facciale: l'otite esterna maligna e la mucormicosi. L'*otite esterna maligna* è una infezione del canale uditivo esterno, che può estendersi alla base cranica, colpisce prevalentemente soggetti diabetici anziani (in alcune casi l'infezione risulta colpire esclusivamente i diabetici) ed è causata dallo *Pseudomonas aeruginosa*. Si manifesta con dolore violento, otorrea e sordità. Frequentemente si associa ad osteomielite della base cranica e coinvolgimento dei nervi cranici (la paralisi del nervo facciale si verifica in circa il 50% dei casi) e con elevata mortalità<sup>6</sup>.

La *mucormicosi* è un'infezione fungina del massiccio facciale, che colpisce nel 50% dei casi soggetti diabetici. Si manifesta con sinusite, oftalmoplegia con cecità, proptosi unilaterale con cellulite. Se non adeguatamente trattata può causare lesioni destruenti del massiccio facciale<sup>7</sup>.

Altra infezione peculiare del diabete (colpisce nel 70% soggetti con diabete) è la *gangrena di Fourier, fascite dei genitali esterni maschili*, causata generalmente dall'*E. coli*, *Klebsiella* o *Proteus* ma talora ad eziologia polimicrobica con coinvolgimento di *Clostridium* e *Bacteroides*.

La cute dei diabetici è particolarmente suscettibile ad infezioni, spesso non comuni nei non diabetici, che richiedono diagnosi precoce e trattamenti intensi e mirati per evitare complicanze gravi.

## Bibliografia

- Muller LM, Gorter KJ, Hak E, et al. *Increased risk of common infections in patients with type 1 and type 2 diabetes mellitus*. Clin Infect Dis 2005;41:281-8.
- Van Hattem S, Bootsma AH, Thio HB. *Skin manifestations of diabetes*. Cleve Clin J Med 2008;75:772, 774, 776-7 passim.
- Benfield T, Jensen JS, Nordestgaard BG. *Influence of diabetes and hyperglycaemia on infectious disease hospitalization and outcome*. Diabetologia 2007;50:549-54.
- Farly MM. *Group B streptococcal disease in non-pregnant adults*. Clin Infect Dis 2001;33:556-61.
- Oncul O, Erenoglu C, Top C, et al. *Necrotizing fasciitis: a life-threatening clinical disorder in uncontrolled type 2 diabetic patients*. Diabetes Res Clin Pract 2008;80:218-23.
- Joshi N, Caputo GM, Weitekamp MR, et al. *Infections in patients with diabetes mellitus*. N Engl J Med 1999;341:1906-99.
- Hopkins MA, Treloar DM. *Mucormycosis in diabetes*. Am J Crit Care 1997;6:363-7.

## Dolore neuropatico

La neuropatia diabetica è una patologia che presenta diverse espressioni cliniche. È determinata da un danno ai nervi periferici che ha ricadute importanti sulla qualità di vita (QOL) e sulle morbidità correlate<sup>1</sup>. La polineuropatia diabetica (DPN) è stata di recente ridefinita come una polineuropatia simmetrica sensitivo-

motoria lunghezza-dipendente nei pazienti diabetici, attribuibile ad alterazioni metaboliche e microvascolari conseguenti all'esposizione a iperglicemia cronica e a cofattori di rischio cardiovascolare. Diverse sono state le proposte di classificazioni: una delle più utilizzate<sup>1</sup> distingue le polineuropatie simmetriche, suddivise in sensitivo-motoria cronica, dolorosa acuta, e vegetativa, e le neuropatie focali e multifocali, (mononeuropatie, radiculopatie toracoaddominali, amiotrofia).

La DPN è una complicanza comune del diabete mellito (DM) e colpisce circa il 20% dei pazienti con diabete, è spesso sottostimata (12,5%) e ancora più frequentemente non trattata (39%)<sup>2</sup>. La severità della malattia aumenta con l'aumentare dell'età e della durata del DM ma fra i fattori di rischio vi sono il compenso metabolico e pressorio, la dislipidemia, l'indice di massa corporea, il fumo di sigaretta e il consumo di alcol<sup>2</sup>. Mentre vi è evidenza netta che il controllo glicemico ottimale prevenga lo sviluppo della DPN e riduca le anomalie della conduzione nervosa e della sensibilità nel diabete tipo 1<sup>3</sup>, nel diabete tipo 2 non vi è evidenza univoca ed è possibile che, per ottenere una migliore protezione, sia necessario un intervento terapeutico multifattoriale, mirato oltre che all'iperglicemia a tutti i fattori di rischio cardiovascolare.

## Diagnosi

Per la *diagnosi di neuropatia diabetica dolorosa* occorre che sia presente dolore neuropatico riferibile alla DPN, quindi con la stessa localizzazione dei deficit sensitivi<sup>4</sup>. Sono in uso crescenti dispositivi di screening per discriminare il dolore neuropatico da quello nocicettivo, come il DN4, un questionario con un breve esame obiettivo che dimostra un'alta sensibilità (80%) e specificità (91%) per la diagnosi di neuropatia diabetica dolorosa<sup>5</sup>.

## Terapia

Nei casi di *neuropatia dolorosa* è necessario instaurare un *trattamento farmacologico*. La terapia della neuropatia dolorosa è spesso di difficile gestione a causa dell'efficacia limitata dei farmaci disponibili e dei frequenti eventi avversi, che rendono necessari per molti dei farmaci la titolazione e il monitoraggio dell'efficacia e della sicurezza del trattamento. Sono attualmente disponibili diversi farmaci con efficacia confermata da trial controllati e randomizzati, tuttavia, ad eccezione della *duloxetina* e

del *pregabalin*, nessuno di essi è specificatamente autorizzato per il trattamento del dolore da DPN. Quali farmaci di seconda linea, possono essere presi in considerazione gli *oppioidi* (*tramadolo* da 50 a 400 mg/die, *ossicodone RP* da 10 a 60 mg/die, *tapentadolo RP* da 100 a 200 mg/die)<sup>6</sup>. Altre possibili opzioni sono le terapie topiche con capsaicina per forme localizzate di dolore e fisiche con la TENS con buon profilo di sicurezza. Per i limiti sia di efficacia sia di tollerabilità dei farmaci disponibili si sono sperimentate terapie di combinazione con farmaci di diverse classi, in particolare gabapentin o pregabalin con oppioidi, con quasi costante guadagno in efficacia e sicurezza. Il recente studio COMBO-DN, pur non confermando una superiorità significativa della combinazione pregabalin-duloxetina sulla monoterapia ad alte dosi dei due farmaci, ha mostrato un trend di migliore efficacia su endpoint secondari e migliore tollerabilità<sup>7</sup>.

## Bibliografia

- 1 Boulton AJ, Vinik AI, Arezzo JC, et al. *Diabetic neuropathies: a statement by the American Diabetes Association*. *Diabetes Care* 2005;28:956-62.
- 2 Veglio M, Sivieri R. *Prevalence of neuropathy in IDDM patients in Piemonte, Italy. The Neuropathy Study Group of the Italian Society for the Study of Diabetes, Piemonte Affiliate*. *Diabetes Care* 1993;16:456-61.
- 3 Callaghan BC1, Little AA, Feldman EL, et al. *Enhanced glucose control for preventing and treating diabetic neuropathy*. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;6:CD007543.
- 4 Tesfaye S, Boulton AJ, Dyck PJ, et al. Toronto Diabetic Neuropathy Expert Group. *Diabetic neuropathies: update on definitions, diagnostic criteria, estimation of severity, and treatments*. *Diabetes Care* 2010;33:2285-93.
- 5 Spallone V, Morganti R, D'Amato C, et al. *Validation of DN4 as a screening tool for neuropathic pain in painful diabetic polyneuropathy*. *Diabet Med* 2012;29:578-85.
- 6 NICE. *Neuropathic pain: the pharmacological management of neuropathic pain in adults in non-specialist settings*. London: National Institute for Health and Clinical Excellence 2010. Available from: [www.nice.org.uk/guidance/CG96](http://www.nice.org.uk/guidance/CG96)
- 7 Tesfaye S1, Wilhelm S, Lledo A, et al. *Duloxetine and pregabalin: High-dose monotherapy or their combination? The "COMBO-DN study" - a multinational, randomized, double-blind, parallel-group study in patients with diabetic peripheral neuropathic pain*. *Pain* 2013;154:2616-25.

## Sezione di autovalutazione

### **1. Nelle donne con diabete la contraccezione ormonale estrogeno-progestinica:**

- a. è sempre controindicata
- b. è controindicata se ci sono complicanze vascolari
- c. può essere prescritta solo a donne di età inferiore a 35 anni
- d. può essere prescritta solo se la durata del diabete è inferiore a 10 anni

### **2. Per una diagnosi accurata della disfunzione erettile occorre una valutazione medica generale, che comprende:**

- a. anamnesi della storia sessuale del paziente
- b. anamnesi per assunzione di farmaci, alcol, fumo, diabete, ipertensione e aterosclerosi
- c. valutazione clinica della presenza di segni di patologie vascolari, ormonali o neurologiche
- d. tutte le precedenti

### **3. Le cause provate e probabili di infezioni delle vie urinarie nei diabetici sono tutte le seguenti, tranne una. Quale?**

- a. abuso di alcool
- b. scompenso metabolico,
- c. alterate funzioni delle difese immunitarie e deficit immunologici
- d. resistenza insulinica e la variabilità glicemica

### **4. Tra le infezioni cutanee e dei tessuti molli tipiche dei diabetici ci sono:**

- a. mucormicosi
- b. otite esterna maligna
- c. fascite necrotizzante
- d. tutte le precedenti

### **5. La terapia di prima linea del dolore neuropatico prevede l'uso di farmaci, quali:**

- a. pregabalin e duloxetina
- b. ac. acetilsalicilico e paracetamolo
- c. oppioidi
- d. FANS

PACINI  
EDITORE  
MEDICINA

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



## Tecniche iniettive, linee guida

### Riassunto

Una corretta tecnica iniettiva è fondamentale per il raggiungimento del controllo glicemico in pazienti insulino-trattati, anche se al momento sono poche le équipes che garantiscono percorsi addestrativi dedicati. Una corretta tecnica iniettiva deve tener conto del sito di somministrazione, delle modalità e della scelta dell'ago.

### Introduzione

Sin dal 1980 è stato dimostrato che per il raggiungimento del buon controllo glicemico nei pazienti insulino-trattati sono importanti non solo il tipo e la dose di insulina scelta ma anche la corretta tecnica di somministrazione del farmaco, che rappresentano insieme all'età del paziente e al *body mass index* (BMI) le variabili più importanti che possono influenzare la farmacocinetica e la farmacodinamica dell'insulina.

Sebbene sia ormai noto quanto una corretta tecnica iniettiva è essenziale per la piena efficacia della terapia con insulina, o con altri farmaci iniettivi per la cura del diabete, raramente vengono predisposti percorsi educazionali specifici e ancor meno frequentemente la scelta della lunghezza dell'ago viene effettuata sulla base dello spessore sottocutaneo del paziente. Il sito e la tecnica iniettiva possono modificare i parametri di assorbimento del farmaco, determinando escursioni glicemiche importanti che possono andare da un picco glicemico inaspettato fino all'aumentato rischio di ipoglicemia.

In questo articolo si effettuerà una panoramica sulle raccomandazioni per la terapia iniettiva, dedicando uno spazio alle strategie educative da implementare.

*Le linee guida internazionali* In occasione del T.I.T.AN (*Third Injection Technique Workshop in Athens*), un workshop dedicato alle tecniche iniettive dove hanno partecipato 127 medici, infermieri, educatori e psicologi provenienti da 27 Paesi, sono state delineate le Linee Guida in materia. In tale occasione sono stati presentati i dati di un grande studio condotto in 171 centri nel mondo e che ha coinvolto circa 4300 pazienti. I dati raccolti hanno permesso di stilare un profilo epidemiologico sui maggiori parametri della tecnica iniettiva per determinare le cause della variabilità nelle metodiche, le relazioni, la percezione dei pazienti sui processi iniettivi, le barriere fisiologiche e le soluzioni.

*I risultati* hanno fortunatamente evidenziato che circa l'87% dei pazienti utilizzava le penne, un 7% circa solo le siringhe e un 5% che usava indifferentemente penna o siringa.

Di essi il 48,6% usava aghi da 8 mm, il 21,6% aghi da 5 mm, il 15,8% aghi da 6 mm, ma circa il 7% utilizzava aghi lunghi (10, 12 e 12,7 mm). Purtroppo il 7% delle persone non conosceva la lunghezza di ago usato.

Il 43,4% dei pazienti usava l'ago una sola volta, il 30% 2-3-4 volte (circa 1 ago/die), il 16% 5-10 volte e il 10,6% più di 10 volte.

L'addome e le cosce erano i siti d'iniezione preferiti, ma spesso le somministrazioni nella coscia erano a rischio intramuscolare, molte pliche erano rilasciate troppo presto, solo il 19% dei pazienti aveva ricevuto una regolare e adeguata ispezione dei siti d'iniezione, circa il 70% dei pazienti non applicava la regola della rotazione (sito/ora).

Quasi la metà dei pazienti presentava zone di lipodistrofia, e di questi il 26% continuava a iniettare farmaco nelle stesse aree; un terzo delle iniezioni causava dolore, sanguinamen-

**Annalisa Giancaterini**  
**Ilaria Ciullo**  
**Carlo Augusto Lovagnini-Scher**  
**Laura Pessina**  
**Silvia Maino**  
**Rosana Gaiofatto**  
**Nicoletta Musacchio**

U.O. Cure Croniche e Diabetologia  
 Territoriale A.O. I.C.P. Milano

#### PAROLE CHIAVE

Diabete • Tecniche iniettive •  
 Terapia insulinica

#### CORRISPONDENZA

ANNALISA GIANCATERINI  
 annalisagiancaterini@tin.it

to, lividi o gocciolamento di insulina. Le nuove raccomandazioni pubblicate nel 2010, e in attesa di revisione nel 2014, prendono in considerazione i 10 punti ritenuti di fondamentale importanza per ottenere una corretta tecnica iniettiva: ruolo degli operatori sanitari e aspetto psicologico relativamente alle iniezioni; siti di iniezione del farmaco, suo assorbimento, preparazione dell'iniezione e sicurezza del paziente; dispositivi d'iniezione: penne, aghi per penne e siringhe; scelta della lunghezza dell'ago e tecnica d'iniezione; lipoipertrofie e altre complicanze legate all'iniezione. Nella pratica quotidiana non tutti i pazienti diabetici ricevono un intervento educativo completo nel momento dell'inizio di una terapia iniettiva, né successivamente viene effettuata una verifica a distanza. Gli operatori sanitari devono poter utilizzare tempo adeguato per indagare le ansie dei pazienti rispetto alla terapia iniettiva e nei percorsi addestrativi ci deve essere sempre una parte pratica riservata al paziente. Una corretta modalità di somministrazione deve tener conto di: *sito di iniezione, tecnica iniettiva, scelta dell'ago*.

## Le sedi di somministrazione

Il tessuto ideale per le iniezioni di insulina è il *sottocute*, ossia lo strato di grasso che si trova appena sotto il derma e al di sopra del muscolo; in questo tessuto l'assorbimento di insulina è lento e costante, a qualsiasi profondità del tessuto: ciò permette una migliore affidabilità nella definizione della dose e minori variazioni glicemiche.

Inoltre, l'iniezione nel tessuto sottocutaneo risulta *meno dolorosa* che nel derma o nel muscolo. L'iniezione intradermica è spesso associata a un assorbimento accelerato dell'insulina e il rischio di reflusso o di reazioni allergiche è alto. L'iniezione intramuscolare (IM) è spesso dolorosa, può causare ematomi, comporta il rischio di un troppo rapido assorbimento dell'insulina, che si traduce in una elevata variabilità nei valori glicemici e in un potenziale aumento del rischio di ipoglicemia.

I siti raccomandati per l'iniezione dell'insulina sono l'addome, le cosce e i glutei. Circa un terzo dei pazienti utilizza la parte superiore del braccio almeno una volta nell'arco della giornata, considerandolo il sito più comodo da raggiungere per iniettarsi l'insulina in pubblico. Fino a poco tempo fa si credeva che lo strato di tessuto adiposo nel braccio fosse relativamente sottile e gli operatori sanitari raccomandavano di iniettare l'insulina nel braccio solo con la tecnica del pizzicotto – manovra quasi impossibile da svolgere con una mano sola. Immagini recenti ottenute con Risonanza Magnetica Nucleare (RMN), hanno permesso di osservare le varie parti del corpo in sezione longitudinale e trasversale e hanno mostrato come il tessuto adiposo nel braccio aumenti man mano che si scende lungo l'omero lateralmente e posteriormente. Quindi, gli aghi da 4 e 5 mm possono essere usati in modo sicuro per le iniezioni nel braccio in tutti i pazienti adulti senza fare il pizzicotto, a meno che l'iniezione venga fatta nella parte distale del braccio superiore, lateralmente o posteriormente, o in un soggetto magro. Analogamente, nuove scoperte sono state fatte riguardo le iniezioni nella coscia. Al contrario di quanto consigliato fino a ora, il sito

migliore per iniettare l'insulina si trova immediatamente sotto il grande trocantere e non a metà del femore. Il grasso sottocutaneo si assottiglia rapidamente scendendo lungo la coscia e, comprensibilmente, molti pazienti riferiscono dolore e sanguinamenti frequenti durante l'iniezione in questa zona. Come anche per il braccio, gli aghi più corti (4 e 5 mm) sono adatti all'iniezione nella coscia con le stesse precauzioni.

## Assorbimento dell'insulina nelle varie sedi di somministrazione

L'assorbimento più rapido avviene nella zona addominale, un po' meno rapidamente nelle braccia, più lentamente nelle gambe e ancora più lentamente nei glutei. I tempi indicati a loro volta dipendono dalla temperatura ambientale, dal vestiario, dall'esercizio fisico e da eventuali strofinamenti concomitanti al momento dell'iniezione. Generalmente si raccomanda di somministrare *l'insulina ad azione rapida* nella zona addominale o nelle cosce e *l'insulina ad azione lenta* nei glutei dove l'assorbimento è più lento. Il problema della iniezione nei glutei è che è una zona difficile da raggiungere e la tendenza è quella di iniettare l'insulina sempre nello stesso punto. Le *miscele di insulina* possono essere somministrate nell'addome la mattina o nelle cosce e nei glutei durante la giornata. Le iniezioni IM degli analoghi ad azione ritardata devono essere evitate per il rischio di severe ipoglicemie. Pazienti impegnati in attività sportiva, dopo aver iniettato un analogo lento, devono essere allertati sul possibile rischio di ipoglicemie. Gli *analoghi dell'insulina ad azione rapida* possono essere somministrati in qualunque sito, poiché la velocità di assorbimento non sembra essere legata a un sito specifico.

Il tessuto adiposo nell'addome si assottiglia rapidamente allontanandosi lateralmente dall'ombelico e quindi aumentando il rischio di iniezioni intramuscolari. L'assorbimento è più rapido quando l'iniezione viene fatta sopra l'ombelico rispetto a sotto o di lato all'ombelico. Gli operatori sanitari dovrebbero comunque incoraggiare i pazienti a usare tutta la parete addominale sopra e sotto la circonferenza della vita invece di iniettare l'insulina sempre in una piccola zona sotto l'ombelico, come spesso sembra accadere. Questo significa che il paziente si inietta l'insulina ripetutamente nello stesso punto causando la formazione di lipodistrofia.

*In età pediatrica* si preferisce l'uso dell'addome per l'iniezione dell'insulina rapida o dell'analogo rapido, in modo da evitare un ingresso in circolo troppo veloce con il rischio di ipoglicemie impreviste qualora l'insulina venga iniettata in zone sottoposte al movimento (gambe e braccia). Tutte le altre sedi sono utilizzabili per la somministrazione delle insuline ad azione intermedia o degli analoghi ad azione lenta.

## Tecnica iniettiva

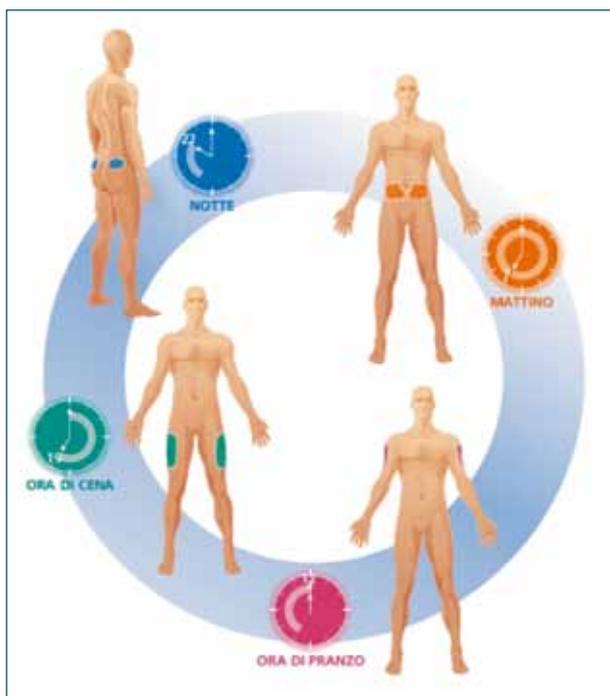
I pazienti insulino-trattati dovrebbero *preservare lo stato di salute dei loro siti d'iniezione*, evitando la formazione di lipoipertrofie. La regola *"stessa ora - stesso sito"* (Fig. 1) è un sistema abbastanza semplice da seguire per i pazienti che effettuano iniezioni multiple: al momento di ogni iniezione viene associato uno specifico

sito (per esempio: addome la mattina, braccia all'ora di pranzo, cosce all'ora di cena e glutei al momento di andare a letto), e ogni giorno questa regola viene ripetuta, spostandosi di qualche centimetro ogni volta.

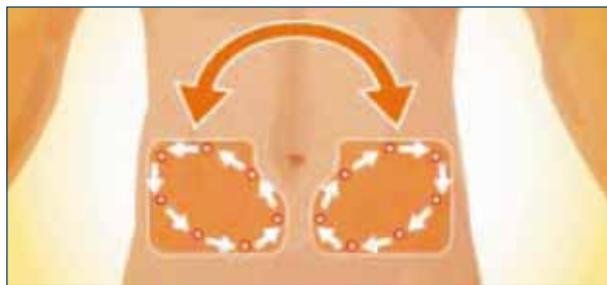
Uno schema che ha dato prova di efficacia prevede la divisione dei siti d'iniezione in quadranti (o a metà quando si usano le cosce o i glutei), iniettando in un quadrante alla settimana e spostandosi poi in senso orario. Le iniezioni in ogni quadrante o metà devono essere spaziate almeno di 1 cm una dall'altra per evitare ripetuti traumi del tessuto. È inoltre sempre consigliabile alternare il lato destro e il lato sinistro (Figg. 2, 3).

Dato che l'assorbimento varia da sito a sito, l'iniezione di una data ora dovrebbe essere fatta sempre nello stesso sito anatomico per permettere al paziente di predire l'effetto di una certa dose. È importante ruotare ogni giorno all'interno del sito, spostandosi della larghezza di un dito dal punto dell'iniezione precedente o alternando destra e sinistra per evitare la formazione di lipodistrofie. Le lipodistrofie sono causate dall'effetto locale della stessa insulina e da fattori di crescita indotti anche dal trauma di aghi smussi o riutilizzati. Dato che le aree lipodistrofiche sono meno dolorose all'iniezione, i pazienti spesso le preferiscono. L'assorbimento dell'insulina nelle zone lipodistrofiche però può essere lento ed erratico e portare a una aumentata dose giornaliera di insulina e al deterioramento del controllo della glicemia.

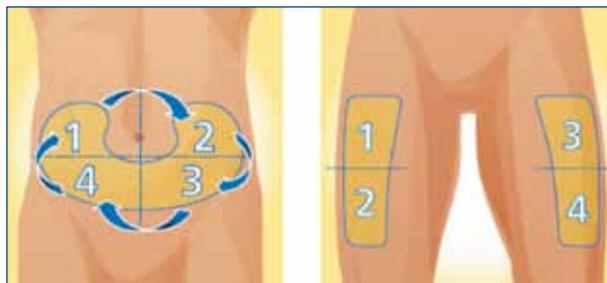
A ogni visita le aree d'iniezione dovrebbero essere ispezionate visivamente e palpate e i pazienti dovrebbero essere istruiti su come ruotare regolarmente il sito d'iniezione. Il problema delle lipodistrofie è gravemente sottostimato.



**Figura 1.**  
Siti di iniezione: la rotazione dei siti.



**Figura 2.**  
Rotazione all'interno dell'area con spostamento di almeno 1 cm a ogni iniezione.



**Figura 3.**  
Divisione in quadranti.

### Ridurre le iniezioni dolorose

Il minor disagio si ottiene quando l'iniezione viene effettuata con un ago affilato e corto che penetra la cute tesa velocemente e se l'insulina è a temperatura ambiente. Non si può ignorare l'effetto a lungo termine che le iniezioni multiple giornaliere producono nella vita di un paziente. Gli aghi oggi sono più corti, hanno un diametro inferiore (più alto il numero di Gauge e minore il diametro), hanno delle pareti più sottili con dei calibri maggiori e sono rivestite di un lubrificante in silicone per ridurre il trauma locale del tessuto. Questo significa che sono anche più delicati, che si piegano con più facilità fino a rompersi e che quindi devono essere usati una sola volta.

L'ago perde una quantità significativa della sua acuminatazza e di lubrificante al silicone al momento della penetrazione della cute e nel caso venga usata una siringa, questo si verifica ancor più nel momento in cui si buca la membrana perforabile del flaconcino di insulina. Dato che l'ago di una penna non penetra il tappo di gomma del flaconcino prima dell'iniezione, i pazienti che da poco usano la penna riferiscono di sentire meno dolore al momento dell'iniezione rispetto all'iniezione con la siringa. Con il riutilizzo, l'ago si può piegare in punta o sul raccordo e in entrambi i casi questo può portare alla rottura dell'ago all'interno della cute.

*L'iniezione attraverso i vestiti deve essere scoraggiata.* Un terzo dei pazienti diabetici, soprattutto i più giovani, si somministra insulina senza scoprire il sito d'iniezione e l'ago, soprattutto attraverso le stoffe rigide, perde lo strato lubrificante e la punta si smussa aumentando il dolore.

## Scelta della lunghezza dell'ago

La lunghezza dell'ago è una decisione *individuale* presa dal paziente insieme al sanitario e basata su diversi fattori: fisico, farmacologico e psicologico.

La scelta di un ago appropriato in termini di lunghezza assicura un'iniezione confortevole e sicura. Esistono in commercio diverse lunghezze di ago. A seconda dell'ago usato, è necessario adattare la tecnica d'iniezione con lo scopo di evitare iniezioni intramuscolari. Lo strato più superficiale della cute (epidermide+derma) non si modifica sensibilmente; nei 4 siti comunemente usati per l'iniezione di insulina è di circa 2 mm, mentre il sottocutaneo varia in relazione a sesso, età, BMI. Nei soggetti magri lo strato superficiale non supera i 6 mm, specie nelle cosce e nella regione deltoidea.

Aghi da 4 e 5 mm possono essere inseriti nella cute a 90°; per aghi di 6 mm o più lunghi le iniezioni devono essere effettuate utilizzando la plica cutanea o con angolo di 45° (tecnica del pizzicotto). Negli arti e nell'addome magro, per evitare il rischio di iniezioni IM, è consigliabile una angolatura di 45° o la plica, anche se utilizzati aghi da 4 o 5 mm, soprattutto se 6 mm. Una volta terminata la somministrazione di insulina e prima di estrarre l'ago, il paziente deve contare lentamente almeno fino a 10 per evitare la somministrazione incompleta. (Livello di Prova III, Forza della raccomandazione C).

Nonostante le indicazioni, il consumo di aghi corti sta aumentando molto lentamente con un residuo utilizzo di aghi da 8, 10 e 12 mm che è di circa 37% complessivamente.

I siti d'iniezione del paziente dovrebbero essere sempre esaminati per determinare se la lunghezza di un ago risulta appropriata e assicurarsi una somministrazione sottocutanea di insulina.

## Take Home Messages

- La tecnica d'iniezione può influenzare il controllo glicemico.
- Le aree d'iniezione devono essere ispezionate regolarmente.
- La pelle ha uno spessore medio nei siti d'iniezione di 2 mm.
- Gli aghi corti sono sicuri, graditi e "per tutti".
- Stabilire il sito ideale per il tipo di insulina da iniettare.
- Rotazione e aghi nuovi sono la migliore prevenzione per le lipodistrofie.
- Le iniezioni nelle lipodistrofie devono essere evitate.
- Rinnovare l'educazione e l'addestramento sulla tecnica d'iniezione.

## Bibliografia di riferimento

- Clauson PG, Linde B. *Absorption of rapid-acting insulin in obese and nonobese NIDDM patients.* Diabetes Care 1995;18:986-91.
- Cramer JA. *A systematic review of adherence with medications for diabetes.* Diabetes Care 2004;27:1218-24.
- DAWN (Diabetes Attitudes, Wishes and Needs) Program. *Diabetes Spectrum* 2005;18:136-42.
- Engstrom L. *Technique of insulin injection: is it important?* Pract Diab 1994;11:39.
- Frid A, Gunnarsson R, Güntner P, et al. *Effects of accidental intra-*

*muscular injection on insulin absorption in IDDM.* Diabetes Care 1988;11:41-5.

- Frid A, Hirsch L, Gaspar R, et al.; Scientific Advisory Board for the Third Injection Technique Workshop. *New injection recommendations for patients with diabetes.* Diabetes Metab 2010;36(Suppl 2):S3-18.
- Frid A, Linde B. *Intraregional differences in the absorption of unmodified insulin from the abdominal wall.* Diabet Med 1992;9:236-9.
- Frid A, Lindén B. *Where do lean diabetics inject their insulin? A study using computed tomography.* Br Med J (Clin Res Ed) 1986;292:1638.
- Frid A. *Fat thickness and insulin administration, what do we know?* Infusystems Int 2006;5:17-9.
- Gibney MA, Arce CH, Byron KJ, et al. *Skin and subcutaneous adipose layer thickness in adults with diabetes at sites used for insulin injections: implications for needle length recommendations.* Curr Med Res Opin 2010;26:1519-30.
- Hanas R, Lyzten L, Ludvigsson J. *Thinner needles do not influence injection pain, insulin leakage or bleeding in children and adolescents with type 1 diabetes.* Pediatr Diab 2000;1:142-9.
- Hansen B, Matytsina I. *Insulin administration: selecting the appropriate needle and individualizing the injection technique.* Expert Opin Drug Deliv 2011;8:1395-406.
- Heinemann L. *Variability of insulin absorption and insulin action.* Diab Technol Ther 2002;4:673-82.
- Hildebrandt P, Sestoft L, Nielsen SL. *The absorption of subcutaneously injected short-acting soluble insulin: influence of injection technique and concentration.* Diabetes Care 1983;6:459-62.
- Hirsch LJ, Klaff LJ, Bailey TS, et al. *Comparative glycemic control, safety and patient ratings for a new 4 mm x 32G insulin pen needle in adults with diabetes.* Curr Med Res Opin 2010;26:1531-41.
- Kolendorf K, Bojsen J, Deekert T. *Clinical factors influencing the absorption of 125 I-NPH insulin in diabetic patients.* Horm Metab Res 1983;15:274-8.
- Kreugel G, Keers JC, Jongbloed A, et al. *The influence of needle length on glycemic control and patient preference in obese diabetic patients.* Diabetes 2009;58(Suppl 1): Abstract 440-P.
- Lee WC, Balu S, Cobden D, et al. *Medication adherence and the associated health-economic impact among patients with type 2 diabetes mellitus converting to insulin pen therapy: an analysis of third-party managed care claims data.* Clin Ther 2006;28:1712-25.
- Matsumura M, Monden Y, Nakatani T, et al. *Improvement of glycemic control by reeducation in insulin injection technique.* Diabetes 2007;56(S1): Abstract 0157-OR.
- Owens DR, Coates PA, Luzio SD, et al. *Pharmacokinetics of 125I-labeled insulin glargine (HOE 901) in healthy men: comparison with NPH insulin and the influence of different subcutaneous injection sites.* Diabetes Care 2000;23:813-9.
- Polak M, Beregszaszi M, Belarbi Ni, et al. *Subcutaneous or intramuscular injections of insulin in children. Are we injecting where we think we are?* Diabetes Care 1996;19:1434-6.
- Schwartz S, Hassman D, Shelmet J, et al. *A multicenter, open-label, randomized, two-period crossover trial comparing glycemic control, satisfaction, and preference achieved with a 31 gauge x 6 mm needle versus a 29 gauge x 12.7 mm needle in obese patients with diabetes mellitus.* Clin Ther 2004; 26:1663-78.
- Strauss K, De Gols H, Hannel I, et al. *A pan-European epidemiologic study of insulin injection technique in patients with diabetes.* Pract Diabetes Int. 2002;19:71-6.
- Strauss K, De Gols H, Letondeur C, et al. *The Second Injection Tech-*

*nique Event (SITE), May 2000, Barcelona Spain*. *Pract Diab Int* 2002;19:17-21.

Thow JC, Home PD. *Insulin injection technique: depth of injection is important*. *Br Med J* 1990;301:3-4

Thow JC, Johnson AB, Fulcher G, et al. *Different absorption of isophane (NPH) insulin from subcutaneous and intramuscular sites suggests a need to reassess recommended insulin injection technique*. *Diabet Med* 1990;7:600-2.

Vaag A, Pedersen KD, Lauritzen M, et al. *Intramuscular versus subcutaneous injection of unmodified insulin: consequences for blood glucose control in patients with type 1 diabetes mellitus*. *Diab Med* 1990;7:335-42.

Frid A, Hirsch L, Gaspar R, et al.; Scientific Advisory Board for the Third Injection Technique Workshop. *New injection recommendations for patients with diabetes*. *Diabetes Metab* 2010;36(Suppl 2):S3-18.

## Sezione di autovalutazione

### **1. L'intervento educativo addestrativo e di verifica in un paziente in terapia iniettiva dovrebbe prevedere sempre:**

- a. conoscenza del regime iniettivo
- b. controllo dei siti d'iniezione
- c. verifica corretta tecnica d'iniezione
- d. tutti i precedenti

### **2. Una corretta tecnica d'iniezione è importante tanto quanto la terapia insulinica ai fini di un buon controllo glicemico:**

- a. vero
- b. falso
- c. dipende dalla dose di insulina
- d. dipende dalle complicanze sviluppate dal paziente

### **3. Per una corretta somministrazione sottocute dell'insulina è indispensabile utilizzare la tecnica della plica:**

- a. vero per tutti i pazienti, per tutti i siti e per tutte le lunghezze di ago utilizzate
- b. falso, non è assolutamente necessario
- c. a seconda dell'ago usato, è necessario adattare la tecnica d'iniezione per evitare iniezioni intramuscolari
- d. è una libera scelta del paziente

### **4. I fattori che influenzano una efficace iniezione sottocutanea sono:**

- a. spessore del tessuto sottocutaneo
- b. lunghezza dell'ago e tecnica d'iniezione
- c. siti d'iniezione
- d. tutte le precedenti

PACINI  
EDITORE  
MEDICINA

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



## La terapia insulinica post-dimissione come esempio di continuità assistenziale

### Concetta Suraci

UOC Dietologia, Diabetologia e Malattie Metaboliche, Ospedale Sandro Pertini, ASL Roma B

#### OBIETTIVI

- Conoscere il corretto approccio terapeutico ipoglicemizzante nel paziente diabetico ricoverato in ospedale
- Conoscere finalità e contenuti del percorso di educazione terapeutica del paziente diabetico durante il ricovero in ospedale
- Conoscere il percorso della dimissione protetta e della presa in carico pre-dimissione del paziente diabetico ricoverato in ospedale

#### CORRISPONDENZA

CONCETTA SURACI  
concetta.suraci@gmail.com

### STEP 1. La storia “naturale” della malattia diabetica

Sig. Maurizio di anni 62, commercialista.

Era un forte fumatore (60 sigarette al dì) fino al 1990; attività sedentaria.

Anamnesi familiare negativa per diabete, positiva per ipertensione arteriosa (il padre e un fratello).

Ipereso dall'età di 30 anni. Obeso in passato (nel 2008 BMI 39,5 al primo accesso presso il servizio di Diabetologia), attualmente in sovrappeso (BMI 29,1); circonferenza vita attuale 110 cm.

Diabetico da 12 anni (2002), in trattamento con metformina (2,5 g/die) per circa 4 anni, poi la presenza di valori glicemici elevati e di emoglobina glicata > 8% hanno suggerito la necessità di associare un secretagogo (glibenclamide 2,5 mg + metformina 400 mg 1 cp x 3). Nel 2008 viene preso in carico presso il servizio di diabetologia in scompenso metabolico (HbA<sub>1c</sub> 9,3%), con obesità severa (BMI 39,5, circonferenza vita 134 cm), valori pressori controllati con ACE-inibitore (ramipril 10 mg /die), funzionalità renale nei limiti (creatininemia 1,25 mg/dl – GFR 110 ml/min – microalbuminuria 45 mg/l). Intraprende un percorso di terapia educativa e di incontri con dietista e dopo 6 mesi ha perso circa 10 kg (kg 118 – BMI 36,4), circonferenza vita 118; presenta un buon compenso glicemico (HbA<sub>1c</sub> 6,4%), creatininemia 1,3 mg/dl, confermata la microalbuminuria, colesterolo-LDL 99 mg/dl, trigliceridi 160 mg/dl; valori pressori a target. All'ecocolordoppler TSA ispessimento intima (IMT 1,5 mm), un test ergometrico risulta negativo per ischemia.

Si conferma terapia ipoglicemizzante programmando un controllo a 3 mesi, anche per monitorare la funzionalità renale in considerazione dell'utilizzo della metformina.

Il sig. Maurizio non si presenta alla visita di controllo, omettendo le raccomandazioni del Centro Diabetologico e del proprio medico di medicina generale.

Torna all'osservazione del Servizio di Diabetologia nel gennaio del 2013 in occasione di un ricovero in UTIC per IMA non STEMI. Riferisce che aveva continuato a seguire la terapia farmacologica, anche se in maniera non continua, autocontrollo della glicemia sporadico (riferisce valori di 150 mg/dl), l'ultima determinazione della HbA<sub>1c</sub> risale a luglio 2011 ed era 8,2%, nessun controllo diabetologico.

In occasione del ricovero viene evidenziata una insufficienza renale cronica (IRC) con valori di creatininemia di 4,8 mg/dl e una HbA<sub>1c</sub> di 7,6%; viene sospesa la terapia ipoglicemizzante orale e instaurato un trattamento insulinico e.v. e poi s.c.

Alla dimissione i valori di creatininemia si sono stabilizzati intorno a 2,9 mg/dl (GFR 32 ml/min). Il paziente è dimesso con terapia insulinica s.c. basal-bolus (analogo rapido VIII unità a colazione, XII unità a pranzo e cena, analogo lento XV unità prima di coricarsi), irbesartan 300 mg, bisoprololo 2,5 mg, atorvastatina 40 mg, clopidogrel, cardioaspirina.

#### Domande

Era necessario il trattamento insulinico durante il ricovero?

Nella fase acuta di malattia la terapia ipoglicemizzante orale va sospesa e utilizzata solo terapia insulinica. L'uso degli ipoglicemizzanti orali ha sostanziali limitazioni nel paziente ospedalizzato. Nel paziente acuto ricoverato la capacità di alimentarsi può essere compromessa, lo

stato nutrizionale essere variabile, le condizioni cliniche instabili e lo stato di coscienza compromesso. Gli ipoglicemizzanti orali hanno, in genere, lunga durata d'azione e pertanto il loro effetto sulla glicemia non è immediato e il dosaggio non è facilmente modificabile in rapporto alle necessità cliniche. Per tali motivi sono poco duttili e maneggevoli ed espongono il paziente al rischio di ipoglicemia o, all'opposto, di inerzia terapeutica. La terapia insulinica nel paziente acuto ospedalizzato iperglicemico offre maggiori garanzie di maneggevolezza, efficacia e sicurezza rispetto agli antidiabetici orali.

La terapia ipoglicemizzante orale può essere ripresa dopo il superamento della fase acuta di malattia<sup>1,2</sup>.

In situazioni di grave iperglicemia o instabilità metabolica, la terapia insulinica deve essere somministrata per via endovenosa continua secondo algoritmi predefiniti, condivisi con tutto il personale sanitario (medici e infermieri). Gli algoritmi devono essere semplici, sicuri, facili da applicare, a prevalente gestione infermieristica e devono tener conto del contesto assistenziale in cui si opera. La terapia insulinica endovenosa secondo algoritmi predefiniti garantisce un migliore controllo dell'iperglicemia, una maggiore stabilità glicemica e soprattutto riduce il rischio di ipoglicemia<sup>3-5</sup>.

È corretta la scelta della terapia insulinica alla dimissione?

Nei pazienti con SCA l'uso della terapia insulinica può essere protratto con efficacia e sicurezza fino a tre mesi dopo la dimissione o comunque per tutto il tempo necessario a raggiungere e stabilizzare un buon compenso glicemico anche nei diabetici tipo 2<sup>6</sup>.

Inoltre la ridotta funzionalità renale rende opportuno il trattamento insulinico; unica alternativa potrebbe essere l'uso di un I-DPP4 in dosaggio ridotto<sup>7</sup>.

Anche la restante terapia (terapia ipotensiva, antiaggregante, statina) segue le indicazioni della letteratura<sup>8</sup>.

## Step 2. Consulenza diabetologica alla dimissione

Prima della dimissione viene attivata una consulenza dal team diabetologico.

Il diabetologo conferma la necessità del trattamento insulinico e consiglia uno schema basal-bolus (3 analoghi rapidi ai pasti e analogo lento la sera). Il paziente viene addestrato all'autocontrollo della glicemia (esecuzione del test e registrazione del dato), all'autosomministrazione dell'insulina sottocute e all'autogestione della dose insulinica secondo un algoritmo di correzione e fissando gli obiettivi preprandiali (< 130 mg/dl) e postprandiali (< 160 mg/dl). Viene inoltre suggerito un piano alimentare che tenga conto del trattamento insulinico e della IRC.

### Domanda

Quale intervento educativo deve essere fatto alla dimissione? Secondo gli Standard di Cura per il Diabete<sup>1</sup> il ricovero non è il momento più idoneo all'impostazione di un programma edu-

cativo organico sulla malattia diabetica. Tuttavia, un intervento educativo su alcuni aspetti essenziali, quali le modalità e i siti di iniezione dell'insulina e i principi dell'autocontrollo, deve essere fornito al diabetico prima della dimissione (Livello della prova VI, Forza della raccomandazione B). Educare all'autogestione della malattia diabetica in ospedale è un compito difficile e impegnativo; i pazienti ospedalizzati sono sofferenti, stressati e, inoltre, si trovano in un ambiente che spesso non favorisce l'apprendimento. Tuttavia durante la degenza è necessario fornire un'educazione di base, con informazioni sufficienti a rendere il paziente in grado di non correre rischi al rientro al proprio domicilio. Soprattutto i diabetici di nuova diagnosi e quelli che hanno iniziato il trattamento insulinico o l'autocontrollo della glicemia devono essere addestrati in modo da garantirne una gestione sicura in ambiente extraospedaliero.

Devono essere definiti e concordati gli obiettivi glicemici e l'algoritmo di correzione per la dose di analogo pronto (facendo riferimento, ad esempio al fattore di correzione).

Inoltre il paziente che inizia il trattamento insulinico deve essere educato a riconoscere i sintomi dell'ipoglicemia e a portare con sé (dopo la dimissione) istruzioni scritte per poterla correggere prontamente in caso di necessità.

In caso di ipoglicemia severa, senza segni di obnubilamento dello stato di coscienza, il paziente deve saper applicare la "regola del 15". La regola del 15 consiste nella somministrazione di 15 g di zuccheri semplici *per os* e controllo della glicemia dopo 15 minuti. Se la glicemia è < 100 mg/dl, ripetere la somministrazione di 15 g di zuccheri semplici e ricontrollare la glicemia dopo altri 15 minuti, fino ad avere una glicemia > 100 mg/dl.

Nota: 15 g di glucosio equivalgono a:

- 3 bustine (o zollette) di zucchero;
- 3 cucchiaini di zucchero;
- un brik di succo di frutta;
- mezza lattina di Coca-Cola;
- 3 caramelle di zucchero morbide (quelle dure richiedono più tempo per l'assorbimento e sono pertanto sconsigliate, al pari del cioccolato).

In caso di ipoglicemia e perdita di coscienza dovrà essere trattato con glucagone i.m. (addestrare i familiari).

Nell'eventualità di un paziente non autosufficiente, l'addestramento va somministrato ai familiari.

È stato dimostrato che l'educazione in questa fase riduce il numero delle ri-ospedalizzazioni<sup>9</sup>.

## Step 3. Continuità assistenziale

Al momento della dimissione allegati alla lettera per il medico curante vengono consegnati:

- penne insulina e relativi aghi;
- glucometro e strisce reattive (il paziente riferisce che lo strumento a sua disposizione non funziona più);
- Piano Terapeutico per la prescrizione dei presidi;
- prescrizione glucagone;
- indicazioni scritte chiare sugli obiettivi glicemici, sui dosaggi dell'insulina e delle regole per modificare la dose di insulina;

- indicazioni scritte su prevenzione e trattamento dell'ipoglicemia e dell'iperglicemia;
- indicazioni scritte sul regime alimentare da seguire;
- appuntamento per controllo diabetologico entro 2 settimane (indicato nella lettera di dimissione).

### Domanda

Quale è il Kit che assicura la continuità assistenziale?

Secondo le Raccomandazioni ADA <sup>10</sup> le domande alle quali rispondere prima della dimissione sono:

- Il paziente necessita di un piano di educazione all'autocontrollo e terapia del diabete (*diabetes self management education*, DSME)?
- Il paziente può prepararsi i pasti?
- Il paziente è in grado di effettuare l'autocontrollo glicemico?
- Il paziente è in grado di assumere i farmaci o l'insulina correttamente?
- C'è qualche familiare in grado di supportare il paziente?
- È necessaria un'assistenza domiciliare per facilitare la gestione domiciliare?

È necessario quindi fornire un kit (strumenti, presidi, informazioni) che permetta al paziente la gestione della sua malattia, in sicurezza, anche in ambiente extraospedaliero <sup>11</sup> e assicuri una continuità assistenziale.

### Step 4. Le verifiche

Dopo 2 settimane il sig. Maurizio viene sottoposto a visita diabetologica di controllo.

In tale occasione il diabetologo esamina insieme al paziente il diario delle glicemie per valutare l'efficacia e la sicurezza del trattamento insulinico. Vengono discusse le possibili cause degli episodi di ipo- o iperglicemia con la collaborazione della dietista che verifica il diario alimentare compilato dal paziente. Inoltre l'infermiera verifica le abilità del paziente nella somministrazione dell'insulina e della determinazione della glicemia capillare.

Stabilito il nuovo schema terapeutico (con riduzione della dose di

analogo lento della sera per ipoglicemie al mattino), viene programmato un nuovo controllo dopo 2 mesi oltre a quelli da protocollo presso il medico di medicina generale.

### Bibliografia

- <sup>1</sup> *Standard Italiani per la cura del diabete mellito*. AMD-SID 2009-2010. <http://www.siditalia.it/linee-guida.html>
- <sup>2</sup> Moghissi ES, Korytkowski MT, DiNardo M, et al. *American Association of Clinical Endocrinologists and American Diabetes Association consensus statement on inpatient glycemic control*. *Diabetes Care* 2009;32:1119-31.
- <sup>3</sup> Goldberg PA, Roussel MG, Inzucchi SE. *Clinical results of an updated insulin infusion protocol in critically ill patients*. *Diabetes Spectrum* 2005;18:188-91.
- <sup>4</sup> Avanzini F, Marelli G, Donzelli W, et al; Desio Diabetes Diagram Study Group. *Transition from intravenous to subcutaneous insulin: effectiveness and safety of a standardized protocol and predictors of outcome in patients with acute coronary syndrome*. *Diabetes Care* 2011;34:1445-50.
- <sup>5</sup> *TRIALOGUE - La gestione dell'iperglicemia in area medica. Istruzioni per l'uso (AMD-SID-FADOI)*. [http://www.aemmedi.it/files/Linee-guida\\_Raccomandazioni/2013](http://www.aemmedi.it/files/Linee-guida_Raccomandazioni/2013)
- <sup>6</sup> Malmberg K, Rydén L, Efendic S, et al. *Randomized trial of insulin-glucose infusion followed by subcutaneous insulin treatment in diabetic patients with acute myocardial infarction (DIGAMI study): effects on mortality at 1 year*. *J Am Coll Cardiol* 1995;26:57-65.
- <sup>7</sup> *La personalizzazione della terapia nel diabete di tipo 2 (AMD)*. - [www.aemmedi.it/algorithmi\\_it\\_2013](http://www.aemmedi.it/algorithmi_it_2013)
- <sup>8</sup> *TRIALOGUE PLUS - Gestione del rischio cardiovascolare del paziente iperglicemico/diabetico alla dimissione da una struttura ospedaliera (AMD-SID-FADOI-ANMCO)* - [http://www.aemmedi.it/files/Linee-guida\\_Raccomandazioni/2013](http://www.aemmedi.it/files/Linee-guida_Raccomandazioni/2013)
- <sup>9</sup> Healy SJ, Black D, Harris C et al. *Inpatient diabetes education is associated with less frequent hospital readmission among patients with poor glycemic control*. *Diabetes Care* 2013;36:2960-7.
- <sup>10</sup> Clement S, Braithwaite SS, Magee MF, et al. *Management of diabetes and hyperglycemia in hospitals*. *Diabetes Care* 2004;27:553-91.
- <sup>11</sup> *ADA Standards of Medical Care*. *Diabetes Care* 2011;34:S11-61.

## Lipodistrofia e terapia iniettiva

Secondo l'*Institute for Safe Medication Practice (ISMP2003)* del Canada, l'insulina è uno dei cinque principali "farmaci ad alto rischio". Gli errori nel dosaggio e nella somministrazione possono, infatti, causare gravi eventi negativi.

Un'educazione periodica e strutturata è essenziale per tutte le persone in terapia con insulina. È indispensabile educare il paziente sullo strumento da utilizzare, sull'adeguata misura dell'ago, sui corretti siti di iniezione, sulla corretta tecnica iniettiva, sulla conservazione dell'insulina, sull'adattamento del dosaggio e su tutti gli altri aspetti dell'iniezione.

È naturalmente molto importante che anche gli operatori conoscano le migliori evidenze sull'argomento e ciò nei diversi setting assistenziali al fine di poterle trasmettere correttamente ai pazienti e/o ai loro caregiver.

Una possibile complicanza cutanea conseguente alla terapia insulinica è la lipodistrofia. La lipodistrofia può essere classificata in due forme: lipoatrofia, una reazione della pelle caratterizzata da un aspetto della pelle concavo o butterato nel punto dell'iniezione, e lipo-ipertrofia, molto più frequente, che è invece lo sviluppo di soffici rigonfiamenti adiposi sotto la pelle. Quando presente, la lipodistrofia rappresenta un punto di iniezione meno doloroso e ciò può condurre le persone a usare erroneamente lo stesso sito. È invece importante evitare le zone con lipo-ipertrofia per non causare un alterato assorbimento di insulina. I fattori associati allo sviluppo di lipodistrofia sono: il genere femminile; il diabete tipo 1; l'età (15-30 anni), un alto indice di massa corporea, l'uso ripetuto dello stesso punto di iniezione, grandi quantità di insulina iniettata, la mancanza di una regolare rotazione dei siti di iniezione e l'utilizzo di piccole aree, il riutilizzo degli aghi. Le iniezioni di insulina dovrebbero essere fatte nelle aree del corpo con un maggior strato di tessuto sottocutaneo (addome, braccio postero-superiore, coscia anteriore/laterale) scelte in base al tipo di insulina da iniettare. I siti di iniezione dovrebbero essere ispezionati a ogni visita, o almeno una volta all'anno. Anche ai pazienti dovrebbe essere insegnato a ispezionare regolarmente i siti di iniezione e a riconoscere la lipodistrofia. Per questo è raccomandato stabilire con il paziente uno schema regolare di rotazione dei siti e renderlo consapevole delle possibili implicazioni anche metaboliche della mancata rotazione. È inoltre raccomandato il non riutilizzo degli aghi.

La rotazione sistematica, l'ispezione regolare della zona di iniezione e la formazione del paziente relativamente alla lipo-ipertrofia sono le chiavi per la sua prevenzione e cura.

### Bibliografia di riferimento

Frid A, Hirsch L, Gaspar R, et al. *New injection recommendations for patients with diabetes*. Diabetes Metab 2010;36(Suppl 2):S3-18.

Partanen TM, Rissanen A. *Insulin injection practices*. Pract Diab Int 2000;17:252-4.

Registered Nurses Association of Ontario (RNAO). *Best practice guideline for the subcutaneous administration of insulin in adults with type 2 diabetes*. Toronto, ON: RNAO 2009.

*Raccomandazioni di trattamento assistenziale*. OSDI 2012-2013.

Saez-De Ibarra L, Gallego F. *Factors related to lipohypertrophy in insulin-treated diabetic patients: role of educational intervention*. Pract Diab Int 1998;15:9-11.

### Roberta Chiandetti

Presidente Nazionale OSDI  
Coordinatore Medicina Generale  
Azienda Ospedaliero-Universitaria  
Udine

### CORRISPONDENZA

ROBERTA CHIANDETTI  
chiandetti.roberta@aoud.sanita.fvg.it

## 30° Congresso Nazionale della Società Italiana di Medicina Generale

### *“La Sanità ad una svolta: la Medicina Generale alla guida del cambiamento”*

#### Gerardo Medea

Medico di Medicina Generale,  
Responsabile Area Metabolica SIMG

Si è svolto a Firenze dal 21-23 novembre il 30° Congresso Nazionale della SIMG dal titolo “La Sanità ad una svolta: la Medicina Generale alla guida del cambiamento”.

Il tema centrale delle numerose sessioni politiche e cliniche è stato il nuovo e possibile assetto organizzativo della Medicina Generale (MG) italiana alla luce della oramai imminente messa in atto del decreto Balduzzi (decreto legge 13 settembre 2012 n. 158).

In base alle nuove norme infatti i medici di famiglia saranno obbligati a lavorare in associazioni mono-professionali (Aggregazioni funzionali territoriali) e multi-professionali (Unità complesse di cure primarie).

“Il sistema salute” ha detto Ovidio Brignoli, vicepresidente Simg “oggi risente di condizionamenti mai verificatisi negli ultimi 50 anni: l’esplosione delle malattie croniche, la drastica e drammatica riduzione delle risorse e, per contro, nuovi bisogni di salute della popolazione. Il cambiamento non si è fatto attendere a livello legislativo. La SIMG è pronta a raccogliere la sfida”. Nella cerimonia di inaugurazione il Presidente Claudio Cricelli ha dunque lanciato un appello: “Integrare ospedale e territorio in modo da evitare ricoveri impropri in ospedale e far tornare il paziente a casa il più presto possibile”. In Toscana, secondo i dati della SIMG, il nuovo modello di cure primarie ha permesso di evitare il 35% dei ricoveri impropri, con notevole risparmio di risorse.

Anche quest’anno il congresso si è caratterizzato per una consistente partecipazione dei medici di medicina generale (MMG) provenienti da tutta Italia, e soprattutto per la presenza di un folto gruppo (oltre 300!) di giovani medici in formazione o in attesa della convenzione con il SSN.

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

Sempre robusto il contributo offerto al congresso dall’Area Metabolica.

Nella principale sessione dell’Area si è trattato in modo approfondito il tema delle ipoglicemie per fornire ai MMG informazioni e supporti su come superare la “paura” di questa complicanza che è una barriera importante e limitante sia per il medico sia per il paziente. Collateralmente si è discusso pure dell’uso appropriato, efficace ed efficiente dell’autocontrollo glicemico, che deve entrare anch’esso nelle “corde” e nelle capacità gestionali dei medici di famiglia. La sessione è stata chiusa da un dibattito sulla nuova nota 13 dal titolo provocatorio (“...abolirla è meglio che modificarla ... ancora?”) e gestito a tre voci (C.B. Giorda, S.E. Giustini, A. Poli) sulle criticità, i vantaggi e i suoi effetti sulla gestione del rischio cardiovascolare (RCV).

Anche quest’anno la sia pur capiente Sala Verde del Palazzo dei Congressi, si è rivelata insufficiente per far posto al desiderio di partecipazione di una rilevante quantità di MMG interessati alla sessione “Gestire il paziente tiroideo in Medicina Generale: tutto ciò che avresti voluto sapere ... e che non hai mai osato chiedere!”. I problemi tiroidei sono ai primi posti per numero di accessi negli ambulatori di MG e in molti casi (per esempio l’ipotiroidismo) essi sono totalmente a carico dei medici di famiglia. Infatti il dibattito con gli esperti invitati (S.M. Corsello, I. Paolini, E. Papini, B. Vaira) è stato particolarmente vivace anche su argomenti “fuoritema” come il problema del ridotto assorbimento della levotiroxina indotto da altri farmaci assunti dal paziente, in particolare gli inibitori della pompa protonica. La criticità potrebbe essere però risolta utilizzando formulazioni liquide della levotiroxina. A tal proposito il coor-

#### CORRISPONDENZA

GERARDO MEDEA  
medea.gerardo@simg.it

dinatore nazionale dell'area metabolica, G. Medea, ha ricordato che inizierà a breve uno studio in MG che studierà e analizzerà questo problema.

In un'altra sessione si è discusso infine di diabete e ricerca a proposito della sicurezza dei farmaci per la cura del diabete alla luce dei risultati di uno studio clinico AIFA-AMD-SIMG condotto in Sicilia. La sessione ha dato modo ai relatori di affrontare il problema sempre attuale e non ancora del tutto risolto della farmacovigilanza attiva in MG.

L'elemento unificante di tutte le attività è stato le innovative modalità fortemente interattive con le quali sono state gestite queste

sessioni di lavoro, tutte senza relazioni frontali, ma basate su dibattiti, interviste, filmati, supporti tecnologici e soprattutto su uno straordinario coinvolgimento del pubblico presente.

Come nelle precedenti edizioni, l'Area Metabolica è infine stata coinvolta in molte altre sessioni del congresso, in particolare quelle pertinenti l'Area Cardiovascolare e il Convegno finale sulla ricerca in MG.

Ora l'appuntamento è per il 2014. Si potrà fare una prima valutazione circa gli effetti che le proposte e l'impegno della SIMG avranno avuto nel disegnare il futuro delle cure primarie del nostro Paese.

## Contracezione nelle donne con diabete

Programmare e gestire una contraccezione consapevole è una scelta di coppia.

Particolare attenzione va riservata alla contraccezione delle donne con diabete per ridurre i rischi legati alla malattia.

È necessario scegliere il sistema contraccettivo conoscendo i problemi legati al diabete e scegliendo quello che meno possa creare problemi al diabete.

Molto modesti sono quelli legati allo zucchero nel sangue (**glicemia**), molta più attenzione va riposta sulla circolazione in generale e sul rischio di aver fenomeni di flebite o trombosi (infiammazione e occlusione delle vene)

Quindi non pensiamo che la **pillola** fa aumentare lo zucchero ma preoccupiamoci che per prendere la pillola anticoncezionale dobbiamo controllare bene il diabete!

Se decidiamo di prendere una **pillola** contraccettiva consultiamoci con il nostro medico di famiglia per valutare, sentito l'eventuale parere del ginecologo e/o diabetologo, la più idonea.

Non esistono, escluse le normali precauzioni valide per tutti, problemi all'uso di IUD o IUS al levonorgestrel (**spirale**).

Se scegliamo la tradizionale **pillola** scegliamo per esempio quelle che contengono **progesterone** perché più vicine al progesterone naturale presente nel nostro organismo e quindi con meno problemi sulla glicemia.

Ricordiamoci che le precauzioni per la scelta della **pillola** vanno prese soprattutto per i disturbi della circolazione che più facilmente vengono alle persone con la glicemia alta.

Questi problemi vengono più frequentemente nei primi mesi di uso della pillola quindi se prendiamo un contraccettivo che sopportiamo bene è buona norma non sospenderlo dopo qualche mese.

Consigliati con il tuo medico perché l'uso della **pillola** è condizionato dalla presenza di complicanze del diabete (e non il contrario!).

Controlla spesso con il tuo medico **glicemia, peso, pressione, circonferenza addominale, funzione dei reni** per valutare eventuali rischi.

In questi casi se per esempio soffriamo di una malattia del cuore legata al diabete è più consigliabile o la **spirale** o il **cerotto** o l'**anello contraccettivo** al progesterone perché più sicuri.

Mentre se non sono presenti complicanze si può benissimo usare una **pillola** con associazione **estroprogestinica**.

Controlla con costanza (stabiliscilo con il medico curante) non solo gli esami del sangue per il diabete ma anche quelli utili al controllo per le persone che prendono la **pillola**.

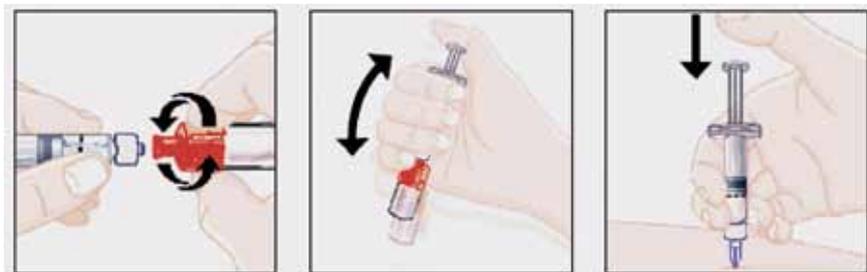
### Contracezione d'urgenza

Se avete dimenticato il contraccettivo o in caso di problemi con un metodo di contraccezione locale, come tutte le donne non diabetiche c'è la possibilità di ricorrere alla **pillola del giorno dopo** contenete **levonorgestrel** estremamente efficace se somministrata entro 72 ore ma **prima si prende più è efficace**.

Ricorda di assumere una pillola di Norlevo® da 1,5 mg o due pillole di Levonelle® da 750 mg entro 72 ore da un rapporto sessuale non protetto.

## Exenatide monodose settimanale

Con la Gazzetta Ufficiale del 30/11/2013 n. 281, anche in Italia, con oltre due anni di ritardo rispetto le altre nazioni europee, arriva nel prontuario farmaceutico nazionale, in regime di rimborsabilità e disponibile nelle farmacie italiane nelle prossime settimane, la formulazione once weekly di exenatide. Il farmaco è somministrabile con apposita siringa s.c., dopo aver iniettato il solvente già contenuto in siringa, in apposito flaconcino contenente la polvere dell'analogo di GLP-1, e dopo opportuna adeguata miscelazione, onde evitare formazione di bollicine, e quindi un'appropriate propedeutica al paziente da parte del medico, comprensiva delle prime somministrazioni s.c. (da effettuarsi sulle aree corporee solitamente utilizzate per le iniezioni di insulina, cambiando sempre il sito di iniezione) con inserimento dell'ago perpendicolarmente alla superficie cutanea a 90°.



La posologia è di 2 mg/settimana e la confezione contiene quattro siringhe pre-riempite, ognuna sigillata, corredata dei device per la miscelazione e di due aghi. Precisamente ogni astuccio contiene 4 kit monodose. 1 kit monodose contiene:

- 1 flaconcino con 2 mg di exenatide, in polvere;
- 1 siringa preriempita con 0,65 ml di solvente;
- 1 connettore del flaconcino;
- 2 aghi per iniezione (1 di riserva).

La polvere è confezionata in un flaconcino di vetro tipo I di 3 ml, chiuso con un disco di gomma clorobutile e una ghiera di alluminio con un cappuccio di plastica flip-off. Il solvente è confezionato in una siringa pre-riempita da 1,5 ml di vetro tipo I, chiusa con un cappuccio di gomma bromobutile e un pistone di gomma.

Exenatide O.W. va conservato a 2-8°C in frigorifero, ma è stabile a temperatura ambiente (20-25°C) per circa 4 settimane.

Exenatide O.W. è dunque exenatide b.i.d. (polipep-

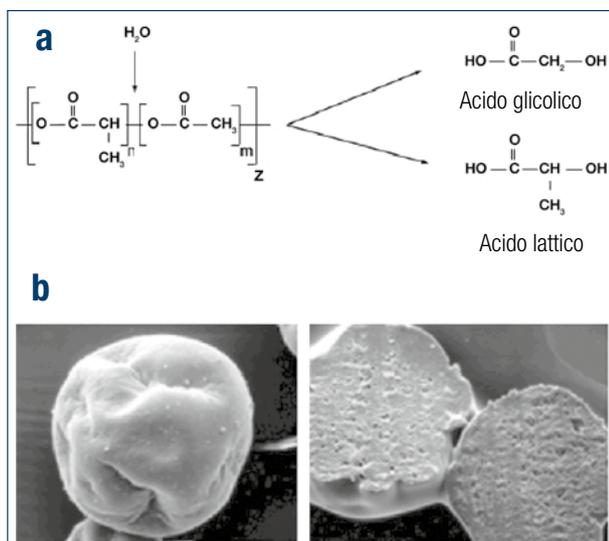


### Silvio Settembrini

Medico Dirigente S.S.N.  
di Malattie Metaboliche  
e Diabetologia  
ASL Napoli 1 Centro

#### CORRISPONDENZA

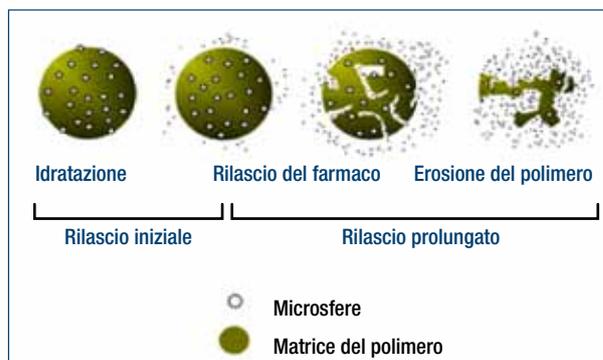
SILVIO SETTEMBRINI  
silvio.settembrini@fastwebnet.it

**Figura 1.**

(da DeYoung et al., 2011, mod.).

tide a 39 aminoacidi) incapsulato in microsfe di 0,06 mm di diametro di un particolare polimero: il poly (D,L-lactide-co-glicolide) (Fig. 1a). Dopo la sospensione meccanica e l'iniezione sottocutanea le microsfe si idratano in situ e aderiscono l'una all'altra a formare una sorta di amalgama (Fig. 1b).

Solo l'area di superficie della microsfera rilascia exenatide nelle prime ore (circa l'1%), mentre il farmaco contenuto negli interstizi profondi della microsfera viene rilasciato lentamente con un timing di concentrazione massima a 2 settimane; la quota di

**Figura 2.**

(da DeYoung et al., 2011, mod.).

**Tabella I.** Elementi caratterizzanti exenatide O.W. rispetto a exenatide b.i.d. (da Madsbad et al., 2011, mod.).

Riduzione dell'HbA <sub>1c</sub> : maggiore
Riduzione di FPG: maggiore
Riduzione di PPG: minore
Aumento dell'insulina a digiuno: maggiore
Diminuzione di glucagone a digiuno: maggiore
Perdita di peso: equivalente
Effetto sullo svuotamento gastrico: diminuito
Nausea: diminuita
Ipoglicemia associata: diminuita

**Tabella II.** Programma DURATION (da Derosa e Maffioli, et al., 2012, mod.).

STUDIO	DURATA	FARMACI COINVOLTI	RISULTATI
DURATION 1	52 settimane	Exenatide O.W. vs. exenatide b.i.d.	Exenatide O.W. è stato più efficace nel ridurre HbA <sub>1c</sub> , e FPG rispetto a exenatide b.i.d. Entrambi sono associati a una diminuzione di peso, profilo lipidico e pressione arteriosa.
DURATION 2	52 settimane	Exenatide O.W. + metformina vs. sitagliptin + metformina vs. pioglitazone + metformina	Exenatide O.W. è stato più efficace nel ridurre HbA <sub>1c</sub> e peso corporeo in confronto a pioglitazone e sitagliptin. Exenatide O.W. è stato più efficace di sitagliptin nel ridurre FPG. Sia pioglitazone sia exenatide O.W., ma non sitagliptin, hanno ridotto SBP.
DURATION 3	26 settimane	Exenatide O.W. vs. insulina glargine	Exenatide O.W. ha ottenuto una diminuzione maggiore di HbA <sub>1c</sub> e PPG rispetto all'insulina glargine, anche se l'insulina è stata associata a una diminuzione maggiore di FPG. Exenatide è stata associata a una maggior riduzione del peso corporeo.
DURATION 4	26 settimane	Exenatide O.W. vs. sitagliptin vs. pioglitazone vs. metformina	Exenatide O.W. e metformina hanno determinato una diminuzione dell'HbA <sub>1c</sub> equivalente; rispetto a pioglitazone, exenatide O.W. è stato leggermente meno efficace nel ridurre l'HbA <sub>1c</sub> , ma più efficace nella riduzione del peso corporeo.
DURATION 5	24 settimane	Exenatide O.W. vs. exenatide b.i.d.	Exenatide O.W. ha ottenuto una diminuzione significativa di HbA <sub>1c</sub> , FPG, peso corporeo e SBP in confronto a exenatide b.i.d.
DURATION 6	26 settimane	Exenatide O.W. vs. liraglutide	Exenatide O.W. ha determinato una riduzione dell'HbA <sub>1c</sub> dell'1,3% vs. -1,5 con liraglutide. Entrambi i farmaci hanno mostrato una riduzione del peso simile.

O.W.: uni-settimanale; b.i.d. *bis in die*; FPG: glicemia a digiuno; SBP: pressione arteriosa sistolica; PPG: glicemia post-prandiale; HbA<sub>1c</sub>: emoglobina glicosilata.

**Tabella III.** Riassunto degli outcome di exenatide O.W. nel programma di studio DURATION (Stolar et al., 2013, mod.).

	DURATION 4	DURATION 2	DURATION 1	DURATION 5	DURATION 6	DURATION 3
Terapia di base	D/E solo	MET	D/E solo ± MET, SFU o TZD (o combinati)			MET ± SFU
Exenatide O.W.	2 mg 1 volta/ settimana	2 mg 1 volta/ settimana	2 mg 1 volta/ settimana	2 mg 1 volta/ settimana	2 mg 1 volta/ settimana	2 mg 1 volta/ settimana
Farmaci di confronto	MET PIO SITA	SITA (100 mg QD) PIO (45 mg QD)	EBID (10 µg b.i.d.)	EBID (10 µg b.i.d.)	Liraglutide (1,8 mg QD)	GLAR (10 IU QD)*
Design	DBDD	DBDD	OL	OL	OL	OL
Durata (settimane)	26	26	30	24	26	26
Popolazione ITT (N)**	248	160	148	129	911	233
<b>HbA<sub>1c</sub> (%)</b>						
Baseline	8,5	8,6	8,3	8,5	8,5	8,3
LS mean change	-1,5	-1,5	-1,9	-1,6	-1,3	-1,5
<b>TARGET DI HbA<sub>1c</sub> (%)</b>						
<7,0%	63	59	71	58	52,3	60
≤ 6,5%	49	39	45	41	31	35
<b>FPG (mg/dL (mmol/L))</b>						
Baseline	178,2 (9,9)	165,6 (9,2)	172,8 (9,6)	172,8 (9,6)	172,8 (9,6)	178,2 (9,9)
LS mean change	-41,4 (-2,3)	32,4 (-1,8)	-41,4 (-2,3)	-34,2 (-1,9)	-32,4 (-1,8)	-37,8 (-2,1)
<b>PESO (kg)</b>						
Baseline	88	89,9	101,7	97	91	91,2
LS mean change	-2,0	-2,3	-3,7	-2,3	-2,7	-2,6
<b>SBP (mmHg)</b>						
Baseline	128,8	126,4	127,8	130,4	132	135,4
LS mean change	-1,3	-3,6	-4,7	-2,9	-2,5	-3,0

\* Rettificato al target di FPG di 4,0-5,5 mmol/L; \*\* Popolazione ITT per il gruppo di exenatide O.W.

DBDD: doppio cieco *double-dummy*; D/E: dieta e esercizio; EBID: exenatide b.i.d.; EQW: exenatide O.W.; FPG: glicemia a digiuno; SBP: pressione arteriosa sistolica; PPG: glicemia post-prandiale; HbA<sub>1c</sub>: emoglobina glicosilata; GLAR: insulina glargine; ITT: *intent to treat*; LS: *least squares*; MET: metformina; OL: *open-label*; PIO: pioglitazone; SITA: sitagliptin; SFU: sulfonilurea; TZD: tiazolidinedione; DURATION: *Diabetes Therapy Utilization Researching Changes in A1c, Weight and Other Factors Through Intervention with Exenatide Once Weekly*; QD: una volta/die; BD: due volte/die.

exenatide meno accessibile alla diffusione viene rilasciata in un più lungo periodo con un timing di concentrazione massima a circa 7 settimane.

Pertanto grazie a questa tecnologia la cinetica long-term del farmaco consente un'azione terapeutica della durata di una settimana, mentre la cinetica di exenatide b.i.d., con un'emivita di 2,4 h, consente un'azione terapeutica di circa 6 ore.

Dopo la somministrazione settimanale di exenatide 2 mg, le concentrazioni medie di exenatide superano le concentrazioni minime efficaci in 2 settimane con un aumento graduale della concentrazione plasmatica media di exenatide in 6-7 settimane raggiungendo lo *steady-state*. Il volume di distribuzione del farmaco è di 28,3 l.

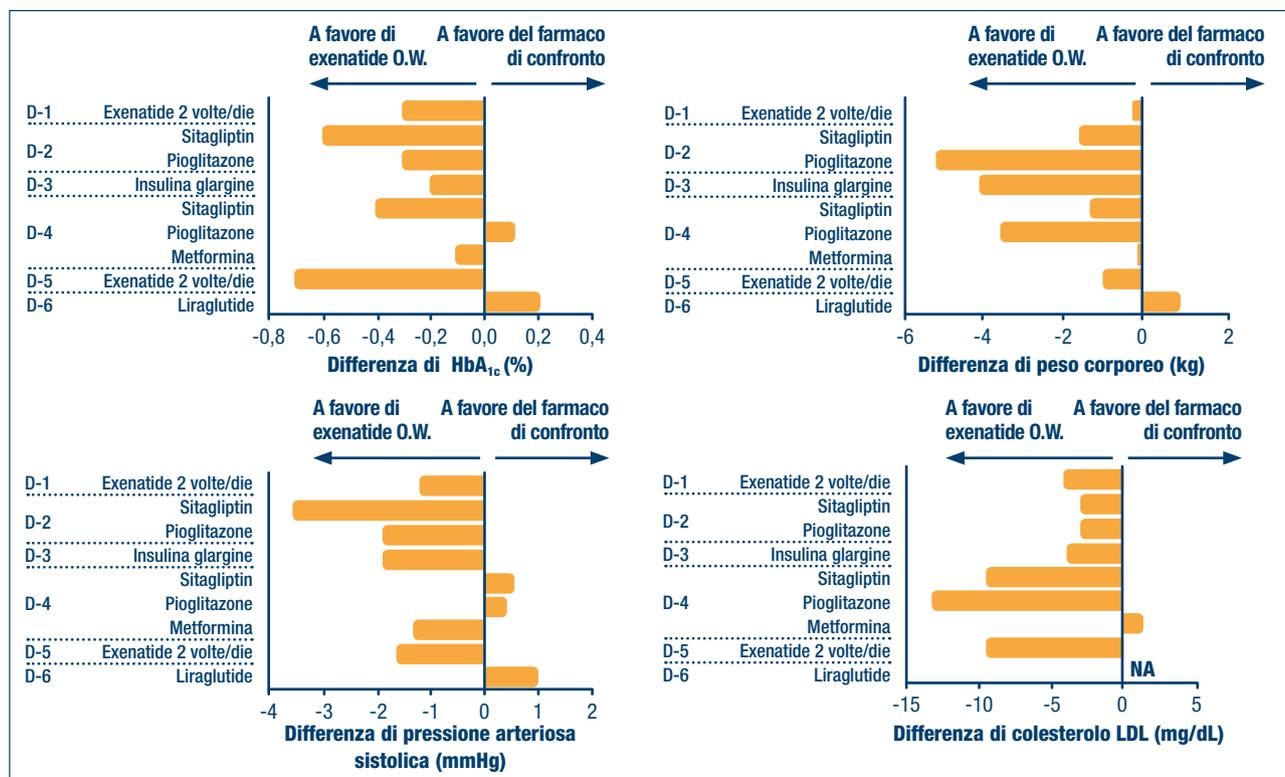
Dopo 6 anni dal febbraio 2008, epoca di introduzione in prontuario di exenatide b.i.d. (nome commerciale Byetta®, con penne siringhe pre-riempite pronte all'uso da 5 mg – dose iniziale – e 10 mg – dose di mantenimento) finalmente la formulazione uni-settimanale di exenatide potrà arricchire l'arsenale terapeutico del diabete mellito tipo 2 (DMT2).

Cosa rappresenta exenatide O.W. in termini di innovazione rispetto a exenatide b.i.d., ma soprattutto in termini di correlato farmacocinetica/farmacodinamica, al di là dell'indub-

bio miglioramento della compliance terapeutica del paziente? La poderosa letteratura sull'argomento, sia nei lavori *head to head* tra le due formulazioni, sia nell'applicazione dell'O.W. a vari schemi di terapia e *versus* altri farmaci del DMT2, consentono di definire un preciso spazio applicativo e differenziale tra il O.W. e il b.i.d., laddove il b.i.d. come GLP-1 analogo short-acting rimane preferenziale se il target da perseguire è il profilo glicemico post-prandiale, e l'O.W. come analogo long-acting più razionale nel raggiungimento di un migliore profilo glicemico a digiuno. Le indicazioni di exenatide O.W. ricalcano le indicazioni di exenatide b.i.d. e precisamente exenatide O.W. è indicata nel trattamento del DMT2 in associazione a:

- metformina;
- sulfonilurea;
- tiazolidinedione;
- metformina e sulfonilurea;
- metformina e tiazolidinedione in pazienti adulti che non hanno raggiunto un adeguato controllo glicemico con la dose massima tollerata di queste terapie orali.

Occorre attenzione nel passaggio da exenatide b.i.d a exenatide O.W. in quanto i pazienti possono manifestare degli aumen-



**Figura 3.**

Sintesi dei risultati selezionati dallo sviluppo del programma DURATION; differenza assoluta nei cambiamenti di HbA<sub>1c</sub>, peso, pressione arteriosa sistolica e colesterolo LDL tra exenatide O.W. e farmaci di confronto (da LaRue et al., 2013, mod.).

ti transitori delle glicemie che generalmente migliorano entro le prime 2 settimane dopo l'inizio della terapia.

Quando exenatide O.W. viene aggiunto alla terapia in atto con metformina e/o un tiazolidinedione, il dosaggio in corso di metformina e/o tiazolidinedione può essere mantenuto. Invece se exenatide O.W. è aggiunto alla terapia con una sulfonilurea, specie quelle a lunga emivita come la glibenclamide, una riduzione del dosaggio della sulfonilurea deve essere presa in considerazione per ridurre il rischio di ipoglicemia.

Ferma restando l'equivalenza di aspetti farmacodinamici generali tra le due formulazioni in quanto agonista del recettore del GLP-1, il differenziale tra exenatide O.W. e b.i.d. è riassumibile nella Tabella I. Exenatide O.W. deve essere somministrato una volta a settimana, lo stesso giorno di ogni settimana. Il giorno della somministrazione settimanale può essere cambiato se necessario purché la dose successiva sia somministrata almeno un giorno dopo (24 ore). Il farmaco può essere somministrato in qualsiasi momento del giorno, indipendentemente dai pasti.

## Considerazioni importanti per le popolazioni speciali

### Nei pazienti anziani

Non sono richiesti aggiustamenti del dosaggio in base all'età. Tuttavia, poiché la funzionalità renale generalmente diminuisce

con l'età, la funzione renale del paziente deve essere presa in considerazione.

### Nei pazienti con insufficienza renale

Non sono necessari aggiustamenti del dosaggio per i pazienti con insufficienza renale lieve (clearance della creatinina da 50 a 80 ml/min). L'esperienza clinica nei pazienti con insufficienza renale moderata (clearance della creatinina da 30 a 50 ml/min) è limitata.

### Nei pazienti con insufficienza epatica

Non sono richiesti aggiustamenti del dosaggio per i pazienti con insufficienza epatica.

## Letteratura di confronto tra exenatide O.W. e altri farmaci del DMT2

Un'ampia esperienza di confronti è desumibile dai vari studi "DURATION":

- *DURATION Study 1* (exenatide O.W. vs. exenatide b.i.d., non inferiorità);
- *DURATION Study 2* (exenatide O.W. vs. sitagliptin 100 mg o pioglitazone 45 mg, add on a metformina);
- *DURATION Study 3* (exenatide O.W. vs. insulina glargine in

- pazienti assunti metformina da sola o con sulfanilurea);
- *DURATION Study 4* (exenatide O.W. vs. metformina 2 g, sitagliptin 100 mg, pioglitazone 45 mg);
  - *DURATION Study 5* (exenatide O.W. vs. exenatide b.i.d., superiorità di controllo glicemico);
  - *DURATION Study 6* (exenatide O.W. vs. liraglutide).

La Tabelle II, III e Figura 3 riassumono i risultati dei vari studi: ma si può rilevare peraltro la sostanziale superiorità di exenatide O.W. verso la maggior parte dei comparatori, in termini di migliori risultati sulla HbA<sub>1c</sub>, sul peso corporeo, sul profilo lipidico e sulla pressione arteriosa.

L'assessment a 3 anni dei pazienti dello studio *DURATION 1* dimostra che il trattamento a lungo termine con exenatide O.W. determina un sostenuto e costante miglioramento del controllo glicemico e di diversi parametri cardio-metabolici (HbA<sub>1c</sub>, peso corporeo, pressione arteriosa sistolica, profilo lipidico) unitamente a una buona tollerabilità e un discreto profilo di sicurezza; pertanto la suddetta "durability", e la facilitazione alle cure derivante dalla semplice somministrazione uni-settimanale, con migliore compliance del paziente, costituiranno sicuramente un punto di forza di questo capostipite dei GLP-1 analoghi long-acting che è l'exenatide O.W.

Pertanto il profilo ideale del paziente per exenatide O.W. è quello con scarsa aderenza terapeutica a 1-2 somministrazioni s.c./die di analogo di GLP-1 short-acting, che è obeso o in sovrappeso con ipertensione arteriosa e dislipidemia, con compenso glicemico insufficiente ad altre terapie ipoglicemicizzanti orali, specie per l'iperglicemia a digiuno.

### Bibliografia di riferimento

Bergental RM, Wysham C, Macconell L et al. *Efficacy and safety of Exenatide once weekly versus sitagliptin or pioglitazone as an adjunct to metformin for treatment of type 2 diabetes (DURATION-2): a randomised trial*. Lancet 2010;376:431-9.

Blevins T, Pullman J, Malloy J et al. *(DURATION-5): Exenatide once weekly resulted in greater improvements in glycemic control compared with exenatide twice daily in patients with type 2 diabetes*. J Clin Endocrinol Metab 2011;96:1301-10.

Buse JB, Nauck M, Forst T, et al. *Exenatide once weekly versus liraglutide once daily in patients with type 2 diabetes (DURATION-6): a randomised, open-label study*. Lancet 2012;S0140-6736:61267.

Derosa G, Maffioli P. *Optimizing glycemic control: clinical utility of exenatide prolonged release injection*. Research and Reports in Endocrine Disorders 2012;2:41-51.

DeYoung MB, MacConell L, Sarin V, et al. *Encapsulation of Exenatide in poly-(D,L-lactide-co-glycolide) microspheres produced an investigational long-acting once-weekly formulation for type 2 diabetes*. Diabetes Technol Ther 2011;13:1145-54.

Diamant M, Van GL, Stranks S et al. *Once weekly exenatide compared with insulin glargine titrated to target in patients with type 2 diabetes (DURATION-3): an open-label randomised trial*. Lancet 2010;375:2234-43.

Drucker DJ, Buse JB, Taylor K et al. *Exenatide once weekly versus twice daily for the treatment of type 2 diabetes: a randomised, open-label, non-inferiority study*. Lancet 2008;372:1240-50.

Fineman M, Flanagan S, Taylor K, et al. *Pharmacokinetics and pharmacodynamics of Exenatide extended-release after single and multiple dosing*. Clin Pharmacokinet 2011;50:64-75.

LaRue S, Brunell SC, DeYoung MB, et al. *Optimizing the Clinical Use of the GLP-1 Receptor Agonist Exenatide Once Weekly*. Diabetes Spectrum 2013;26:46-52.

MacConell L, Pencsek R, Li Y, et al. *Exenatide once weekly: sustained improvement in glycemic control and cardiometabolic measures through 3 years*. Diabetes Metab Syndr Obes 2013;6:31-41.

Madsbad S, Kielgast U, Asmar M, et al. *An overview of once-weekly glucagon-like peptide-1 receptor agonists--available efficacy and safety data and perspectives for the future*. Diabetes Obes Metab 2011;13:394-407.

Pencsek R, Blickensderfer A, Li Y, et al. *Exenatide once weekly for the treatment of type 2 diabetes: effectiveness and tolerability in patient subpopulations*. Int J Clin Pract 2012;66:1021-32.

Russell-Jones D, Cuddihy RM, Hanefeld M, et al. *Efficacy and safety of Exenatide once weekly versus metformin, pioglitazone, and sitagliptin used as monotherapy in drug naive patients with type 2 diabetes (DURATION-4): a 26-week double-blind study*. Diabetes Care 2012;35:252-58.

Stolar MW, Grimm M, Chen S. *Comparison of extended release GLP-1 receptor agonist therapy versus sitagliptin in the management of type 2 diabetes*. Diabetes Metab Syndr Obes 2013;6:435-44.

# L'innovazione tecnologica migliorerà l'esperienza dei pazienti con le iniezioni: aghi più corti e sottili

## BD Medical-Diabetes Care

Via delle Azalee, 19  
20090 Buccinasco (MI)  
Tel. 02 482401  
[www.bd.com/it/diabetes/](http://www.bd.com/it/diabetes/)

## Introduzione

La consapevolezza di pazienti e operatori circa i benefici di un controllo glicemico intensivo è enormemente cresciuta dopo la pubblicazione degli studi *Diabetes Control and Complication Trial* (DCCT) e *UK Prospective Diabetes Study*. L'obiettivo della terapia insulinica è oggi il raggiungimento della normo-glicemia e contemporaneamente la riduzione delle complicanze e dei rischi associati alle iniezioni di insulina.

Questo è valido per tutti i tipi di diabete.

Uno degli effetti collaterali del mantenimento di un buon controllo è che gli episodi ipoglicemici diventano più frequenti. L'ipoglicemia è una delle preoccupazioni principali per le persone che iniettano insulina e rappresenta una sfida per i loro medici. Qualsiasi misura che aiuti a ridurre l'incidenza e/o la severità dell'ipoglicemia risponde ai bisogni sia dei pazienti sia di coloro che ne hanno cura.

La paura dell'ipoglicemia alimenta una certa ansia pre-esistente verso la terapia iniettiva. Questi sintomi di ansia sono fortemente associati a un minore autocontrollo, meno iniezioni quotidiane, povero controllo glicemico e a un significativo aumento del rischio di patologie cardiache e periferiche.

Il discomfort legato all'iniezione è anche un elemento che contribuisce ad accrescere l'ansia. Il miglioramento del comfort durante l'iniezione rappresenta un'area di recente innovazione tecnologica. Un avanzamento in questo campo è il recente ingresso sul mercato dell'ago da 4 mm.

**Tabella I.** Lunghezza dell'ago e profondità calcolata d'iniezione nei tessuti (da Gibney, 2010. mod.)<sup>1</sup>.

LUNGHEZZA	INSERIMENTO A 90°		
	ID	SC	IM
4 mm	0	1203	5
5 mm	0	1186	22
6 mm	0	1139	69
8 mm	0	1023	185
12,7 mm	0	665	543

mm: millimetri; ID: intradermica; SC: sottocutaneo; IM: intramuscolare.

## Aghi da 4 mm

La farmacocinetica dell'insulina dimostra che l'iniezione nel tessuto sottocutaneo è importante per un affidabile e prevedibile assorbimento, aiuta a mantenere livelli stabili di glucosio nel sangue minimizzando le variazioni nel controllo glicemico che possono portare a ipoglicemia. Lo spessore della pelle è mediamente di 2 mm con minime variazioni legate a età, genere, BMI o origine etnica<sup>1</sup>. Lo spessore dello strato sottocutaneo invece è altamente variabile e dipende dall'età, dal genere, dal BMI e dall'origine etnica<sup>2</sup>. Vi è inoltre variabilità nello spessore del sottocute all'interno delle zone individuali di iniezione.

Gli aghi da 4 mm passano attraverso la pelle di tutti i pazienti quando usati con un angolo di 90° rispetto alla pelle. L'ago depositerà l'insulina sotto la pelle e nel tessuto sottocutaneo



**Tabella II.** L'incidenza stimata di iniezioni SC e IM per gruppi di età (da Lo Presti, 2012, mod.)<sup>4</sup>.

ETÀ 2-6 ANNI (TOTALE N = 248)			
DEPOSITO ATTESO CON UN INSERIMENTO A 90°			
Lunghezza ago	SC	IM	Percentuale di iniezioni intramuscolari (%)
4 mm	198	50	20,2
5 mm	134	114	46,0
6 mm	83	165	66,5
8 mm	40	208	83,9
12,7 mm	7	241	97,2
ETÀ 7-13 ANNI (TOTALE N = 392)			
Lunghezza ago	SC	IM	Percentuale di iniezioni intramuscolari (%)
4 mm	374	18	4,6
5 mm	320	72	18,4
6 mm	243	149	38,0
8 mm	136	256	65,3
12,7 mm	24	368	93,9
ETÀ 14-17 ANNI (TOTALE N = 168)			
Lunghezza ago	SC	IM	Percentuale di iniezioni intramuscolari (%)
4 mm	164	4	2,4
5 mm	141	27	16,1
6 mm	110	58	34,5
8 mm	57	111	66,1
12,7 mm	6	162	96,4

con un basso rischio di iniezione IM (intramuscolare). Aghi di lunghezza superiore a 4 mm pongono un rischio crescente di iniezione IM per ogni mm in più. Maggiore è la lunghezza dell'ago, più alto è il rischio di deposito IM di insulina.

Molti studi sulla farmacocinetica dell'insulina dimostrano che il deposito accidentale nel muscolo, specialmente se in esercizio, comporta il rischio di un assorbimento accelerato e può portare a variazioni nel controllo glicemico e a un conseguente maggiore rischio di ipoglicemia. Ciò è vero sia per le vecchie insuline (umana e NPH) sia per i più moderni analoghi.

Uno studio a ultrasuoni è stato condotto in pazienti adulti per visualizzare lo spessore della pelle e del sottocute; i dati estrapolati da questo studio<sup>3</sup> rivelano la frequenza di iniezioni IM con aghi di diversa lunghezza (Tab. I). È chiaro che negli adulti, gli aghi da 4 mm assicurano una somministrazione sottocutanea affidabile del farmaco con una notevole riduzione del rischio di iniezione IM.

Uno studio simile<sup>4</sup> è stato realizzato nei bambini per visualizzare lo spessore di pelle e sottocute. Estrapolazioni simili sono state realizzate in merito alla frequenza di iniezioni IM con aghi di diversa lunghezza (Tab. II).

Sulla base del valore medio dello spessore di pelle + tessuto SC in differenti gruppi di età pediatrica, dal punto di vista medico, l'utilizzo di aghi corti appare appropriato per tutti i bambini al fine di minimizzare iniezioni IM involontarie che possono aumentare la variabilità glicemica.

Attualmente, l'ago più corto in commercio è quello da 4 mm. Questo studio ha evidenziato che il tasso di iniezioni IM può raddoppiare con l'uso di un ago da 5 mm, quando l'iniezione è fatta in condizioni simili, e triplicare con un ago da 6 mm. Uno studio simile<sup>5</sup> ha verificato, infine, che l'ago da 4 mm riduce il rischio di iniezioni intramuscolari senza aumentare il riflusso di insulina dalla superficie delle pelle.

### Bibliografia

- Gibney MA, Arce CH, Byron KJ, et al. *Skin and subcutaneous adipose layer thickness in adults with diabetes at sites used for insulin injections: implications for needle length recommendations.* Curr Med Res Opin 2010;26:1519-30.
- Frid A, Linden B. *Where do lean diabetics inject their insulin? A study using computer tomography.* Br Med J 1986; 292:1638.
- Gibney MA, Arce CH, Byron KJ, et al. *Skin and subcutaneous adipose layer thickness in adults with diabetes at sites used for insulin injections: implications for needle length recommendations.* Curr Med Res Opin 2010;26:1519-30.
- Lo Presti D, Ingegnosi C, Strauss K. *Skin and subcutaneous thickness at injecting sites in children with diabetes: ultrasound findings and injection recommendations.* Pediatric Diabetes 2012;13:525-33.
- Birkebaek N, Solvig J, Hanson B, et. al. *A 4 mm needle reduces the risk of intramuscular injections without increasing backflow to skin surface in lean diabetic children and adults.* Diabetes Care 2008;31:e65.

## Caso clinico: una strana forma di diabete

**Margherita Occhipinti,  
Piero Marchetti**

Dipartimento Medicina Clinica  
e Sperimentale, Università di Pisa

### Incertezza, apprensione e un primo punto fermo

Giovanni B. è un ragazzo di 18 anni, studente liceale, appassionato di nuoto da diversi anni. Dopo numerose gare amatoriali, si è recentemente conquistato l'opportunità di partecipare alla sua prima competizione a livello agonistico. Durante l'avvicinamento alla gara, come richiesto dalla medicina dello sport, ha eseguito esami ematochimici di controllo.

Dai risultati è emerso un valore di glicemia a digiuno pari a 131 mg/dl. Sotto consiglio del medico curante, è stato eseguito un secondo prelievo di controllo, che ha evidenziato un valore di glicemia pari a 140 mg/dl e una concentrazione di emoglobina glicata (HbA<sub>1c</sub>) di 6,6%. Per tale motivo, come richiesto anche dall'allenatore, è stata programmata una visita di controllo specialistica presso il nostro ambulatorio.

Il giorno della prima visita, Giovanni, accompagnato in ambulatorio dalla madre, si presenta in uno stato di apparente buona salute. Si sente bene, non capisce la preoccupazione della madre, ma è in apprensione perché non sa se l'opportunità di intraprendere l'attività agonistica a cui da tempo si prepara gli verrà o meno concessa. Pesa 73 kg ed è alto 181 cm, con un indice di massa corporea di 22,3 kg/m<sup>2</sup>. All'anamnesi familiare non emergono patologie degne di nota e in particolare non è presente nessun caso di diabete tra i parenti di primo e secondo grado. Gli esami ematochimici che ci porta in visione evidenziano valori di glicemia diagnostici per diabete mellito, con normalità degli altri parametri misurati. In effetti la diagnosi di diabete può essere posta in maniera relativamente semplice, tenendo in considerazione i criteri riportati nella Tabella I. Più complessa può essere, come nel caso in questione, la diagnosi del tipo di diabete.

La classificazione delle forme di diabete individua attualmente quattro categorie principali <sup>1</sup>:

- diabete mellito tipo 1;
- diabete mellito tipo 2;
- altri tipi di diabete;
- diabete gestazionale.

#### Tabella I. Criteri diagnostici per il diabete.

In assenza dei sintomi associati alla malattia (poliuria, polidipsia, calo ponderale), la diagnosi di diabete deve essere posta con il riscontro, confermato in almeno due diverse occasioni, di:

- glicemia plasmatica a digiuno  $\geq 126$  mg/dl (con dosaggio su prelievo eseguito al mattino, dopo almeno 8 ore di digiuno)

Oppure

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

Oppure

- HbA<sub>1c</sub>  $\geq 6,5\%$  ( $\geq 48$  mmol/mol) (solo con dosaggi standardizzati secondo raccomandazioni e tenendo conto dei fattori che possono interferire con il suo dosaggio)

In presenza di sintomi tipici della malattia, la diagnosi di diabete deve essere posta con il riscontro, anche in una sola occasione di:

- glicemia casuale  $\geq 200$  mg/dl (indipendentemente dall'assunzione di cibo)

#### CORRISPONDENZA

MARGHERITA OCCHIPINTI  
margheritaocchipinti@gmail.com

PIERO MARCHETTI  
piero.marchetti@med.unipi.it

Nel caso di Giovanni, le sfumate caratteristiche cliniche non consentono una classificazione immediata. Un'attenta diagnosi differenziale risulta dunque necessaria anche al fine di individuare una corretta terapia.

## Come procedere?

La prima ipotesi da valutare, considerando la giovane età del paziente, è la presenza di diabete tipo 1 individuato in fase precoce. Infatti nelle fasi iniziali di questo tipo di diabete il patrimonio beta cellulare residuo può garantire una secrezione insulinica endogena capace di evitare iperglicemie marcate. Per la diagnosi differenziale richiediamo il dosaggio del peptide C (per avere un'idea della riserva funzionale beta cellulare) e degli autoanticorpi anti-glutammicodecarbossilasi (anti-GAD) e anti-tirosinchinasi (anti-IA2) (essendo il diabete tipo 1 una patologia su base autoimmune).

Dopo circa 2 settimane Giovanni torna a controllo, stavolta da solo, portando in visione i seguenti esami ematochimici:

- glicemia a digiuno: 145 mg/dl;
- peptide C: 1,85 ng/ml;
- anticorpi anti-GAD e anti-IA2: negativi.

Scartata ragionevolmente l'ipotesi di una forma iniziale di diabete mellito tipo 1, data la negatività degli autoanticorpi misurati, vagliamo due altre possibili opzioni: diabete mellito tipo 2 e diabete monogenico.

Dalla metà degli anni '90 la prevalenza del diabete mellito tipo 2 è progressivamente aumentata anche nella popolazione giovanile<sup>2</sup>. L'esordio in età pediatrica di tale patologia si associa alla presenza di vari fattori di rischio tra cui obesità, familiarità per diabete, appartenenza a particolari gruppi etnici (asiatici, afroamericani, ispanici). Spieghiamo al nostro paziente che tale ipotesi appare nel suo caso piuttosto remota. Giovanni infatti è normopeso, di razza caucasica, non ha familiarità e non presenta segni obiettivi di insulino-resistenza né altri tipi di alterazioni metaboliche (ad esempio dislipidemie).

## Un'insolita genetica o un'insolita situazione?

Quadri di modesta iperglicemia in età giovanile sono frequentemente associati a quelle forme monogeniche di diabete dette

MODY (*Maturity Onset Diabetes of the Young*), dove la mutazione di uno dei possibili geni coinvolti viene trasmessa di generazione in generazione con ereditarietà autosomica dominante a elevata penetranza<sup>3</sup>. Sebbene nella famiglia di Giovanni non ci siano parenti di primo o secondo grado con alterazioni del metabolismo glucidico, forme di mutazioni de novo oltre che possibili sembrano avere una frequenza superiore a quanto sinora considerato<sup>4</sup>. Contattiamo dunque il centro di diabetologia pediatrica per eseguire lo screening genetico per MODY, i cui principali tipi, le relative cause e le prevalenti caratteristiche cliniche sono riportate nella Tabella II.

Pochi giorni dopo quest'ultima visita, torna a trovarci, al di fuori degli orari ambulatoriali, la mamma di Giovanni, chiedendoci di parlare privatamente. La donna, estremamente preoccupata per le condizioni del figlio, ci confida che non è certa circa la paternità di Giovanni e che il possibile padre, che ormai vive all'estero da diversi anni, presentava, in effetti, una leggera forma di diabete, che gli era stata riscontrata a circa 30 anni di età. Ricorda anche che la madre dell'uomo era anch'essa affetta da diabete (precisa anche che non faceva insulina). Accogliamo con la necessaria riservatezza la confidenza della madre e restiamo in attesa dell'analisi genetica. I risultati giungono dopo circa un mese ed evidenziano "condizione di eterozigosi con presenza della trasversione G > T al nucleotide 868 nell'esone 8 del gene GCK". Tale mutazione determina la sostituzione del glutammato in posizione 290 con codone di stop ed è la causa della forma di diabete MODY 2.

## Discussione

Il MODY 2, che rappresenta il 30% di tutte le forme note di MODY, è una forma di diabete legata a una mutazione del gene localizzato sul cromosoma 7p 15-13, che codifica per l'enzima glucocinasi (GCK). Il gene, costituito da 6 esoni, codifica per una proteina di 465 aminoacidi. È espresso essenzialmente a livello delle cellule del parenchima epatico e dalle beta-cellule, ma anche in misura minore a livello ipotalamico e da parte degli enterociti del tenue. Fisiologicamente è responsabile della fosforilazione ATP dipendente del glucosio, che rappresenta la prima tappa limitante del percorso glicolitico. Nell'ambito della beta cellula pancreatica, l'enzima fosforila il glucosio a glucosio 6 fosfato dopo il suo ingresso mediato dal trasportatore GLUT2 (e

**Tabella II.** Classificazione, genotipo e fenotipo delle forme di MODY con difetto genetico attualmente noto.

TIPO	LOCUS	GENE	FUNZIONE PROTEINA	DIFETTO PRIMITIVO	FENOTIPO CLINICO
MODY 1	20q	HNF4A (TCF1)	Fattore di trascrizione	Pancreas/altro	Iperinsulinemia neonatale, diabete
MODY 2	7p	GCK	Glucocinasi	Pancreas/fegato	Iperglicemia moderata
MODY 3	12q	HNF1A	Fattore di trascrizione	Pancreas/rene	Diabete
MODY 4	13q	IPF2	Fattore di trascrizione	Pancreas	Diabete (nell'omozigote agenesia pancreatica)
MODY 5	17q	HNF1β (TCF2)	Fattore di trascrizione	Rene/pancreas	Diabete, sindrome da cisti renale e diabete, ipoplasia pancreatica
MODY 6	2q	NEUROD1	Fattore di trascrizione	Pancreas	Diabete

anche GLUT1) e costituisce con esso il sistema che fa da sensore del glucosio per l'innescamento della secrezione insulinica al variare della glicemia. Riduzioni parziali di funzionalità dell'enzima si traducono in un ridotto afflusso glicolitico all'interno della beta cellula, con conseguente innalzamento della glicemia al valore in grado di innescare la secrezione insulinica. A livello epatico si realizza una riduzione della glicogeno-sintesi e un aumento della gluconeogenesi che contribuisce al rialzo delle glicemie dopo carico orale di glucosio. Mutazioni eterozigoti inattivanti si associano clinicamente con una modesta iperglicemia, spesso presente fin dalla nascita e raramente associata a complicanze micro- e/o macrovascolari. La maggioranza dei pazienti è in grado di mantenere un ottimo controllo glicometabolico con accorgimenti alimentari, senza che sia necessario il ricorso a terapia farmacologica<sup>5</sup>.

## Conclusione

Grazie all'analisi genetica è stato possibile formulare con certezza la diagnosi di diabete monogenico nella sua forma MODY 2. Clinicamente, la giovane età, il peso corporeo di solito nella norma, la spiccata familiarità e il modesto fenotipo clinico sono fattori che orientano nella giusta direzione diagnostica. Tuttavia,

non infrequentemente i pazienti con questa forma vengono erroneamente classificati come diabetici tipo 1 all'esordio o tipo 2. L'importanza di un corretto inquadramento nosologico è essenziale ai fini delle scelte terapeutiche e della prognosi. Giovanni ha continuato la sua attività agonistica prestando attenzione alle indicazioni dietetiche da noi fornite, non è (ancora?) un campione, ma lui è sereno e la madre è di certo meno preoccupata.

## Bibliografia

- <sup>1</sup> *Standard di cura italiani SID-AMD, 2009-2010*. Infomedica 2010.
- <sup>2</sup> Reinehr T. *Type 2 diabetes mellitus in children and adolescents*. World J Diabetes 2013;4:270-81.
- <sup>3</sup> Vaxillaire M, Froguel P. *Monogenic diabetes in the young, pharmacogenetics and relevance to multifactorial forms of type 2 diabetes*. Endocr Rev 2008;29:254-64.
- <sup>4</sup> Stanik J, Dusatkova P, Cinek O, et al. *De novo mutations of GCK, HNF1A and HNF4A may be more frequent in MODY than previously assumed*. Diabetologia 2014;57:480-4.
- <sup>5</sup> Thanabalasingham G, Pal A, Selwood MP et al. *Systematic assessment of etiology in adults with a clinical diagnosis of young-onset type 2 diabetes is a successful strategy for identifying maturity-onset diabetes of the young*. Diabetes Care 2012;35:1206-12.

## “Second step” nel trattamento del diabete mellito tipo 2: l'esperienza del saxagliptin

Lorenzo B. è un ex muratore di 70 anni ed ex fumatore (ha smesso da circa 10 anni) di circa 45-50 sigarette/die, ha sempre mantenuto per quanto possibile uno stile di vita piuttosto attivo anche dopo la pensione con lunghe passeggiate per il centro di Firenze. Purtroppo non ha mai avuto particolare cura del proprio introito alimentare, non lesinando mai sulle porzioni di cibo, predilige in particolare modo i primi, consumando anche elevati quantitativi di pane; ovviamente a fine pasto fa in modo che non manchi mai la frutta. È alto 173 cm pesa 85 kg (BMI 28,4); in anamnesi risulta che il padre è morto all'età di 79 anni per un infarto e la madre è deceduta a 80 anni per le complicanze di un ictus cerebri: entrambi i genitori erano diabetici. Memore di questo il medico curante prescrive a Lorenzo una batteria di esami ematici di controllo e questi sono i risultati più rilevanti:

- HbA<sub>1c</sub> 7,4 % (58 mmol/mol);
- creatinina 1,4 mg/dl;
- glicemia a digiuno 120 mg/dl;
- colesterolo totale 202 mg/dl;
- colesterolo LDL 140 mg/dl;
- colesterolo HDL 36;
- trigliceridemia 180 mg/dl.

Nonostante le continue pressioni del medico curante per inviarlo presso un centro diabetologico, Lorenzo rifiuta con decisione acconsentendo a eseguire qualche profilo glicemico “una volta tanto”. Vengono così evidenziati valori di glicemia al di sopra della norma in particolare post prandiali superiori a 190 mg/dl. Il curante prescrive dunque metformina 500 mg ter/die e glimepiride 2 mg una compressa al mattino.

I valori di emoglobina glicata di 5,9% (52 mmol/mol) a distanza di 3 mesi sembrano dar ragione della terapia prescritta.

Durante una delle sue passeggiate Lorenzo cade a terra riportando una frattura del femore destro.

Il paziente viene quindi condotto presso un Pronto Soccorso Ortopedico e nel giro di poche ore viene sottoposto ad intervento con successo.

Durante tutta la degenza il paziente mantiene un discreto controllo glicemico con la somministrazione di insulina rapida ai pasti. Al momento della dimissione si pone il problema della terapia domiciliare così viene richiesta la consulenza dello specialista diabetologo. Questi si accorge di un particolare nel referto del pronto soccorso: al momento dell'intervento dell'ambulanza il medico del 118 aveva somministrato 500 cc di soluzione glucosata poiché ad uno stick effettuato al momento della caduta risultava una glicemia di 39 mg/dl.

Gli esami effettuati durante la degenza mostravano valori di creatinina costantemente al di sopra della norma (tra 1,6 mg/dl all'ingresso fino a 1,4 mg/dl alla dimissione).

### Domanda

Qual è la terapia domiciliare è più adeguata per il paziente?

### Risposta

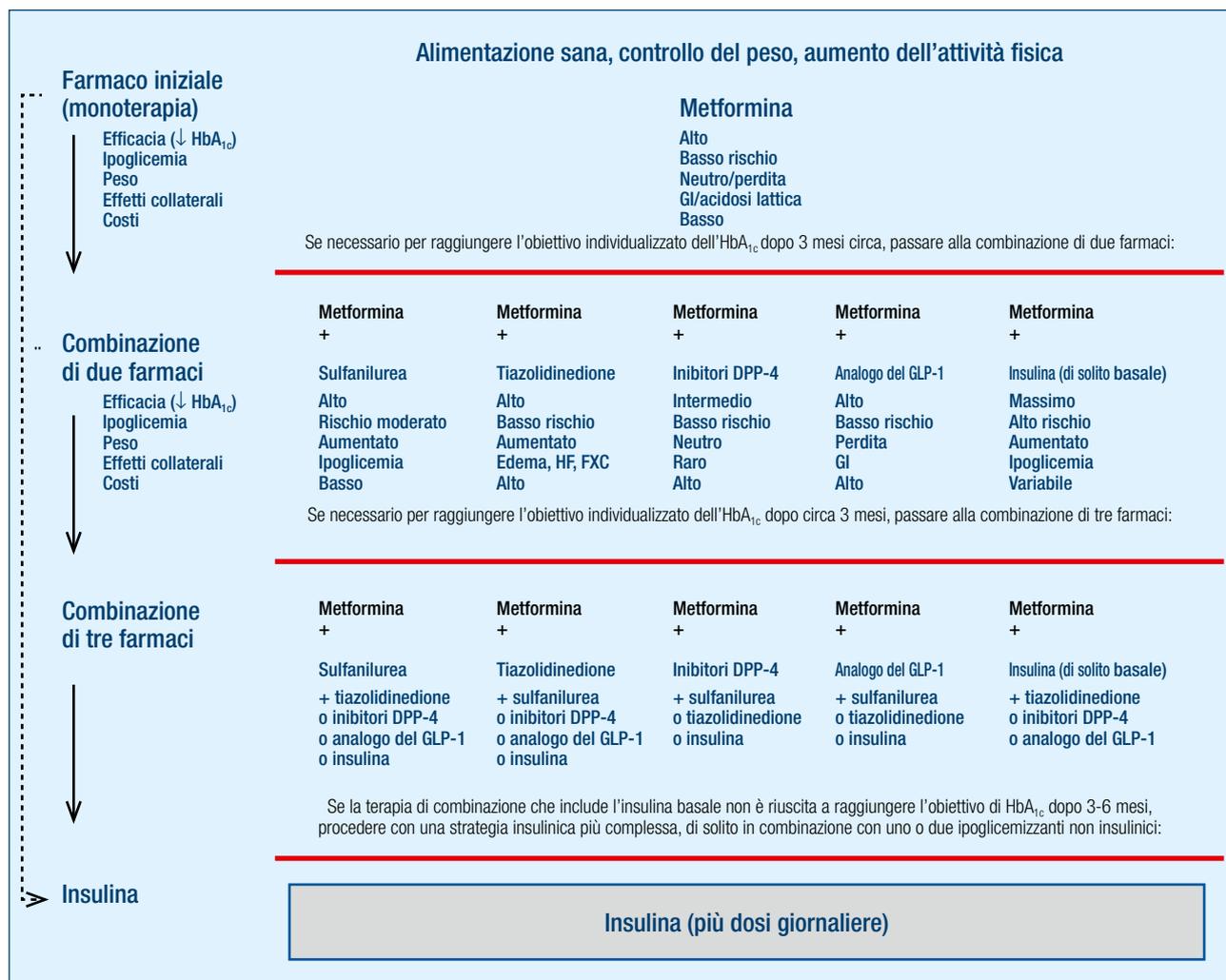
In considerazione dell'insufficienza renale lieve (GFR Value: 53 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>) il consulente ha deciso di non incrementare ulteriormente il dosaggio di metformina; sospesa dunque

**Giulio Ippolito**

Agenzia Diabetologia, A.U.O. Careggi

**CORRISPONDENZA**

GIULIO IPPOLITO  
giulio.ippolito@gmail.com



**Figura 1.** Terapia ipoglicemizzante nel diabete tipo 2: raccomandazioni generali (da Inzucchi et al., 2012, mod.)<sup>6</sup>.

l'assunzione di glimepiride, alla luce della caduta verosimilmente correlata ad ipoglicemia, è stata dunque introdotto in terapia l'uso di saxagliptin 5 mg 1 volta al giorno.

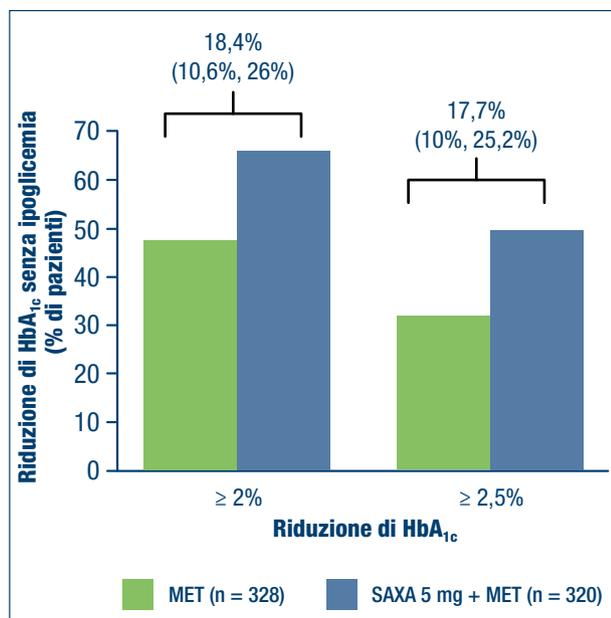
Dopo circa 6 mesi di trattamento il paziente è giunto all'attenzione del Centro Diabetologico di riferimento con un valore di HbA<sub>1c</sub> di 6,5% (48 mmol/mol). I valori di creatinina si attestano all'ultimo controllo a 1,3 mg/dl; esegue regolarmente controlli glicemici domiciliari dai quali non risultano valori al di sotto della norma.

## Evidenze cliniche e linee guida

Per diverso tempo l'ipoglicemia ha rappresentato un problema secondario nel trattamento del diabete mellito tipo 2. Nello studio ACCORD gli episodi di ipoglicemia maggiori e minori si verificavano più frequentemente nei pazienti del braccio con trattamento intensivo. Mentre rimane ancora non del tutto chiarito l'aumento della mortalità nel braccio di trattamento intensivo, risulta abbastanza chiaro che l'ipoglicemia può dimostrarsi pericolosa nei pazienti anziani. Consolidata la nozione che il paziente anziano ha

minore consapevolezza del corteo sintomatologico dell'iperglicemia<sup>1</sup>, questa può causare debolezza (e quindi aumentare il rischio di cadute<sup>2</sup>), aritmie, stati di confusione mentale e maggiore suscettibilità alle infezioni come le polmoniti *ab ingestis* durante il sonno: non trascurabile quindi il dato che evidenzia che negli Stati Uniti il 40% dei diabetici tipo 2 sia *over 60*. Tra l'altro l'ipoglicemia è una causa sottostimata di mortalità per cui non se ne conosce la reale portata; l'ipoglicemia severa è un'evenienza comune nei pazienti con diabete mellito tipo 2, in particolar modo in quelli con valori di glicemia prossimi alla normalità e in quelli con scarso controllo glicometabolico<sup>3</sup>. Le sulfaniluree, usate come seconda scelta nel trattamento con ipoglicemizzanti orali, hanno, sì, una maggior efficacia nella riduzione dei livelli di emoglobina glicata, ma espongono il paziente a un più alto rischio di ipoglicemie e di incremento ponderale rispetto ai DPPi che, di contro, garantiscono oltre a una migliore compliance per l'assenza o rara presenza di effetti collaterali, un basso rischio di ipoglicemia senza effetti sul peso corporeo (Fig. 1).

Nel diabete mellito di tipo 2 in pazienti con età superiore ai 65



**Figura 2.**

Riduzione dell'emoglobina glicata in pazienti trattati in monoterapia con metformina (MET) vs. associazione metformina e saxagliptin (SAXA) (da Karyekar et al., 2013, mod.)<sup>7</sup>.

anni la maggior parte dei quali assumono una polifarmaco terapia il saxagliptin si è dimostrato superiore al placebo sia nel trattamento di pazienti naïve (ossia che non hanno mai assunto terapia specifica) sia in pazienti che già assumevano terapia con ipoglicemizzanti. Il saxagliptin inizialmente usato in combinazione con la metformina è superiore alla sola monoterapia con metformina nei pazienti anziani "naïve" (Fig. 2). Il miglioramento

del controllo glicemico è stato più evidente nei pazienti anziani rispetto ai pazienti giovani. Uno studio recente ha dimostrato la non inferiorità del saxagliptin rispetto al glipizide in associazione con metformina, ma ha dimostrato una minore incidenza di ipoglicemie<sup>4</sup>. In considerazione del profilo di tollerabilità e il basso rischio di ipoglicemie il saxagliptin può essere preso in considerazione per il miglioramento del controllo glicometabolico nei pazienti anziani con diabete mellito tipo 2<sup>5</sup>.

### Bibliografia

- Meneilly GS, Cheung E, Tuokko H. *Altered responses to hypoglycemia of healthy elderly people.* J Clin Endocrinol Metab 1994;78:1341-8.
- Berlie HD, Garwood CL. *Diabetes medications related to an increased risk of falls and fall-related morbidity in the elderly.* Ann Pharmacother 2010;44:712-7.
- Lipska KJ, Warton EM, et al. *HbA<sub>1c</sub> and risk of severe hypoglycemia in type 2 diabetes: the Diabetes and Aging Study.* Diabetes Care 2013;36:3535-42.
- Göke B, Gallwitz B, Eriksson JG, et al. *Saxagliptin vs. glipizide as add-on therapy in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on metformin alone: long-term (52-week) extension of a 52-week randomised controlled trial.* Int J Clin Pract 2013;67:307-16.
- Karyekar CS, Ravichandran S, Allen E, et al. *Tolerability and efficacy of glycemetic control with saxagliptin in older patients (aged ≥ 65 years) with inadequately controlled type 2 diabetes mellitus.* Clin Interv Aging 2013;8:419-30.
- Da Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, et al. *Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach.* Diabetes Care 2012;35:1364-79.
- da Karyekar CS, Frederich R, Ravichandran S. *Clinically relevant reductions in HbA<sub>1c</sub> without hypoglycaemia: results across four studies of saxagliptin.* Int J Clin Pract 2013;67:759-67.

## Nuove frontiere terapeutiche degli agonisti recettoriali del GLP-1

**Antonio Ceriello**

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

L'alta prevalenza di comorbidità associata al diabete mellito tipo 2 (DMT2) riveste un significativo onere per il sistema sanitario. In questo contesto, i medici devono prendere in considerazione un insieme complesso di variabili quando si parla di opzioni di trattamento per i pazienti con DMT2. Nell'epoca attuale della ricerca medica, la clinica e le caratteristiche farmacologiche dei farmaci antidiabetici sono valutati in modo più approfondito rispetto a solo pochi decenni fa e, di conseguenza, la nostra comprensione di questi medicinali si estende ora ben oltre il loro ruolo nel controllo della glicemia. Mentre gli effetti di un farmaco su fattori quali peso, rischio cardiovascolare (CV) e aderenza al farmaco una volta erano considerati secondari rispetto all'efficacia del farmaco nel ridurre il glucosio nel sangue, ora tali fattori sono ampiamente considerati nella scelta del farmaco da usare. A questo proposito, la terapia con farmaci della famiglia delle incretine, in particolare con gli agonisti del recettore per il GLP-1 (GLP-1RAs), ha dimostrato una serie favorevole di caratteristiche cliniche che ben si adattano a questo tipo di approccio olistico alla gestione del DMT2. Infatti, la terapia con questi farmaci è in grado di impattare significativamente non solo sul controllo glicemico, ma anche su tutta una serie di altri parametri, offrendo un chiaro valore aggiunto.

### Peso

La presenza di diabete e obesità (singolarmente e in combinazione) eleva il rischio di numerose complicanze e comorbidità, tra cui malattie CV, ipertensione, e ictus. Le malattie CV da sole sono responsabili del 65% dei decessi nei pazienti con DMT2. Pertanto, giacché la maggior parte delle persone con DMT2 sono obese, la riduzione del peso è una strategia chiave per ridurre morbilità e mortalità.

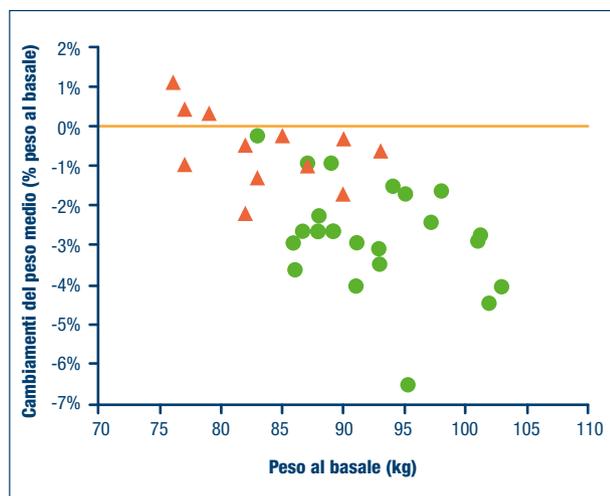
Clinicamente significativa è la perdita di peso che si ottiene con i GLP-1RAs (Fig. 1). Negli studi clinici, la perdita di peso con exenatide e liraglutide generalmente variava dal 2 al 4% dell'iniziale massa corporea. Considerando i benefici importanti della perdita di peso, e, viceversa l'aumento dei rischi per la salute associato a un ulteriore aumento di peso, questa caratteristica della terapia con i GLP-1RAs merita una considerazione importante, particolarmente per i pazienti a rischio di malattia CV. Questo aspetto differenzia i GLP-1RAs da altre classi di terapia; per esempio, l'uso di insulina, sulfoniluree, e tiazolidinedioni è associato con aumento di peso. Anche se non è stato dimostrato che l'incremento di peso associato con qualsiasi ipoglicemizzante porta a un aumento significativo del rischio di malattie CV/eventi, nondimeno rimane un obiettivo fondamentale della terapia per i pazienti con DMT2 raggiungere un certo grado di perdita di peso o per lo meno di prevenire l'ulteriore aumento di peso.

### Pressione arteriosa

Gli effetti della terapia con i GLP-1RAs su altri fattori di rischio CV e sugli eventi CV sono oggetto di ricerche in corso, ma l'evidenza a oggi ha dimostrato un effetto favorevole su molte variabili. Ad esempio, in una meta-analisi comprendente sei trial con più di 2.000 pazienti trattati con exenatide, la media di riduzione della pressione arteriosa era di 2,8 mmHg. Una più recente meta-analisi condotta da Vilsbøll et al. ha dimostrato che con exenatide e liraglutide la riduzione della pressione arteriosa può arrivare anche a 6 mmHg. Risultati analoghi o

#### CORRISPONDENZA

ANTONIO CERIELLO  
antonio.ceriello@hotmail.it



**Figura 1.** Cambiamenti del peso durante terapia incretinica in funzione del peso basale. I dati si riferiscono agli studi con gli inibitori del DPP-IV (triangoli) e con i GLP-1Ras (cerchi).

migliori si possono prevedere con exenatide una volta a settimana, considerando che in uno studio comparativo l'exenatide settimanale riduceva la pressione arteriosa di 2,9 mmHg, mentre la formulazione due volte al giorno la riduceva di 1,2 mmHg.

## Lipidi

Uno studio ha riportato un miglioramento significativo del colesterolo totale e delle HDL-C con exenatide, che è coerente con una precedente segnalazione che ha dimostrato significativi miglioramenti dei trigliceridi, del colesterolo totale, delle HDL-C, e delle LDL-C con questo agente. È stato anche dimostrato un miglioramento del pattern lipidico postprandiale con exenatide.

## Nuove prospettive

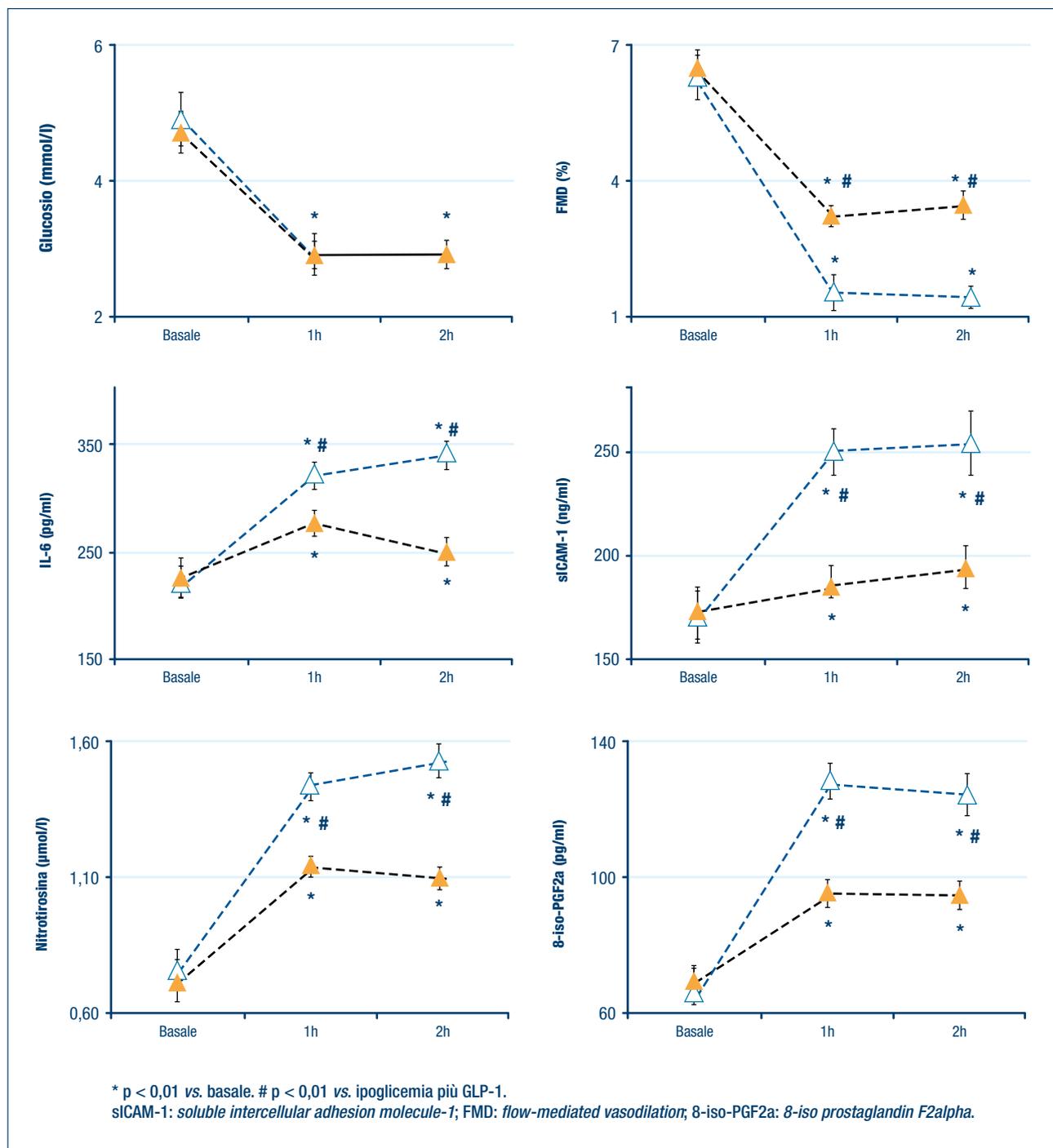
Le azioni metaboliche dei GLP-1RAs sono il risultato di una maggiore secrezione di insulina glucosio-stimolata, dell'inibizione del rilascio di glucagone, del ritardato svuotamento gastrico e di una maggiore sazietà. Per ottimizzare la scelta del trattamento con GLP-1RAs, è necessaria una comprensione dettagliata degli effetti dei GLP-1RAs sulla omeostasi del glucosio nei soggetti con DMT2. Sebbene i vari GLP-1RAs condividano gli stessi meccanismi di base di azione, le differenze di farmacocinetica/farmacodinamica si traducono in effetti differenziali sui parametri della glicemia. Liraglutide una volta al giorno ed exenatide settimanale dimostrano una maggiore riduzione della glicemia a digiuno, ma un impatto minore sulla glicemia postprandiale rispetto a exenatide due volte al giorno e lixisenatide. I GLP-1RAs short acting hanno un effetto sulla glicemia post-prandiale, mediata ritardando lo svuotamento gastrico, che non è soggetto alle tachifilassi che si verifica a causa degli elevati plasmatici di GLP-1 che si ottengono con il trattamento con GLP-1RAs a lunga durata d'a-

zione. L'exenatide, inoltre, ha dimostrato di ridurre l'iperglicemia postprandiale in adolescenti con diabete tipo 1, ma è stato anche in grado di aumentare la sensibilità all'insulina al di là degli effetti attesi a causa della riduzione del peso.

Un certo numero di casi clinici mostra un'associazione della terapia con GLP-1RAs con lo sviluppo di danno renale acuto. Sulla base delle attuali evidenze, exenatide è eliminato con meccanismi renali e non deve essere somministrato in pazienti con grave insufficienza renale o malattia renale allo stadio terminale. Liraglutide non viene eliminato con meccanismi renali o epatici, ma dovrebbe essere usato con cautela in quanto ci sono solo dati limitati nei pazienti con insufficienza renale o epatica. Esistono però prove, fornite da studi su animali, che i GLP-1RAs esercitano un ruolo protettivo nella nefropatia diabetica, con meccanismi che sembrano essere indipendenti dal loro effetto ipoglicemizzante. Inoltre, vi è la prova che i GLP-1RAs influenzano l'equilibrio idrico ed elettrolitico. Questi effetti possono rappresentare nuovi modi per migliorare o addirittura prevenire la nefropatia diabetica.

Evidenze sperimentali suggeriscono che exenatide ha notevoli effetti protettivi CV in varie condizioni. In uno studio recente è stato esaminato se l'uso di routine di exenatide al momento dell'intervento coronarico percutaneo primario sarebbe stato in grado di ridurre la dimensione infartuale nei pazienti infarto miocardico. Cinquantotto pazienti con infarto miocardico trattati con trombolisi sono stati arruolati nello studio e assegnati in modo casuale a ricevere o exenatide o placebo per via sottocutanea. La dimensione dell'infarto è stata valutata misurando il rilascio di creatina chinasi-MB e troponina I durante 72 ore ed eseguendo una risonanza magnetica cardiaca a 1 mese dopo l'infarto. Un'ecocardiografia è stata effettuata al basale e a tre giorni e 6 mesi dopo l'intervento coronarico percutaneo primario. I rilasci di creatina chinasi-MB e troponina I sono stati significativamente ridotti nel gruppo exenatide. Alla risonanza magnetica cardiaca è risultato che la massa assoluta di "hyperenhancement" ritardato era significativamente ridotto nel gruppo exenatide rispetto al gruppo di controllo ( $12,8 \pm 11,7$  vs.  $26,4 \pm 11,6$  g,  $p < 0,01$ ). A 6 mesi, il gruppo exenatide ha mostrato un valore significativamente più basso di E/E' con i parametri di deformazione migliorati. Non sono stati rilevati effetti negativi significativi della somministrazione di exenatide. In conclusione questo studio dimostra che nei pazienti con infarto miocardico, l'uso di exenatide in aggiunta all'intervento coronarico percutaneo primario è associato con la riduzione di dimensioni dell'infarto e il miglioramento della funzione ventricolare sinistra subclinica.

Questi dati sono la dimostrazione clinica degli effetti dimostrati da studi sperimentali che dimostrano come il GLP-1 e i GLP-1RAs abbiano la capacità di indurre nelle cellule un incremento delle loro difese antiossidanti, che si traduce nel miglioramento della funzione endoteliale e in una riduzione dell'infiammazione. Di notevole interesse è il dato che il GLP-1 protegga i pazienti dagli effetti sulla funzione endoteliale indotti sia dall'iperglicemia sia dall'ipoglicemia acuta, effetti mediati dalla generazione di uno stress ossidativo.



**Figura 2.**

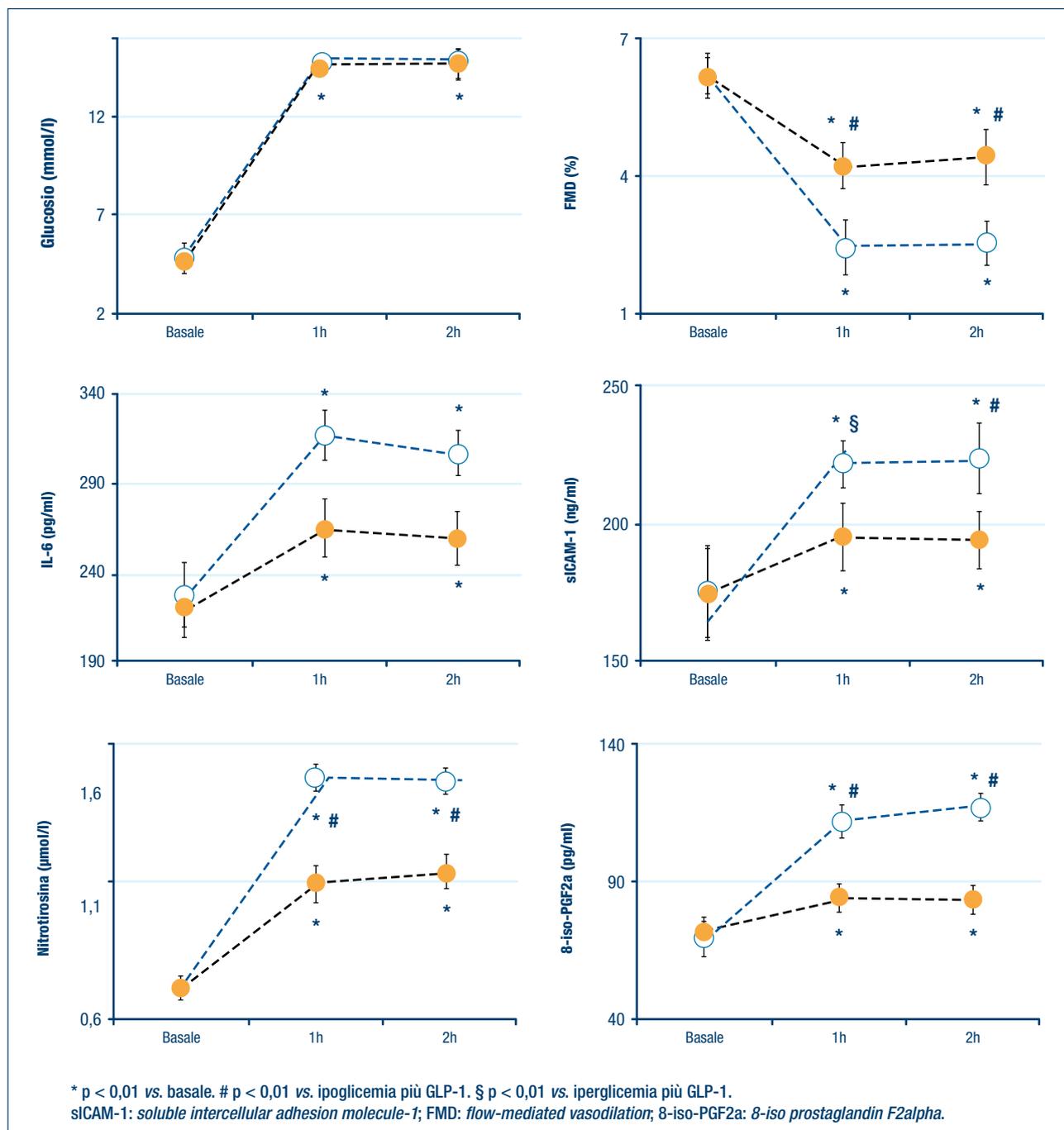
Glicemia, FMD, sICAM-1, nitrotirosina, IL-6 e 8-iso-PGF2a nel diabete mellito tipo 1 durante prove di ipoglicemia. Il triangolo bianco indica ipoglicemia e il triangolo giallo indica ipoglicemia più GLP-1 (da Ceriello et al., 2013, mod.).

## Aderenza alla terapia

L'interruzione delle terapie prescritte rimane un ostacolo importante nel raggiungere gli obiettivi del trattamento in pazienti con DMT2. L'intolleranza è il fattore più comune che porta alla sospensione dei farmaci, anche se altri fattori come la storia naturale della malattia, la complessità dei regimi giornalieri, i costi

out-of-pocket e il declino dell'efficacia possono anche svolgere un ruolo.

Per esempio, un'indagine condotta su 2074 pazienti con DMT2 ha evidenziato che a 2 settimane dall'inizio di una qualunque terapia, il 57% dei partecipanti ha riportato sintomi di ipoglicemia, il 28% ha riferito stitichezza o diarrea, e il 26% mal di testa, ritenzione idrica o aumento di peso. Il dato rilevante di questo studio è



**Figura 3.**

Glucemia, FMD, sICAM-1, nitrotirosina, IL-6 e 8-iso-PGF2a nel diabete mellito tipo 1 durante prove di ipoglicemia. Il cerchio bianco indica ipoglicemia e il cerchio giallo indica ipoglicemia più GLP-1 (da Ceriello et al., 2013, mod.).

che l'insorgere d'intolleranza era accompagnato da un aumento del 28% di non aderenza alla terapia.

L'ipoglicemia è una delle cause più comuni che porta all'interruzione dei farmaci. È importante sottolineare che l'avverarsi di anche un solo evento ipoglicemico è stato associato con l'interruzione della terapia. I GLP-1RAs inducono la secrezione di insulina solo in presenza di elevati livelli di glucosio nel sangue; questi agenti quindi hanno un rischio basso di produrre ipoglicemia.

Dati i bassi tassi di ipoglicemia associati a terapie a base di GLP-1 RAs, questi agenti possono servire a migliorare l'aderenza in pazienti con problemi di intollerabilità relativi all'ipoglicemia. Uno studio recente ha mostrato in pazienti (n = 3.262) trattati con exenatide tassi di aderenza migliori rispetto ai pazienti che assumono insulina glargine (n = 3.038). Il 32% dei pazienti trattati con exenatide e il 42% trattati con glargine sono stati classificati come non aderenti.

Per la classe degli incretino-mimetici, i più comuni problemi di tollerabilità derivano da effetti collaterali a carico del sistema gastrointestinale (ad esempio, nausea, dolore addominale e vomito). Questi possono verificarsi in circa il 30% dei pazienti, anche se l'incidenza di sintomi gastrointestinali generalmente diminuisce entro il primo mese di terapia. Recenti studi descrivono maggiore aderenza alla terapia con la formulazione exenatide mensile rispetto alla formulazione giornaliera, probabilmente per i minori effetti collaterali indotti da questa formulazione, ma grazie anche al programma di dosaggio più semplice.

## Conclusioni

Il diabete è una malattia multifattoriale con un'alta prevalenza di comorbidità, quali ipertensione, dislipidemia e obesità. La gestione inadeguata di questi tre fattori di rischio può portare a un danneggiamento di molti organi, in particolare del sistema CV. Pertanto, ciascuno di questi fattori di rischio deve essere controllato al più presto dopo la diagnosi e il loro controllo deve essere mantenuto per tutto il corso della malattia. Negli ultimi anni è diventato evidente che le caratteristiche farmacologiche richieste ai farmaci ipoglicemizzanti sono più complesse e non limitate alla sola capacità ipoglicemizzante. Non solo si richiede un profilo di sicurezza per quanto riguarda il rischio CV, ma anche la possibilità di poter influenzare direttamente le complicanze CV dei pazienti diabetici, al di là del semplice effetto ipoglicemizzante. L'uso dei GLP-1 RAs, oltre all'ottimo effetto ipoglicemizzante, include benefici quali la perdita di peso, la riduzione della pressione arteriosa, il miglioramento del profilo lipidico e la riduzione dello stato sub-infiammatorio, proprietà che nel loro complesso riducono efficacemente il rischio CV del paziente diabetico.

Gli effetti collaterali di questi composti per alcuni pazienti sono intollerabili e li porta a sospendere la terapia. È comunque verosimile che l'avvento di formulazioni long acting, riducendo significativamente questi effetti collaterali, porti un numero sempre

maggiore di pazienti a mantenere una più stretta aderenza alla terapia, che nel caso dei GLP-1RAs sembra molto promettente.

## Bibliografia di riferimento

- Benford M, Milligan G, Pike J, et al. *Fixed-dose combination antidiabetic therapy: real-world factors associated with prescribing choices and relationship with patient satisfaction and compliance*. *Adv Ther* 2012;29:26-40.
- Bron M, Marynchenko M, Yang H, et al. *Hypoglycemia, treatment discontinuation, and costs in patients with type 2 diabetes mellitus on oral antidiabetic drugs*. *Postgrad Med* 2012;124:124-32.
- Ceriello A, Esposito K, Testa R, et al. *The possible protective role of glucagon-like peptide 1 on endothelium during the meal and evidence for an "endothelial resistance" to glucagon-like peptide 1 in diabetes*. *Diabetes Care* 2011;34:697-702.
- Ceriello A, Novials A, Ortega E, et al. *Glucagon-like peptide 1 reduces endothelial dysfunction, inflammation, and oxidative stress induced by both hyperglycemia and hypoglycemia in type 1 diabetes*. *Diabetes Care* 2013;36:1-5.
- Diamant M, Van Gaal L, Stranks S, et al. *Once weekly exenatide compared with insulin glargine titrated to target in patients with type 2 diabetes (DURATION-3): an open-label randomised trial*. *Lancet* 2010;375:223-43.
- Filippatos TD, Elisaf MS. *Effects of glucagon-like peptide-1 receptor agonists on renal function*. *World J Diabetes* 2013;4:190-201.
- Petrie JR. *The cardiovascular safety of incretin-based therapies: a review of the evidence*. *Cardiovasc Diabetol* 2013;12:130.
- Ridge T, Moretto T, Macconell L, et al. *Comparison of safety and tolerability with continuous (exenatide once weekly) or intermittent (exenatide twice daily) GLP-1 receptor agonism in patients with type 2 diabetes*. *Diabetes Obes Metab* 2012 Jun 26. doi: 10.1111/j.1463-1326.2012.01639.x. [Epub ahead of print]
- Vilsbøll T, Christensen M, Junker AE, et al. *Effects of glucagon-like peptide-1 receptor agonists on weight loss: systematic review and meta-analyses of randomised controlled trials*. *BMJ* 2012;344:d7771.
- Wysham C, Grimm M, Chen S. *Once weekly exenatide: efficacy, tolerability and place in therapy*. *Diabetes Obes Metab* 2013;15:871-81.

## Diabete e ipoglicemia: impatto, complicanze e *action plan*

*"If it was not for the barrier of hypoglycaemia, people with diabetes mellitus could have normal HbA<sub>1c</sub> values throughout a lifetime of diabetes"*

("Se non fosse per la barriera dell'ipoglicemia, le persone con diabete potrebbero avere normali livelli di HbA<sub>1c</sub> per tutta la durata della loro malattia").

In un'era in cui le terapie per il diabete mellito divengono sempre più efficaci e diversificate, non potrebbe essere più appropriata questa affermazione del professor Philip Cryer, enunciata durante la celebre Claude Bernard lecture 2001<sup>1</sup>.

È noto dal DCCT (*Diabetes Complication Control Trial*) che l'abbassamento dell'HbA<sub>1c</sub> mediante trattamento insulinico intensivo determina una riduzione del rischio di sviluppare complicanze microangiopatiche (ad esempio retinopatia), ma conduce a un'esponenziale incremento dell'incidenza di ipoglicemie severe. Approssimandosi a valori normali di HbA<sub>1c</sub> (< 6,5%), l'incidenza di ipoglicemie severe in pazienti affetti da diabete mellito tipo 1 (DMT1) può raggiungere anche i 100 casi per 100 pazienti/anno, indicando quindi che praticamente tutti i pazienti sono statisticamente destinati a un episodio di ipoglicemia severa nell'arco di un anno di trattamento intensivo<sup>2</sup>.

Se l'incidenza di ipoglicemia severa nel DMT1 può raggiungere valori > 1,0/paziente/anno, il tasso di ipoglicemie totali è molto più elevato (circa 30-40 volte). Inoltre, l'incidenza di ipoglicemie nel DMT1 è verosimilmente sottostimata dall'automonitoraggio glicemico domiciliare, mentre il monitoraggio glicemico continuo mostra che valori glicemici < 50 mg/dL sono molto più frequenti e asintomatici e possono avere cadenza quotidiana. Nel diabete mellito tipo 2 (DMT2), l'incidenza globale di ipoglicemie è stimata intorno a 15-20 episodi per paziente/anno, mentre il tasso di episodi severi ammonta a 0,4/paziente/anno<sup>3</sup>.

Nel DMT2, lo studio UKPDS (*United Kingdom Prospective Diabetes Study*) aveva indicato che il trattamento intensivo determinava un grave aumento degli episodi ipoglicemici, in relazione allo schema di trattamento ipoglicemizante, tale per cui circa l'11% dei pazienti in terapia insulinica avevano presentato un episodio di ipoglicemia grave nell'arco dei 6 anni di durata dello studio<sup>4</sup>. Nei più recenti megatrials, il trattamento intensivo con target di HbA<sub>1c</sub> < 7,0% o < 6,5% si associava a un aumento del tasso di ipoglicemie severe dall'86% (*Action in Diabetes and Vascular disease: preterAx and diamicroN-mr Controlled Evaluation*, ADVANCE) al 300% (*Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes*, ACCORD) e 400% (*Veterans Affairs Diabetes Trial*, VADT) rispetto al trattamento di controllo<sup>5</sup>. Questi numeri forniscono un'indicazione della dimensione del problema, che rappresenta una grave barriera al raggiungimento del buon controllo glicemico e pertanto alla possibilità di prevenire a lungo termine le complicanze sia nel DMT1, sia nel DMT2.

I classici fattori di rischio per lo sviluppo di ipoglicemia iatrogena in pazienti diabetici sono elencati nella Tabella I. Per quanto riguarda l'associazione con i regimi terapeutici, si noti che sia la terapia insulinica multiniettiva, sia la terapia con secretagoghi di vecchia generazione rappresentano fattori di rischio di eguale importanza. Infatti, in una casistica di pazienti affetti da DMT2 e ricoverati per ipoglicemia grave, si rilevava che il 50% delle ipoglicemie era attribuibile a terapia insulinica e il 50% a terapia ipoglicemizante orale, nella maggior parte dei casi glibenclamide<sup>6</sup>. Tali dati mettono in risalto l'impatto delle ipoglicemie da terapia orale nel paziente diabetico tipo 2, dato aggravato dall'osservazione che le ipoglicemie da sulfoniluree sono tipicamente più prolungate rispetto a quelle da insulina (in media 8 ore *versus* 4 ore) e

**Gian Paolo Fadini**

U.O.C di Malattie del Metabolismo,  
Dipartimento di Medicina,  
Università di Padova

**CORRISPONDENZA**

GIAN PAOLO FADINI  
gianpaolo.fadini@unipd.it

**Tabella I.** Fattori di rischio per lo sviluppo di ipoglicemia iatrogena nel diabete mellito.

• Bassa HbA <sub>1c</sub>
• Terapia insulinica multiniettiva
• Età avanzata
• Diabete di lunga durata
• Uso di secretagoghi di vecchia generazione e glibenclamide
• Neuropatia autonoma
• <i>Hypoglycemia unawareness</i> e <i>hypoglycemia-associated autonomic failure</i> (HAAF)
• Scarsa educazione terapeutica
• Terapia con beta-bloccanti non selettivi (ad esempio, propranololo)
• Insufficienza renale anche lieve
• Polifarmacoterapia e comorbidità multipla

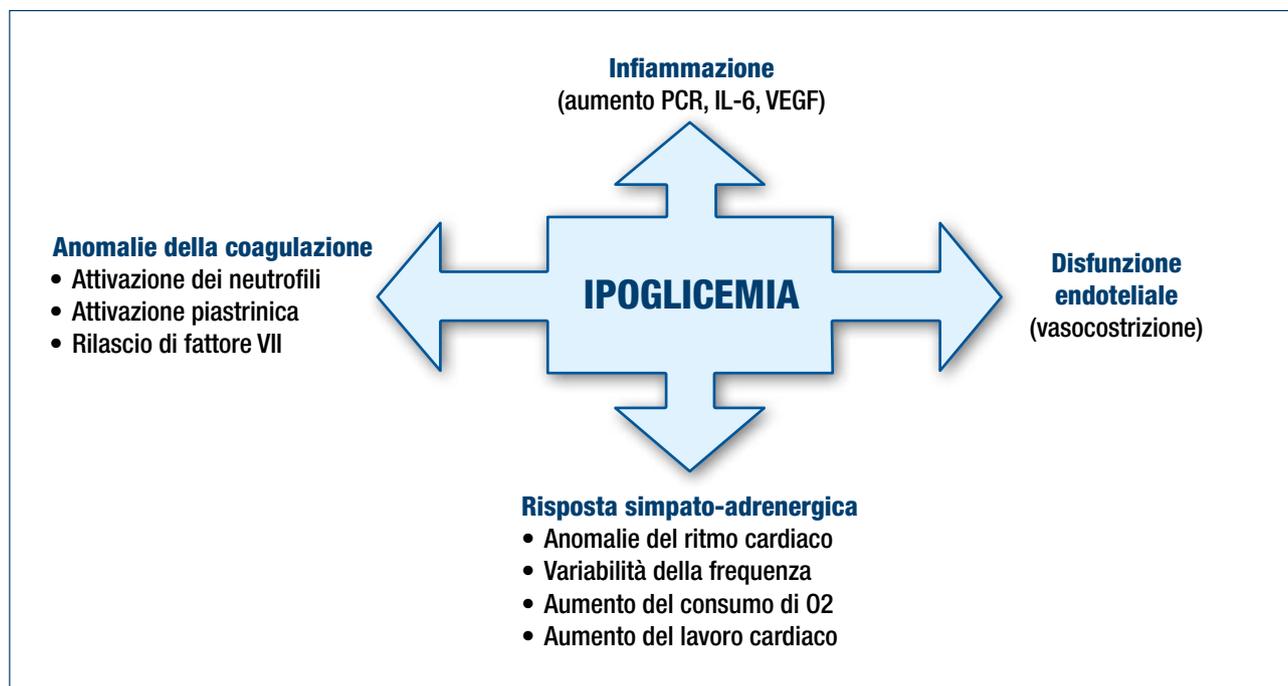
determinano un prolungamento dei tempi di degenza anche di 2 giorni<sup>6</sup>. Ciò può avere un grave impatto di sanità pubblica in quanto le ipoglicemie iatrogene rappresentano la principale causa di accesso in Pronto Soccorso e conseguente ospedalizzazione per effetti collaterali da farmaci, secondaria solo al sovradosaggio dicumarolico<sup>7</sup>.

I meccanismi alla base della comparsa di ipoglicemia iatrogena nei pazienti diabetici si basano sull'interazione tra 3 elementi fondamentali: i) un eccesso assoluto o relativo di insulina; ii) un difetto nei meccanismi di controregolazione che coinvolgono soprattutto cortisolo, adrenalina e GH; iii) l'insensibilità all'ipoglicemia. Quest'ultimo fenomeno, descritto con il termine anglosassone *hypoglycaemia unawareness*, si inserisce nel contesto della disautonomia associata a ipoglicemia (*hypoglycaemia-associated autonomic failure*, HAAF) e rappresenta una delle complicanze più temibili dell'ipoglicemia<sup>8</sup>. L'esistenza di questo fenomeno è nota dagli anni '90 e si basa sull'osservazione che l'induzione di un'ipoglicemia artificiale determina una risposta simpato-adrenegica ridotta se il soggetto è stato precedentemente sottoposto a un episodio ipoglicemico. La riduzione della produzione di adrenalina può avere come conseguenza l'attenuazione o la scomparsa dei sintomi neuroadrenergici che permettono al paziente di avvertire l'ipoglicemia lieve e di prevenire gli episodi di ipoglicemia severa. La condizione di HAAF tende quindi a generare un circolo vizioso che amplifica notevolmente il rischio di ipoglicemie severe recidivanti. Questa grave condizione spesso rappresenta un ostacolo al raggiungimento di valori di HbA<sub>1c</sub> anche solo prossimi agli obiettivi terapeutici. Le ipoglicemie recidivanti creano inoltre sentimenti di paura nel paziente che di conseguenza tende a sviluppare comportamenti conservativi mantenendo elevati i valori glicemici. Tuttavia, è importante ricordare che, a differenza della neuropatia autonoma, in cui le fibre nervose sono danneggiate dall'iperglicemia cronica, l'HAAF è un fenomeno funzionale e pertanto reversibile, in quanto la risposta simpato-adrenegica può essere recuperata mantenendo a lungo il paziente esente da episodi ipoglicemici.

Un'altra temibile complicanza dell'ipoglicemia iatrogena severa

nei pazienti con diabete mellito è lo sviluppo di eventi cardiovascolari. I meccanismi tramite cui l'ipoglicemia può determinare danno cardiaco e vascolare sono molteplici e includono la vasocostrizione, l'induzione di infiammazione e anomalie della coagulazione, nonché la stessa attivazione simpato-adrenegica (Fig. 1). In particolare, in soggetti predisposti, l'overdrive adrenergico può indurre aritmie anche fatali attraverso il prolungamento del tratto QT<sup>9</sup>. L'aumento della contrattilità cardiaca, e del conseguente consumo di ossigeno, uniti alla vasocostrizione periferica, possono scatenare sindromi coronariche acute e/o scompenso cardiaco<sup>10</sup>. Nella casistica suesposta, in circa il 18% dei pazienti diabetici tipo 2 ospedalizzati per ipoglicemia severa si è registrata una sindrome coronarica acuta<sup>6</sup>. Si ritiene che il mancato raggiungimento di una protezione cardiovascolare nei recenti megatrial e l'eccesso di mortalità cardiovascolare registrata nello studio ACCORD siano almeno in parte da attribuire all'aumento del tasso di ipoglicemie severe registrate nei bracci in trattamento intensivo<sup>11</sup>. Non è ancora chiaro se gli episodi ipoglicemici abbiano in se stessi determinato l'evento/morte cardiovascolare o se l'ipoglicemia debba considerarsi un marcatore di vulnerabilità del paziente. Tuttavia, pare che nei pazienti diabetici la storia di ipoglicemia rappresenti un potente fattore di rischio e un predittore indipendente di futuri eventi cardiovascolari, addirittura di maggiore impatto rispetto alla presenza di vasculopatia periferica e microangiopatia, secondario come importanza solo all'età e all'anamnesi di un precedente evento cardiovascolare<sup>12</sup>.

La popolazione anziana risulta particolarmente suscettibile alle ipoglicemie e allo sviluppo delle relative complicanze. Infatti, negli anziani la funzione neuradrenegica tende a essere compromessa come parte del processo di invecchiamento e di omeostenosi. Inoltre, le ipoglicemie determinano una maggiore probabilità di cadute, disfunzioni cognitive, depressione e peggioramento della qualità della vita nella popolazione anziana rispetto alla popolazione giovane. Ciò è particolarmente allarmante alla luce del fatto che la prevalenza di diabete aumenta con l'età e che la popolazione generale sta invecchiando. A questo proposito è stata evidenziata una relazione bidirezionale tra ipoglicemia e demenza in una popolazione di anziani diabetici, in quanto una storia di ipoglicemia era predittiva dello sviluppo di demenza, mentre la presenza di demenza era predittiva di futuri episodi ipoglicemici<sup>13</sup>. L'entità del problema legato alle ipoglicemie iatrogene nel paziente diabetico impone necessariamente una riflessione sulle contromisure adottabili per rendere la farmacoterapia del diabete il più possibile esente da questo effetto collaterale. Particolare interesse è attualmente rivolto alla scelta della terapia per il DMT2, dal momento che l'armamentario terapeutico per questa malattia è in continua espansione. Fino a pochi anni fa l'ipoglicemia era considerata un effetto collaterale quasi inevitabile della terapia ipoglicemizzante intensiva. A oggi, mano a mano che si rendono disponibili sul mercato farmaci in grado di abbassare efficacemente e più fisiologicamente l'HbA<sub>1c</sub>, si sta progressivamente riconoscendo la necessità di raggiungere non solo gli obiettivi glicemici, ma endpoint combinati più clinicamente rilevanti, caratterizzati, ad esempio, da HbA<sub>1c</sub> < 7,0% in assenza di ipoglicemie e di incremento ponderale. In una meta-analisi di studi di fase III

**Figura 1.**

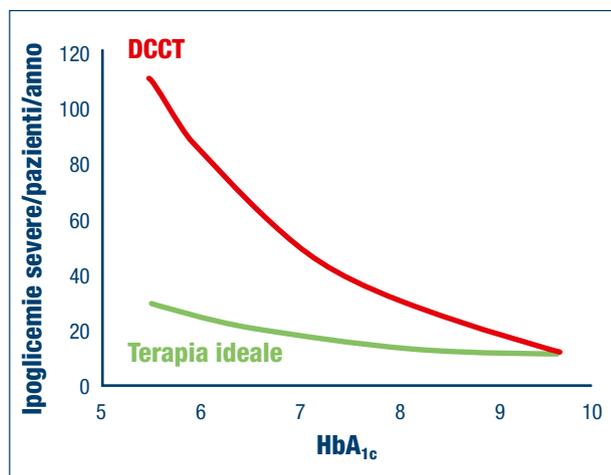
Meccanismi di danno cardiovascolare indotto dall'ipoglicemia (da Desouza et al., mod.)<sup>10</sup>.

su 4.625 pazienti trattati con ogni tipo di farmaci ipoglicemizzanti orali o iniettivi in combinazione alla metformina o in monoterapia, il trattamento con l'agonista recettoriale GLP-1 liraglutide si è dimostrato in grado di far raggiungere tale endpoint combinato al 32-40% dei pazienti (ai dosaggi di 1,2 mg/die e 1,8 mg/die rispettivamente), mentre exenatide, DPP-4 inibitore, glargine, sulfonilurea e glitazonico mostravano percentuali di successo via via decrescenti<sup>14</sup>. Le terapie basate sulla modulazione dell'asse incretinerigico (analoghi o agonisti recettoriali GLP-1 e inibitori di DPP-4) presentano infatti un rischio ipoglicemico molto più basso rispetto all'insulina e agli altri secretagoghi e hanno costituito la vera e propria rivoluzione terapeutica degli ultimi anni.

Nell'ambito delle terapie iniettive per il DMT2, anche la scelta dell'insulina basale può impattare sull'incidenza di ipoglicemie. In uno studio randomizzato, controllato, cross-over di confronto tra insulina detemir e insulina glargine in pazienti diabetici tipo 2 in terapia orale e con HbA<sub>1c</sub> >7,0%, il controllo glicemico a distanza di 6 mesi risultava sovrapponibile, ma con un'incidenza globale di ipoglicemie del 55% inferiore in corso di trattamento con detemir rispetto a glargine e in assenza di ipoglicemie severe<sup>15</sup>. Tale minor frequenza di ipoglicemie in trattamento con detemir è verosimilmente da ascrivere alla maggiore stabilità dei profili farmacodinamici di detemir rispetto a glargine. Nell'elegante studio di Heise et al., pazienti diabetici tipo 1 sono stati sottoposti a clamp euglicemico iperinsulinemico con NPH, glargine e detemir in 3 giorni distinti. Detemir ha mostrato indici di variabilità inter-individuale e intra-individuale minore rispetto a glargine e a NPH<sup>16</sup>. La ridotta frequenza di ipoglicemie è probabilmente anche responsabile del minor incremento ponderale tipicamente osservato nei pazienti in terapia con detemir, che devono ricorrere

meno spesso agli snack correttivi, rispetto ai pazienti in terapia con glargine.

Nell'ambito dell'insulinizzazione basale, l'insulina degludec, un analogo ultralento di prossima commercializzazione anche in Italia, rappresenterà un'ulteriore arma a disposizione del diabetologo con alcune importanti novità. La modifica che rende degludec un'insulina ultralenta è l'aggiunta di una catena di acido esadecanedioico alla lisina in posizione B29 dell'insulina umana. Ciò garantisce la formazione di un deposito sottocutaneo sottoforma di multiesameri, da cui l'insulina monomero viene lentamente rilasciata. Dopo iniezione sottocutanea, il tempo di inizio dell'azione di degludec è di 30-90 min, non è presente un picco e la durata d'azione supera le 24 ore (arrivando anche a 36-48 ore). Per tale motivo, degludec consente una flessibilità nell'orario di somministrazione senza che, a stato stazionario, si realizzino fenomeni di accumulo. In una meta-analisi degli studi di fase III, degludec rispetto a glargine, ha dimostrato un controllo glicemico sovrapponibile in termini di HbA<sub>1c</sub>, associato a una riduzione significativa delle ipoglicemie, soprattutto notturne, sia nel DMT1 sia nel DMT2. Nella particolare popolazione di diabetici tipo 2 insulin-naïve, che sono suscettibili alle ipoglicemie in quanto mai precedentemente esposti alla terapia insulinica, la riduzione della frequenza di ipoglicemie notturne in corso di trattamento con degludec rispetto a glargine ha raggiunto il 50%<sup>17</sup>. La base fisiopatologica di tale sostanziale differenza potrebbe risiedere nella risposta controregolatoria che si osserva in corso di ipoglicemia indotta<sup>18</sup> e nella minore variabilità glicemica intra-individuale<sup>19</sup> durante trattamento con degludec rispetto a glargine. Infine, è di grande interesse lo sviluppo delle associazioni pre-costituite di insulina basale e analoghi o agonisti recettoriali del



**Figura 2.** Relazioni tra riduzione di HbA<sub>1c</sub> e incidenza di ipoglicemie severe.

GLP-1. Tale combinazione di farmaci iniettivi presenta numerosi vantaggi rispetto alla singola somministrazione di una delle due classi di farmaci: la possibilità di aggredire simultaneamente la glicemia a digiuno e la glicemia post-prandiale, la monosomministrazione giornaliera, la riduzione dell'incremento ponderale da insulina grazie alla presenza dell'effetto anoressante del GLP-1, la riduzione degli eventi ipoglicemici. La combinazione "fixed ratio" degludec-liraglutide (iDegLira 1 U/0,036 mg) ha mostrato risultati interessanti in uno studio di 26 settimane condotto su pazienti diabetici tipo 2 in terapia con metformina: si è osservata una riduzione dell'1,9% di HbA<sub>1c</sub> (8,3 → 6,4%), significativamente superiore alla monoterapia con degludec o liraglutide (HbA<sub>1c</sub> -1,28% e -1,44% rispettivamente), con minor incremento ponderale e minore incidenza di ipoglicemie<sup>20</sup>.

In conclusione, l'ipoglicemia iatrogena rappresenta una delle principali barriere al raggiungimento di un buon controllo glicemico e, in ultima analisi, alla prevenzione della micro- e macroangiopatia. La popolazione anziana, in cui la prevalenza del DMT2 è in continuo aumento, risulta particolarmente suscettibile allo sviluppo e alle complicanze dell'ipoglicemia, che possono essere severe e influenzare qualità della vita e sopravvivenza. Il nuovo obiettivo della scelta del regime terapeutico da parte del diabetologo è rettilineizzare la relazione tra HbA<sub>1c</sub> e incidenza di ipoglicemie (Fig. 2), per raggiungere obiettivi glicemici senza far pagare al paziente il prezzo dell'ipoglicemia.

## Bibliografia

- Cryer PE. Hypoglycaemia: the limiting factor in the glycaemic management of Type I and Type II diabetes. *Diabetologia* 2002;45:937-48.
- Kilpatrick ES, Rigby AS, Atkin SL. *The Diabetes Control and Complications Trial: the gift that keeps giving*. *Nat Rev Endocrinol* 2009;5:537-45.
- Donnelly LA, Morris AD, Frier BM, et al. *Frequency and predictors*

*of hypoglycaemia in Type 1 and insulin-treated Type 2 diabetes: a population-based study*. *Diabet Med* 2005;22:749-55.

- Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group*. *Lancet* 1998;352:837-53.
- Giorgino F, Leonardini A, Laviola L. Cardiovascular disease and glycaemic control in type 2 diabetes: now that the dust is settling from large clinical trials. *Ann N Y Acad Sci* 2013;1281:36-50.
- Fadini GP, Rigato M, Tiengo A, et al. Characteristics and mortality of type 2 diabetic patients hospitalized for severe iatrogenic hypoglycemia. *Diabetes Res Clin Pract* 2009;84:267-72.
- Budnitz DS, Lovegrove MC, Shehab N, et al. Emergency hospitalizations for adverse drug events in older Americans. *N Engl J Med* 2011;365:2002-12.
- Cryer PE. Mechanisms of hypoglycemia-associated autonomic failure in diabetes. *N Engl J Med* 2013;369:362-72.
- Nordin C. The case for hypoglycaemia as a proarrhythmic event: basic and clinical evidence. *Diabetologia* 2010;53:1552-61.
- Desouza CV, Bolli GB, Fonseca V. Hypoglycemia, diabetes, and cardiovascular events. *Diabetes Care* 2010;33:1389-94.
- Boussageon R, Bejan-Angoulvant T, Saadatian-Elahi M, et al. Effect of intensive glucose lowering treatment on all cause mortality, cardiovascular death, and microvascular events in type 2 diabetes: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2011;343:d4169.
- Johnston SS, Conner C, Aagren M, et al. Evidence linking hypoglycemic events to an increased risk of acute cardiovascular events in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2011;34:1164-70.
- Yaffe K, Falvey CM, Hamilton N, et al. Association between hypoglycemia and dementia in a biracial cohort of older adults with diabetes mellitus. *JAMA Intern Med* 2013;173:1300-6.
- Zinman B, Schmidt WE, Moses A, et al. Achieving a clinically relevant composite outcome of an HbA<sub>1c</sub> of < 7% without weight gain or hypoglycaemia in type 2 diabetes: a meta-analysis of the liraglutide clinical trial programme. *Diabetes Obes Metab* 2012;14:77-82.
- Fadini GP, de Kreutzenberg SV, Mariano V, et al. Optimized glycaemic control achieved with add-on basal insulin therapy improves indexes of endothelial damage and regeneration in type 2 diabetic patients with macroangiopathy: a randomized crossover trial comparing detemir versus glargine. *Diabetes Obes Metab* 2011;13:718-25.
- Heise T, Nosek L, Ronn 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;53:1614-20.
- 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.
- Pieber T, et al. *Insulin Degludec and counter-regulatory response to hypoglycaemia in T1DM*. *Diabetes*, 2013, ADA poster 3538.
- 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.
- Gough S, et al. *IDegLira, a novel fixed-ratio combination of insulin degludec and liraglutide, is efficacious and safe in subjects with type 2 diabetes: a large, randomised phase 3 trial*. *Diabetologia* 2013, EASD Abstract 219.

## Nuove evidenze: acarbose è equivalente alla metformina come monoterapia iniziale nel diabete tipo 2

La maggior parte delle linee guida attualmente raccomandano la metformina come il trattamento di prima linea per i pazienti con diabete mellito tipo 2 (DMT2). Queste raccomandazioni sono essenzialmente basate su dati generati principalmente nelle popolazioni europee. L'Asia rappresenta la regione con il maggior numero dei pazienti con diabete in tutto il mondo, con oltre 90 milioni di pazienti nella sola Cina. Nei pazienti asiatici con DMT2 la malattia può avere caratteristiche diverse dai pazienti caucasici, sia in termini di fisiopatologia che di tipo di complicazioni che potrebbero quindi necessitare di un approccio terapeutico differente. Tuttavia, gli studi randomizzati e controllati su larga scala che confrontano gruppi etnici differenti sono scarsi, e quindi la maggior parte delle linee guida terapeutiche nazionali o regionali vigenti sono in gran parte basate su quelle adottate negli Stati Uniti o in Europa.

In uno studio recente, pubblicato su *The Lancet Diabetes and Endocrinology*, Yang et al. hanno riportato per la prima volta, in uno studio randomizzato controllato, il confronto tra un inibitore della  $\alpha$ -glicosidasi, l'acarbose, e la metformina come trattamento iniziale per il DMT2 in pazienti cinesi. Gli investigatori dello studio denominato MARZO (*Metformin and AcaRbose in Chinese as the initial Hypoglycaemic treatment*) hanno reclutato 788 pazienti cinesi di età compresa tra i 30 e 70 anni, recentemente diagnosticati per DMT2. I pazienti sono stati assegnati in modo casuale a ricevere metformina (preparazione a rilascio prolungato fino a 1500 mg al giorno) o acarbose (titolato gradualmente fino ad un massimo di 100 mg tre volte al giorno). Alla fine del periodo di studio di 48 settimane, l'acarbose è risultato equivalente alla metformina in termini di riduzione dell'HbA<sub>1c</sub> (Fig. 1) e di perdita di peso, anche se i pazienti nel gruppo acarbose hanno significativamente perso più peso ( $p = 0,01$ ). I pazienti assegnati al gruppo acarbose hanno anche avuto a 48 settimane un profilo lipidico più favorevole, con migliore HDL e trigliceridi più bassi, rispetto al gruppo in metformina. Come previsto, il trattamento con acarbose è stato associato ad una minore iperinsulinemia postprandiale rispetto alla metformina. Di particolare interesse è la caratterizzazione dettagliata delle variazioni degli ormoni gastrointestinali durante lo studio. Sia la metformina che l'acarbose hanno mostrato un aumento significativo del GLP-1 (Fig. 2). Questo aumento è stato osservato dalla ventiquattresima settimana in poi. In entrambi i gruppi è stata osservata anche una diminuzione del glucagone, che è avvenuta più precocemente con l'uso dell'acarbose che con quello della metformina (Fig. 2). L'aumento delle concentrazioni di GLP-1 dopo acarbose è indicatore di un assorbimento intestinale dei carboidrati più ritardato e più distale. Effetti gastrointestinali avversi sono stati riportati nel 27% dei pazienti trattati con acarbose e nel 29% in quelli trattati con metformina. La bassa incidenza di intolleranza gastrointestinale vista nel gruppo acarbose potrebbe essere in parte relativa al metodo di titolazione adottato, definito dagli autori "parti basso, procedi piano". La terapia con acarbose è stata iniziata con 50 mg al giorno a cena per la prima settimana, portata a 50 mg due volte al giorno, a pranzo e cena nella seconda settimana, ed a 50 mg tre volte al giorno, a colazione, pranzo e cena nella terza settimana. Dalla quarta settimana in poi la posologia è stata di 100 mg tre volte al giorno. La metformina è stata iniziata con 500 mg a cena nella prime due settimane, portata a 1000 mg una volta al giorno, sempre a cena, nella terza settimana e quindi 1500 mg una volta al giorno, a cena, dalla quarta settimana in poi.

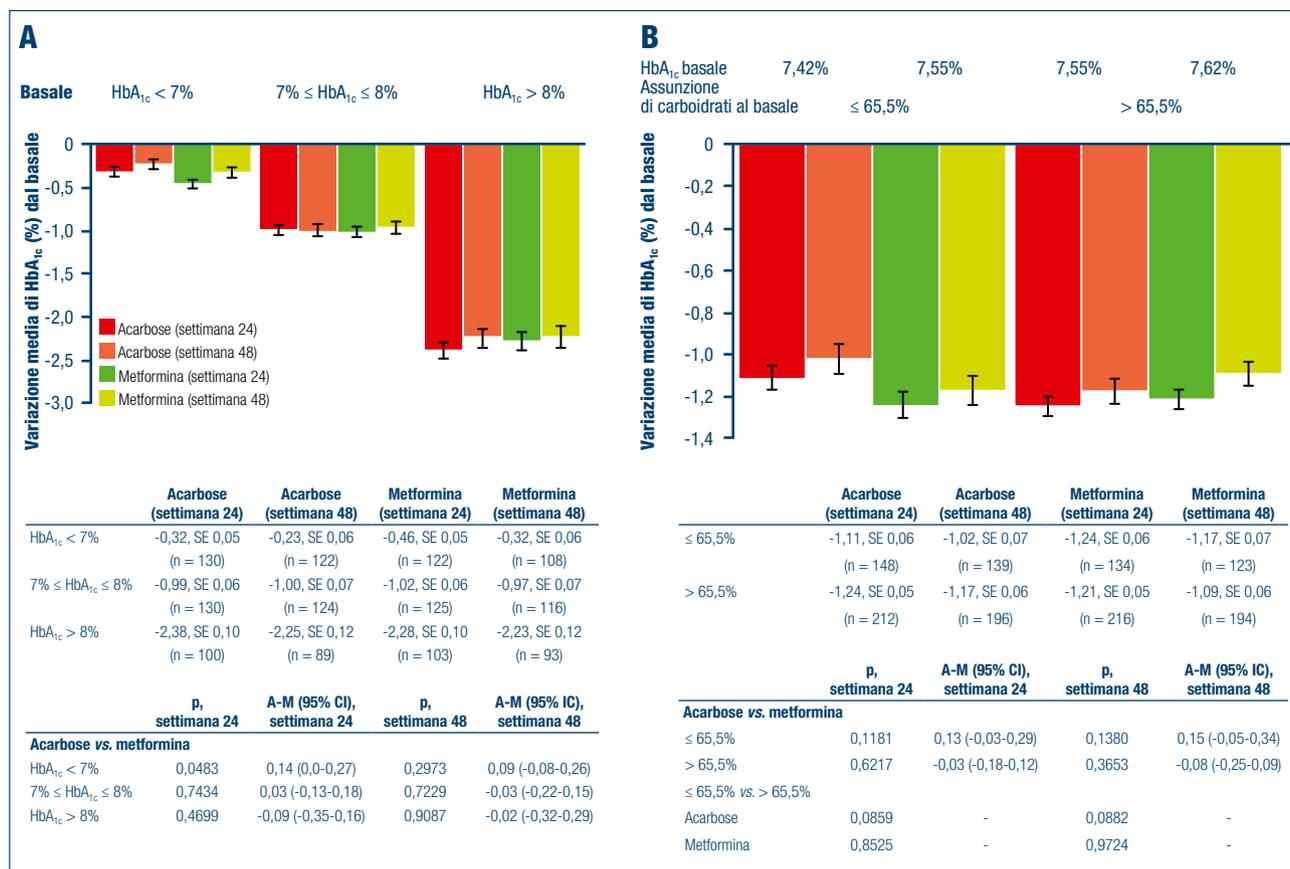
Gli autori hanno quindi concluso che, sebbene la metformina possa essere ancora considerata come trattamento di prima linea, in pazienti con una escursione glicemica postprandiale marcata o con un indice di massa corporea simile a quello dei pazienti dello

**Antonio Ceriello**

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

**CORRISPONDENZA**

ANTONIO CERIELLO  
antonio.ceriello@hotmail.it



**Figura 1.**

Riduzione media di HbA<sub>1c</sub> rispetto al basale stratificata per (A) HbA<sub>1c</sub> basale e (B) percentuale di energia giornaliera derivante dall'assunzione di carboidrati (da Yang et al., 2014, mod.).

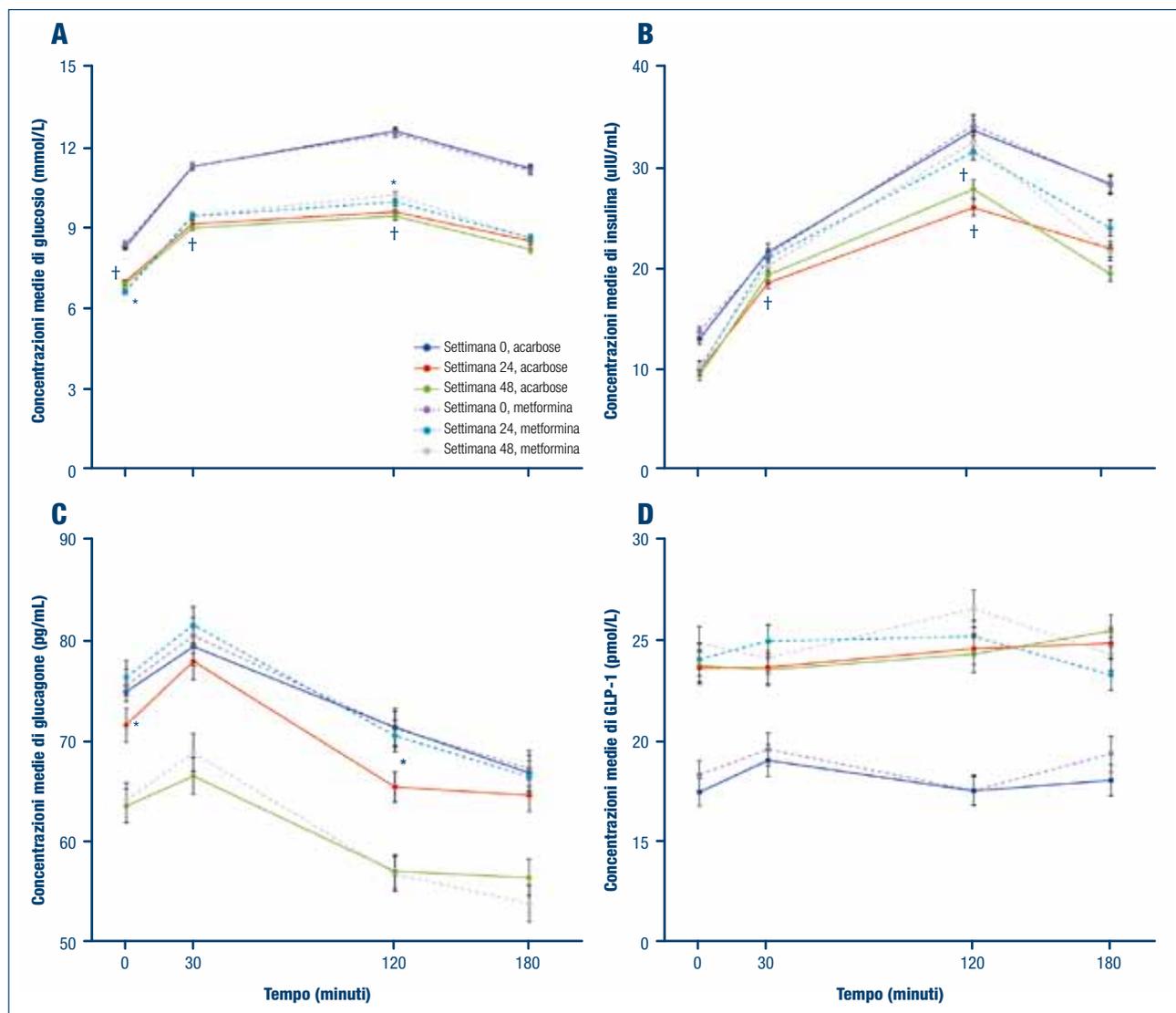
studio, acarbose è una degna alternativa anche come prima linea terapeutica.

L'acarbose è molto popolare in paesi come la Cina e il Giappone, dove, essendo il riso una componente importante della dieta, questo determina una alta percentuale di carboidrati nella stessa. Nello studio MARZO, l'apporto medio di carboidrati con la dieta è superiore al 65%, valore più alto di quello raccomandato nelle linee guida internazionali (45-65%) e dalle stesse linee guida cinesi (fino al 65%). I risultati di questo ampio studio indicano che l'efficacia di acarbose potrebbe essere correlata al contenuto di carboidrati nella dieta del paziente, il che suggerisce che acarbose sarebbe più efficace in popolazioni nelle quali vi è un'alta assunzione di carboidrati.

A supporto di questo dato vi è una recente meta-analisi di 46 studi che riporta che gli effetti ipoglicemizzanti di acarbose sono maggiori nei pazienti con DMT2 che consumano una dieta di tipo orientale in confronto a quelli che adottano una dieta occidentale. Infatti la riduzione media di HbA<sub>1c</sub> negli studi provenienti dall'Asia orientale era significativamente superiore a 1,54% (SD 2,0%) rispetto allo 0,52% (1,2%) degli studi in pazienti che seguivano una dieta occidentale. Comunque non è chiaro se questa differenza di efficacia sia dovuta interamente al contenuto di carboidrati più elevata nelle diete orientali, per esempio un altro studio ha suggerito che i pazienti asiatici hanno risposte glicemiche maggiori agli stessi cibi

rispetto ai pazienti caucasici. Altri fattori potenziali che potrebbero contribuire alla differenza in efficacia in differenti popolazioni comprendono fattori genetici e la composizione del microbioma intestinale. Con l'avvento di nuovi agenti farmacologici per la terapia del diabete, tra cui gli antagonisti recettoriali del GLP-1 (GLP-1RA) e gli inibitori della dipeptidil peptidasi-4 (DPP4-inibitori), sulla base di questo studio l'acarbose potrebbe essere spostato ad uso più precoce nel trattamento ipoglicemizzante, visto che attualmente ci sono pochi dati a medio termine per gli altri agenti confrontati con metformina come monoterapia. La metformina è stata collegata con benefici cardiovascolari e con una possibile riduzione di rischio di cancro nel DMT2. Acarbose ha già dimostrato potenziali benefici cardiovascolari nello studio STOP-NIDDM. Questi possibili effetti sono ora in studio, per essere confermati, nell'*Acarbose Cardiovascular Evaluation (ACE) Trial* (NCT00829660, ISRCTN91899513), che sta esaminando gli outcome cardiovascolari in pazienti con pregressa malattia cardiovascolare o sindrome coronarica acuta che hanno anche alterata tolleranza al glucosio.

È infine interessante sottolineare, come recentemente fatto da Gallo et al. a nome del gruppo di lavoro AMD sulla terapia personalizzata, che l'algoritmo terapeutico proposto da AMD già preveda la possibilità di usare acarbose non solo in caso di prevalente iperglicemia postprandiale, ma anche come alternativa alla metformina nei casi in cui questa non sia tollerata.



**Figura 2.**

Concentrazioni medie di glucosio (A), insulina (B), glucagone (C) e GLP-1 (D) durante un pasto standard, valutate con "intention to treat", al tempo zero, a 24 e 48 settimane dello studio (da Yang, et al., 2014, mod.).

In conclusione lo studio MARZO ha fornito preziose informazioni su efficacia e *benefits* di acarbose rispetto a metformina come terapia di inizio nel DMT2. MARZO rappresenta un importante contributo verso lo sviluppo di linee guida di trattamento del DMT2 evidence-based e popolazione-specifiche.

### Bibliografia di riferimento

- Ceriello A, et al. *Associazione Medici Diabetologi. Personalizing treatment in type 2 diabetes: a self-monitoring of blood glucose inclusive innovative approach.* Diabetes Technol Ther 2012;14:373-8.
- Chan JC, et al. *Role of metformin in the initiation of pharmacotherapy for type 2 diabetes: an Asian-Pacific perspective.* Diabetes Res Clin Pract 2007;75:255-66.
- Gallo M, et al. *Personalizing initial therapy in newly diagnosed type 2 diabetes: a step forward?* Lancet Diabetes & Endocrinology, in stampa.
- Henry CJ, et al. *Glycaemic index of common foods tested in the UK and India.* Br J Nutr 2008;99:840-5.
- Kong AP, et al. *Diabetes and its comorbidities-where East meets West.* Nat Rev Endocrinol 2013;9:537-47.
- Ma RC, Chan JC. *Type 2 diabetes in East Asians: similarities and differences with populations in Europe and the United States.* Ann N Y Acad Sci 2013;1281:64-91.
- Stone TT, et al. *Evaluation of physician preferences for guideline implementation.* Am J Med Qual 1999;14:170-7.
- Wang JS, et al. *Contribution of postprandial glucose to excess hyperglycaemia in Asian type 2 diabetic patients using continuous glucose monitoring.* Diabetes Metab Res Rev 2011;27:79-84.
- Yang W, et al. *Acarbose compared with metformin as initial therapy in patients with newly diagnosed type 2 diabetes: an open-label, non-inferiority randomised trial.* Lancet Diabetes & Endocrinology 2014;2:46-55.
- Zhu Q, et al. *Comparison of the hypoglycemic effect of acarbose monotherapy in patients with type 2 diabetes mellitus consuming an eastern or western diet: a systematic meta-analysis.* Clin Ther 2013;35:880-99.

## Le motivazioni cliniche della prescrivibilità delle statine nel paziente diabetico tipo 2

**Angelo Avogaro**

Dipartimento di Medicina  
Cattedra di Endocrinologia e Malattie del Metabolismo  
Università di Padova

### Introduzione

Nei pazienti diabetici tipo 2 la prevalenza di elevati livelli di colesterolo LDL (C-LDL) è pressoché simile a quella dei soggetti non-diabetici; al contrario, i livelli di trigliceridi (TG) sono approssimativamente doppi rispetto ai soggetti normali, mentre i livelli di colesterolo HDL (C-HDL) sono circa la metà<sup>1</sup>. Nel diabetico tipo 2 sono invece presenti alterazioni qualitative del C-LDL, che è legato a particelle più piccole e dense, più facilmente ossidabili, che rappresentano uno dei fattori di rischio più nocivi per malattia cardiovascolare (CV). La riduzione di queste lipoproteine e l'attenuazione dello stato pro-infiammatorio, sia sistemico sia di parete, rendono conto dell'importante beneficio che il trattamento con statine svolge in questi pazienti.

### Alterazioni lipidiche nel paziente diabetico

Nel paziente diabetico sono riscontrabili alterazioni non solo del metabolismo delle lipoproteine, ma anche degli acidi grassi liberi (FFA), i cui livelli circolanti sono aumentati (Tab. I). Nel muscolo scheletrico gli FFA alterano il trasporto di glucosio interferendo con il segnale di trasduzione dell'insulina, bloccando così il trasporto di glucosio e la sintesi di glicogeno. In modelli sperimentali animali è stato dimostrato che gli FFA competono con il glucosio ai fini del metabolismo ossidativo. Modelli sperimentali in vivo hanno inoltre consentito di dimostrare che l'infusione di FFA causa nel muscolo una riduzione del 50% della sintesi di glucosio e dell'ossidazione di quest'ultimo. A livello epatico l'eccesso di FFA stimola la sintesi di TG e lipoproteine ricche in TG (VLDL), con conseguente steatosi epatica e incremento dei livelli circolanti di lipoproteine aterogene<sup>2</sup>. Elevati livelli di FFA circolanti, specie se saturi, inibiscono la secrezione insulinica indotta dal glucosio, riducono il contenuto insulinico cellulare, provocano un aumento dell'apoptosi, desincronizzano l'attività secretoria delle beta-cellule in

**Tabella I.** Principali alterazioni del metabolismo lipidico nel diabete di tipo 2 e loro conseguenze.

FFA	Aumentati	<ul style="list-style-type: none"> <li>↑ Lipolisi</li> <li>↑ Risposta catecolamine adipociti viscerali</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>↓ Utilizzazione di glucosio</li> <li>↑ Risposta infiammatoria</li> <li>↑ Sintesi di VDL</li> </ul>
VLDL	Aumentate	<ul style="list-style-type: none"> <li>↑ Flusso epatico di FFA</li> <li>↑ Sintesi di ApoB</li> <li>↓ Livelli di HDL</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>↑ Coagulabilità</li> <li>↓ Funzione endoteliale</li> <li>↑ Viscosità</li> <li>↑ Infiammazione</li> </ul>
LDL	Aumento delle frazioni piccole e dense	<ul style="list-style-type: none"> <li>↑ VLDL</li> <li>↑ Attività della lipoprotein lipasi</li> <li>↑ Attività della lipasi epatica</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>↑ Chemiotassi</li> <li>↑ Ossidabilità</li> <li>↓ Funzione endoteliale</li> </ul>
HDL	Ridotte	<ul style="list-style-type: none"> <li>↓ Sintesi di ApoA1</li> <li>↑ TNF</li> <li>↑ Attività della <i>cholesteryl ester transfer protein</i> (CEPT)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>↓ Trasporto inverso del colesterolo</li> <li>↓ Sintesi di NO</li> <li>↓ Anti-ossidazione</li> </ul>

**CORRISPONDENZA**

ANGELO AVOGARO  
angelo.avogaro@unipd.it



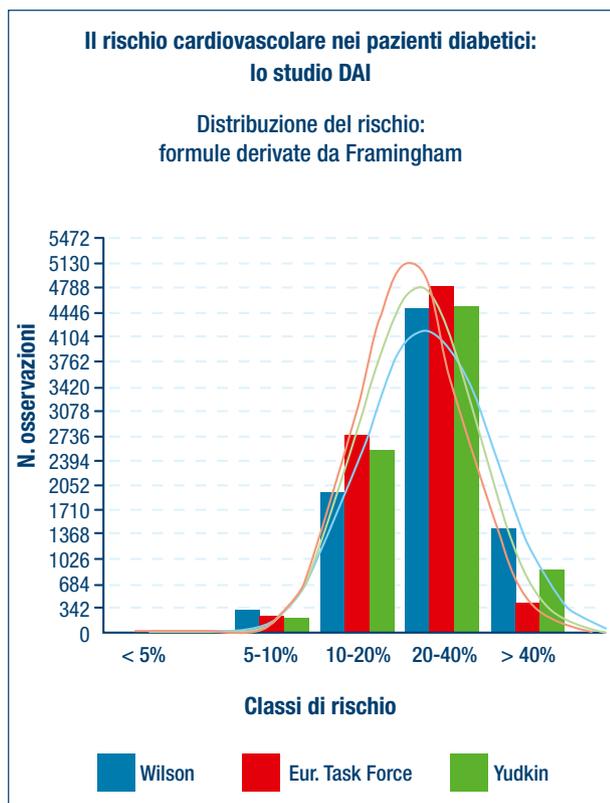
che in Italia all'incirca il 90% dei pazienti diabetici tipo 2 seguiti dai servizi di diabetologia ha un rischio stimato di evento CV a 10 anni superiore al 10% (Fig. 2).

## Il trattamento della dislipidemia nel paziente con diabete mellito tipo 2

Se da una parte esistono molteplici evidenze che il rischio di mortalità CV aumenta con l'incremento del valore di HbA<sub>1c</sub>, dall'altra i trial di intervento che hanno avuto come obiettivo di verificare se la riduzione dell'HbA<sub>1c</sub> si associ a una riduzione degli eventi CV hanno offerto risultati molto deludenti. Questi studi sembrano negare il concetto secondo il quale lo stretto controllo glicemico possa conferire una protezione nei confronti della malattia CV nel paziente diabetico. Ciò può essere imputato o agli effetti collaterali che alcuni antidiabetici possiedono, ipoglicemia e aumento di peso, o all'insufficienza statistica del campione o all'estensione avanzata della malattia CV. Al contrario, numerosi studi dimostrano in modo consistente che il trattamento farmacologico della dislipidemia (e dell'ipertensione) associata al diabete tipo 2 è in grado di ridurre significativamente gli eventi CV maggiori indipendentemente dalla presenza o meno di malattia CV. Lo studio *Scandinavian Simvastatin Survival Study* (4S) ha documentato che il trattamento con statina ha ridotto il rischio nei pazienti diabetici con malattia CV del 55%; lo studio *Treating*

*to New Targets* (TNT), in pazienti con diabete e malattia CV del 25%, nello studio *Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid Lowering Arm* (ASCOT-LLA) del 23% nei pazienti diabetici ipertesi, nel *Collaborative Atorvastatin Diabetes Study* (CARDS) del 37% nei pazienti diabetici non complicati e del 33% nello studio *Heart Protection Study* (HPS) nei pazienti diabetici con o senza malattia CV. Nello studio STENO2 il trattamento con statine spiegava il 70% della riduzione del rischio nei pazienti diabetici tipo 2 ad altissimo rischio CV. Alla luce di queste osservazioni, le linee guida ESC/EASD e della SID indicano chiaramente che elevati valori di C-LDL e bassi valori di C-HDL sono importanti fattori di rischio per i soggetti diabetici (livello di evidenza A), e che le statine sono i farmaci di prima linea per abbassare il C-LDL nei pazienti diabetici (livello di evidenza A)<sup>9</sup>.

Il rischio CV è determinato dalla presenza e interazione di diversi fattori di rischio. Trial clinici che hanno usato farmaci ipolipemizzanti hanno stabilito che la diminuzione del C-LDL riduce del 25-45% gli eventi CV. Nonostante tale riduzione molti pazienti continuano ad avere un rischio CV elevato: questo rischio di malattia viene definito "rischio residuo". Parte di questo rischio residuo è determinato dallo stato pro-infiammatorio: proprio in questo contesto il ruolo delle statine ad alta efficacia acquista un ulteriore valore terapeutico. Nelle fasi tardive della malattia vascolare, soprattutto a livello delle placche instabili, dominano cellule infiammatorie sia al loro interno sia nei pressi del cappuccio fibroso. I macrofagi attivati esprimono numerose proteasi quali serin-proteasi, catepsine, metallo proteinasi di matrice che a loro volta alterano le funzioni dei macrofagi stessi e delle cellule muscolari lisce e promuovono la degradazione del cappuccio fibroso rendendolo friabile e predisposto alla rottura. Uno stato pro-infiammatorio nel paziente diabetico tipo 2 è presente anche a livello sistemico: il tessuto adiposo in eccesso è caratterizzato da una polarizzazione, M1, pro-infiammatoria dei monociti. Queste cellule secernono numerose citochine, quali il *tumor necrosis factor* (TNF)  $\alpha$  e interleuchina 1  $\beta$ , che a loro volta attivano alcune stress chinasi, quali la S6 chinasi (S6K), la IK  $\beta$  chinasi (IKK $\beta$ ), la c-Jun N-terminal kinases (JNK)1 e la protein chinasi (PK) C, le quali inibiscono a loro volta, in un circolo vizioso, l'azione insulinica. Inoltre a livello del tessuto adiposo vi è un reclutamento di cellule infiammatorie, in particolare linfociti T, B, mast-cellule ed eosinofili. La proteina C reattiva (PCR) rappresenta un marcatore affidabile di questa reazione proinfiammatoria subclinica ed è, essa stessa, un predittore indipendente di malattia CV<sup>10</sup>. La PCR non solo è marcatore, ma anche agente patogenetico di aterosclerosi. Dosi crescenti di PCR aumentano l'espressione di metallo proteinasi di matrice (MMP) 9, inducono disfunzione endoteliale e riducono il numero di progenitori endoteliali circolanti. Il trattamento con statine ad alta efficacia è in grado di ridurre significativamente non solo lo stato pro-infiammatorio sistemico ma anche quello nell'ambito della placca aterosclerotica. La controparte di questo valore biologico aggiunto è una riduzione significativa degli eventi nei pazienti trattati con statine ad alta intensità rispetto a coloro trattati con statine a bassa intensità. Una meta-analisi di Hulthen et al. ha evidenziato come le statine ad alta intensità riducano di quasi il 20% gli eventi in pazienti



**Figura 2.** Rischio cardiovascolare stimato in pazienti ambulatoriali diabetici tipo 2.

con recente sindrome coronarica acuta<sup>11</sup>. Lo studio però che ha definitivamente dimostrato la capacità di una statina ad alta intensità di diminuire gli eventi tramite una riduzione dello stato pro-infiammatorio è stato lo *Justification for the Use of Statins in Prevention: an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin* (JUPITER). In questo studio sono stati arruolati 17.802 apparentemente sani, con valori di LDL < 130 mg/dl e di PCR ≥ 2,0 mg/l e trattati o con rosuvastatina, 20 mg al giorno, o placebo; i pazienti erano seguiti fino al raggiungimento di un endpoint combinato (infarto miocardico, stroke, rivascolarizzazione, ospedalizzazione per angina instabile o morte per cause CV)<sup>12</sup>. Il trattamento con rosuvastatina ha ridotto il C-LDL del 50%, la PCR del 37% ottenendo una riduzione molto significativa dell'endpoint combinato (23%) nei soggetti sottoposti al trattamento. Se la protezione CV delle statine ad alta efficacia è attiva nelle persone senza diabete, a maggior ragione, lo dovrebbe essere particolarmente nei pazienti con diabete. Purtroppo è stata recentemente riportata un'associazione tra terapia con statine e insorgenza di diabete (HR 1,12, 95% IC 1,04-1,22), specialmente nei soggetti che presentano fattori di rischio per diabete, quali: alterata glicemia a digiuno, un indice di massa corporea ≥ 30 kg/m<sup>2</sup> o un'emoglobina glicata superiore al 6%. Una sottoanalisi dello JUPITER ha preso in considerazione l'incidenza di nuovo diabete a fronte della protezione CV nei pazienti trattati con rosuvastatina 20 mg/die<sup>13</sup>. Questa analisi ha evidenziato come persone con fattori di rischio per diabete in trattamento con rosuvastatina presentavano un aumentato rischio di nuovo diabete (HR pari a 1,88) rispetto a coloro senza fattori di rischio per diabete (HR 0,18). Al contrario il trattamento con rosuvastatina riduceva significativamente l'endpoint primario cosicché gli autori del lavoro hanno calcolato che, in termini assoluti, nei pazienti con fattori di rischio per diabete, il trattamento con rosuvastatina mentre causava 54 nuovi casi di diabete, evitava 134 eventi CV. Per coloro senza fattori di rischio per diabete la rosuvastatina non causava nuovo diabete a fronte di ben 86 eventi CV risparmiati.

## Conclusioni

Il trattamento integrato della dislipidemia nel paziente diabetico deve prevedere interventi sulla modifica delle abitudini alimentari, sull'incremento dell'attività fisica e sull'utilizzo di farmaci ipolipidizzanti diretti al miglioramento del profilo lipidico aterogeno. Questa strategia è in grado di migliorare le alterazioni metaboliche, incidere sulla storia naturale della malattia e ridurre il rischio CV a essa associato. Precedenti studi hanno supportato l'idea che parte degli effetti positivi delle statine sul rischio CV siano legati a una riduzione della placca e della progressione dell'aterosclerosi. In tale contesto si inserisce lo studio *A Study to Evaluate the Effect of Rosuvastatin on Intravascular Ultrasound-Derived Coronary Atheroma Burden* (ASTEROID) che fa parte del programma GALAXY, composto da una serie di studi finalizzati alla comprensione della relazione esistente tra terapia con rosu-

vastatina, effetti sull'aterosclerosi e modifiche del rischio CV<sup>14</sup>. Ovviamente il fine ultimo di qualsiasi terapia è di ridurre morte e malattia CV, soprattutto quelle ad alta efficacia, a differenza dei farmaci antidiabetici orali, lo hanno dimostrato. Questo effetto è determinato non solo dalla riduzione dei livelli di colesterolo ma anche dalla capacità di ridurre lo stato infiammatorio sia sistemico sia di parete. È auspicabile che le nuove linee guida dell'*American Heart Association* siano in grado di indurre i diabetologi a usare in modo più convincente i farmaci che proteggono il paziente diabetico dagli eventi CV.

## Bibliografia

- 1 U.K. Prospective Diabetes Study 27. *Plasma lipids and lipoproteins at diagnosis of NIDDM by age and sex*. Diabetes Care 1997;20:1683-7.
- 2 Samuel VT, Shulman GI. *Mechanisms for insulin resistance: common threads and missing links*. Cell 2012;148:852-71.
- 3 Mooradian AD. *Dyslipidemia in type 2 diabetes mellitus*. Nat Clin Pract Endocrinol Metab. 2009;5:150-9.
- 4 Mineo C, Shaul PW. *Novel biological functions of high-density lipoprotein cholesterol*. Circ Res 2012;111:1079-90.
- 5 Stamler J, Vaccaro O, Neaton JD, et al. *Diabetes, other risk factors, and 12-year cardiovascular mortality for men screened in the Multiple Risk Factor Intervention Trial*. Diabetes Care 1993;16:434-44.
- 6 Gerstein HC. *Is it possible to reduce cardiovascular risk with glucose-lowering approaches?* Nat Rev Endocrinol 2009;5:270-5.
- 7 Ritz E. *Heart and kidney: fatal twins?* Am J Med 2006;119(5 Suppl 1):S31-9.
- 8 Stone NJ, Robinson J, Lichtenstein AH, et al. *ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines*. Circulation 2013 November 12 (Epub ahead of print).
- 9 Rydén L, Grant PJ, Anker SD, et al. *ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD: the Task Force on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and developed in collaboration with the European Association for the Study of Diabetes (EASD)*. Eur Heart J 2013;34:3035-87.
- 10 Libby P, Ridker PM, Hansson GK. *Progress and challenges in translating the biology of atherosclerosis*. Nature 2011;473:317-25.
- 11 Hultén E, Jackson JL, Douglas K, et al. *The effect of early, intensive statin therapy on acute coronary syndrome: a meta-analysis of randomized controlled trials*. Arch Intern Med 2006;166:1814-21.
- 12 Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA, et al. (JUPITER study group). *Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein*. N Engl J Med 2008;359:2195-207.
- 13 Ridker PM, Pradhan A, MacFadyen JG, et al. *Cardiovascular benefits and diabetes risks of statin therapy in primary prevention: an analysis from the JUPITER trial*. Lancet 2012;380:565-71.
- 14 Nissen SE, Nicholls SJ, Sipahi I, et al. (ASTEROID Investigators). *Effect of very high-intensity statin therapy on regression of coronary atherosclerosis: the ASTEROID trial*. JAMA 2006;295:1556-65.

## Applicazioni pratiche dell'algoritmo terapeutico AMD: ruolo del pioglitazone

**Marco Gallo<sup>1</sup>**  
**Alberto De Micheli<sup>2</sup>**  
**Gerardo Medea<sup>3</sup>**

<sup>1</sup> SC Endocrinologia Oncologica DU, AOU Città della Salute e della Scienza di Torino - Molinette

<sup>2</sup> Agenzia Regionale Sanitaria Liguria, Genova

<sup>3</sup> Area Metabolica, Società Italiana di Medicina Generale

Obiettivo fondamentale della gestione del diabete mellito tipo 2 è prevenire le complicanze di malattia, contrastando il peggioramento di quelle già insorte. Per questo, le persone con diabete devono operare su diversi fronti modificando il proprio stile di vita, assumendo vari farmaci e adottando comportamenti autogestionali appropriati, duraturi e impegnativi. L'efficacia di tali sforzi dipende dalle abilità degli individui di prolungare nel tempo questi interventi, e dal fatto che la quantità di vita residua sia sufficiente a permettere l'espressione dei potenziali benefici. L'intensità dell'intervento terapeutico va quindi modulata in funzione delle caratteristiche del paziente, personalizzando i target glicemici sulla base di una corretta definizione delle caratteristiche di ciascun individuo (età, comorbidità, complicanze cardiovascolari, durata di malattia). Per la maggior parte dei soggetti, vale la raccomandazione a intervenire sistematicamente e costantemente sullo stile di vita.

Se tollerata o non controindicata, la metformina rappresenta il farmaco di prima opzione nel trattamento del diabete tipo 2. La scelta del secondo agente, se necessario, oggi è molto più ampia che in passato. Nei pochi minuti di una visita, lo specialista o il medico di medicina generale devono declinare le caratteristiche delle varie molecole (meccanismo d'azione, profilo di efficacia e sicurezza, costi) con quelle complessive del paziente (aspetti clinici, cognitivi, capacità di autogestione o presenza di personale di supporto) <sup>1</sup>.

L'Associazione Medici Diabetologi (AMD) ha risposto, negli ultimi anni, all'esigenza di personalizzare la gestione della terapia offrendo proposte che consentono, sulla base della fenotipizzazione del pattern delle iperglicemie, di accelerare le scelte del medico. Rispetto alle raccomandazioni di altre società scientifiche <sup>2-4</sup>, l'Algoritmo proposto da AMD offre suggerimenti più dettagliati e vicini al processo decisionale quotidiano di ogni medico <sup>5,6</sup>.

Esso si basa sull'uso razionale dell'automonitoraggio glicemico (SMBG) domiciliare strutturato quale strumento-guida per le scelte terapeutiche da effettuare. I pazienti sono infatti "fenotipizzati" in base alla tipologia e alla prevalenza delle varie glicemie quotidiane (a digiuno, pre- e post-prandiali), riferimento determinante nella scelta dell'intervento farmacologico più appropriato. Inoltre, l'algoritmo AMD è disponibile in una versione web a finestre (in italiano e in inglese), che ne permette da un lato il facile e veloce utilizzo, dall'altro un tempestivo aggiornamento delle raccomandazioni sulla base delle nuove evidenze di volta in volta reperibili, garantendo a tutti gli operatori sanitari l'ultima versione disponibile direttamente sul posto di lavoro (computer, ma anche tablet e smartphone attraverso una App dedicata e scaricabile gratuitamente) <sup>7</sup>.

La terza versione dell'algoritmo, condivisa con la Società Italiana di Medicina Generale (SIMG), è on-line dal maggio 2013. L'aggiornamento è stato necessario per l'introduzione in commercio di nuovi farmaci, la variazione delle indicazioni terapeutiche di altri e per la pubblicazione di nuove linee guida o consensus internazionali sul tema <sup>3,8</sup>. Sono pertanto stati introdotti nell'algoritmo gli inibitori del SGLT-2 (*sodium glucose linked transporter-2*); modificate le indicazioni degli inibitori del DDP-4 (dipeptidil peptidasi-4) nell'insufficienza renale cronica; modificati gli obiettivi glicemici post-prandiali sulla base delle ultime indicazioni della IDF (*International Diabetes Federation*) <sup>9</sup>; introdotto un percorso iniziale alternativo per i soggetti intolleranti alla metformina per ogni algoritmo; introdotto l'ulteriore step della terapia insulinica personalizzata; inserito un nuovo algoritmo per il soggetto anziano fragile <sup>10</sup>.

Per l'utilizzo dell'algoritmo, valgono le note già presenti nelle prime edizioni:

- SMBG: la frequenza dei controlli glicemici deve essere determinata dal medico su base

### CORRISPONDENZA

MARCO GALLO  
 mgallo4@cittadellasalute.to.it

ALBERTO DE MICHELI  
 alberto\_demicheli@tin.it

GERARDO MEDEA  
 medea.gerardo@alice.it

individuale tenendo conto dello schema terapeutico, del grado di compenso e delle necessità cliniche ed educazionali, secondo principi di appropriatezza. Per gli schemi di automonitoraggio si fa riferimento alle linee guida IDF sull'automonitoraggio glicemico nel paziente con diabete di tipo 2 non trattato con insulina <sup>11</sup>;

- intervallo/durata di trattamento fra i vari controlli clinici: variabili in funzione del raggiungimento o meno dei valori target di buon controllo (6 mesi se a target; 3 mesi se non a target o se non sono indicati controlli più ravvicinati in situazioni cliniche specifiche);
  - glicemia a digiuno e pre-prandiale: 70-115 mg/dl (3,9-6,4 mmol/l) (se target HbA<sub>1c</sub> ≤ 7; personalizzato, se >7);
  - glicemia post-prandiale: ≤ 160 mg/dl (8,9 mmol/l) (se target HbA<sub>1c</sub> ≤ 7; personalizzato, se > 7).

Sulla base dell'analisi delle misurazioni effettuate con l'SMBG, si identificano tre condizioni:

- *iperglicemia prevalentemente a digiuno/pre-prandiale*: quando vi sia una proporzione di valori fuori target misurati a digiuno (o pre-prandiale) in automonitoraggio > 60% sul totale delle misurazioni effettuate (ad esempio, 3 su 5 valori superiori al target);
- *iperglicemia prevalentemente post-prandiale*: quando vi sia una proporzione di valori fuori target misurati a 1-2 ore dal pasto in automonitoraggio (secondo l'indicazione IDF) > 60% sul totale delle misurazioni effettuate (ad esempio, 3 su 5 superiori al target);
- compresenza delle due condizioni.

È raccomandato il perseguimento del peso corporeo target del paziente; in caso di eccesso ponderale è indicata la riduzione del 5-10% del peso corporeo iniziale, o perlomeno la sua stabilizzazione. Gli obiettivi glicemici sono da perseguire in sicurezza, limitando il rischio di ipoglicemia. Infine, se si valuta che la terapia possa essere ridotta/semplificata, per mutate esigenze cliniche, è possibile percorrere l'algoritmo a ritroso.

È presente una tabella di rapida consultazione nella quale sono riportate le associazioni consentite per gli inibitori del DPP-4, gli agonisti del recettore del GLP-1 (*Glucagon-like peptide-1*) e gli inibitori della SGLT-2 (Tab. I). La tabella si riferisce ai riassunti delle caratteristiche del prodotto, non alla rimborsabilità definita dalle determinazioni dell'AIFA pubblicate sulla Gazzetta Ufficiale. Un'altra tabella sinottica riporta le principali proprietà dei farmaci antidiabetici disponibili, con particolare attenzione a efficacia e sicurezza (Tab. II). Un'ulteriore tabella riporta le indicazioni autorizzate d'impiego per i vari antidiabetici in presenza d'insufficienza renale (Tab. III).

Il pioglitazone, in questo contesto, presenta caratteristiche interessanti per il suo effetto insulino-sensibilizzante e per effetti non strettamente collegati all'azione normoglicemizzante. Il pioglitazone, infatti, ha dimostrato di svolgere, oltre a un positivo effetto sul controllo glicemico, anche un buon effetto su quello lipidico (riduzione del colesterolo totale e dei trigliceridi; aumento del colesterolo HDL) e su quello pressorio <sup>12</sup>. Inoltre, sono documentati effetti favorevoli sulla risposta infiammatoria e l'attenuazione del danno endoteliale. Molto importante, ai fini pratici, è la possibilità

**Tabella I. Associazioni consentite con inibitori DPP-4, agonisti del recettore GLP-1, inibitori del SGLT-2\*\*\*.**

	Mono	Mf	Su	Pio	Rep	Agi	Ins	Sita	Vilda	Saxa	Lina	Dapa	Exe	Exe LAR	Lira	Lixi	Mf + Su	Mf + Pio	Mf + Ins	Su + Ins	Pio + Ins	Mf + Pio + Ins
Sita	Int. mf	Si	Si	Si	No	No	Si		No	No	No	No	No	No	No	No	Si	Si	Si	No	No	No
Vilda	Int. mf	Si	Si	Si	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	Si	No	Si	No	No	No
Saxa	No	Si	Si	Si	No	No	Si	No	No		No	No	No	No	No	No	Si	No	Si	No	No	No
Lina	Int. o c.i. mf	Si	No?	No	No	No	Si	No	No	No		No	No	No	No	No	Si	No	Si	No	No	No
Dapa*	Int. o c.i. mf	Si*	Si*	No	Si*	Si*	Si*	NS	NS	NS	NS		NS	NS	NS	NS	Si*	No	Si*	Si*	No	No
Exe	No	Si	Si	Si	No	No	Si#	No	No	No	No	No	No		No	No	Si	Si	Si#	No	No	Si#
Exe LAR	No	Si	Si	Si	No	No	No	No	No	No	No	No			No	No	Si	Si	No	No	No	No
Lira	No	Si	Si	No?	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	Si	Si	No	No	No	No
Lixi	No	Si	Si	Si	No	No	Si#	No	No	No	No	No	No	No	No	No	Si	Si	Si#	Si#	No	No

\* È scritto genericamente in associazione ad altri ipoglicemizzanti orali inclusa insulina.

\*\* Ma con metformina + pioglitazone = si.

† Non c'è indicazione esplicita a sulfonilurea isolata, ma a metformina + sulfonilurea = si. # Solo insulina basale.

Monoterapia; Mf: metformina; Su: sulfonilurea; Pio: pioglitazone; Rep: repaglinide; Agi: inibitori dell'alfa-glucosidasi; Ins: insulina; Sita: sitagliptin; Vilda: vildagliptin; Saxa: saxagliptin; Lina: linagliptin; Dapa: dapaglifozin; Exe: exenatide; Exe LAR: exenatide long-acting release; Lira: liraglutide; Lixi: lixisenatide; int.: intolleranza; c.i.: controindicazioni; NS: non studiata.

\*\*\* La Tabella si riferisce alle RCP, non alla rimborsabilità definita dalle determinazioni dell'AIFA pubblicate sulla Gazzetta Ufficiale.

**Tabella II.** Proprietà degli antidiabetici attualmente disponibili.

	AGI	METFORMINA	SU	GLINIDI	TZD	DPP4i	GLP-1RA	INSULINA	SGLT-2i
Efficacia sulla glicemia a digiuno*	0	+++	+++	+	+++	+	+++	++++	++
Efficacia sulla glicemia postprandiale*	+++	+	++	+++	+	+++	+++	++++	++
Peso**	0	0/↓	++	+	+++	0	↓	++++	↓
Ipoglicemie in monoterapia <sup>§</sup>	0	0	+++	++	0	0	0	++++	0
Studi su outcome CV <sup>†</sup>	-	+	+	-	+	In corso	In corso	+	In corso
Beneficio CHD <sup>‡</sup>	+	+	-	-	+	±	±	±	±
Effetti collaterali GI <sup>‡</sup>	+	+	-	-	-	+	++	-	-
Altri aspetti ed effetti collaterali <sup>§</sup>	Gli episodi di ipoglicemia che si verificano in corso di terapia devono essere trattati con somministrazione di glucosio, non di saccarosio								
		Ridotto assorbimento di acido folico e vitamina B <sub>12</sub> , acidosi lattica	Alterazione del pre-condizionamento ischemico del miocardio, per alcune SU	Sindrome coronarica acuta, ipersensibilità	Edemi, ritenzione di liquidi, CHF, fratture, carcinoma della vescica?	Rischio di pancreatite, infezioni URT	Rischio di pancreatite	Ritenzione di liquidi	Infezioni UT/GU
Costi ***	++	+	+	++	++	+++	++++	Variabili	Da definire
Esperienza con il farmaco <sup>¶</sup>	++	++++	++++	++	+++	+	+	++++	-

\* Efficacia: 0 = neutra; + = lieve; ++ = moderata; +++ = da moderata a marcata; ++++ = marcata.

\*\* Effetti: ↓ = favorevole; 0 = neutro; + = aumento lieve; ++ = aumento moderato; +++ = aumento da moderato a marcato; ++++ = aumento marcato.

<sup>§</sup> Rischio: 0 = neutro; + = lieve; ++ = moderato; +++ = da moderato a marcato; ++++ = marcato.

<sup>†</sup> Studi su outcome CV, Beneficio CHD, Effetti collaterali GI: + = presenti; - = assenti; ± nessuna associazione con rischio CV/risultati di studi su outcome CV attesi.

\*\*\* Costi: + = conveniente; ++ = abbastanza conveniente; +++ = costoso; ++++ = molto costoso.

<sup>¶</sup> Esperienza: + = molto limitata; ++ = limitata; +++ = elevata; ++++ = molto elevata; - = nuovo farmaco.

AGI: inibitori dell'alfa-glucosidasi; SU: sulfoniluree; TZD: glitazoni; DPP4i: inibitori della DPP4; GLP-1RA: agonisti del recettore del GLP-1; SGLT-2i: inibitori del SGLT-2; CV: cardiovascolari; CHO: cardiopatia ischemica; CHF: insufficienza cardiaca congestizia; GI: gastrointestinali; URT: tratto respiratorio superiore; UT: vie urinarie; GU: genitourinarie.

Nota: RPC di ciascun farmaco della classe terapeutica con rimando al sito dell'EMA, per esempio: [http://www.emea.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_Product\\_information/human/000771/WC500020327.pdf](http://www.emea.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_Product_information/human/000771/WC500020327.pdf) (Ultimo accesso 30 marzo 2013), <http://www.clinicaltrials.gov/>

**Tabella III.** Tabella sinottica per l'uso della terapia antidiabetica non insulinica nell'insufficienza renale.

FARMACO	VFG 60-89 ML/ MIN	VFG 30-59 ML/MIN	VFG 15-29 ML/MIN	VFG < 15 ML/ MIN	DIALISI
Metformina	Dose normale	Dose ridotta, monitoraggio	No	No	No
Glibenclamide	Dose ridotta, monitoraggio	Dose ridotta, monitoraggio	No	No	No
Gliclazide	Dose normale	Dose ridotta, monitoraggio	No	No	No
Glimepiride	Dose normale	Dose ridotta, monitoraggio	No	No	No
Glipizide	Dose normale	Dose ridotta, monitoraggio	No	No	No
Gliquadone	Dose normale	Dose ridotta, monitoraggio	No	No	No
Repaglinide	Dose normale	Attenzione alla titolazione	No	No	No
Pioglitazone*	Dose normale	Dose normale	Dose normale	No	No
Acarbose	Dose normale	Dose normale	No	No	No
Linagliptin**	Dose normale	Dose normale	Dose normale	Dose normale	Dose normale
Saxagliptin	Dose normale	2.5 mg uid	Cautela (esperienza limitata)	No	No
Sitagliptin	Dose normale	50 mg uid	25 mg uid	25 mg uid	25 mg uid
Vildagliptin	Dose normale	50 mg uid	50 mg uid	50 mg uid	Cautela (esperienza limitata)
Dapagliflozin**	Dose normale	No	No	No	No
Exenatide	Dose normale	5 µg (10 µg con cautela)	No	No	No
Exenatide LAR**	Dose normale	No	No	No	No
Liraglutide	Dose normale	No (scarsa esperienza)	No (nessuna esperienza)	No	No
Lixisenatide	Dose normale	Cautela (scarsa esperienza)	No (nessuna esperienza)	No (nessuna esperienza)	No (nessuna esperienza)
Insulina	Dose normale	Possibile riduzione fabbisogno	Possibile riduzione fabbisogno	Possibile riduzione fabbisogno	Possibile riduzione fabbisogno

\* Può causare ritenzione idrica che può esacerbare o precipitare una insufficienza cardiaca. \*\* Al momento non disponibile in Italia.

di prescrizione in associazione alla maggior parte degli altri anti-diabetici, con un rapporto costo/benefici favorevole.

Di seguito si propongono alcuni casi clinici nei quali le caratteristiche del paziente e la situazione complessiva rendono indicata la prescrizione di pioglitazone.

### Caso clinico 1. Algoritmo AMD/D

P.F., neurochirurgo di 53 anni, sovrappeso (BMI 28) e con diabete in scarso controllo in corso di terapia con metformina (HbA<sub>1c</sub> 8,1%; 65,0 mmol/mol), ben tollerata a dosaggio pieno (2550 mg/die). Trascorrendo la maggior parte del tempo in sala operatoria, ha come esigenza fondamentale quella di ridurre al minimo il rischio di ipoglicemie. Il profilo glicemico di tre giorni ben rappresentativi, condotto seguendo le raccomandazioni dell'IDF con un profilo a 5 punti (prima di colazione e cena; dopo colazione, pranzo e cena), rivela che oltre il 60% delle glicemie post-prandiali è maggiore di 160 mg/dl e che più del 60% delle glicemie a digiuno e prima di cena è superiore a 115 mg/dl.

Oltre a rinforzare l'intervento sullo stile di vita e a proseguire la terapia con metformina, l'algoritmo D suggerisce, in caso di iperglicemia a digiuno e post-prandiale l'aggiunta di un farmaco incretinico o di un inibitore della SGLT-2 (attualmente non disponibile in fascia A, in Italia). Volendo evitare una terapia iniettiva, il chirurgo accetta l'inserimento di un inibitore della DPP-4.

A distanza di alcuni mesi, la situazione complessiva è migliorata (HbA<sub>1c</sub> 7,6%; 59,6 mmol/mol), ma lo stile di vita è quello di sempre, così come sono immutate le esigenze di evitare ipoglicemie. Trattandosi di un soggetto adulto (età ≥ 45 e < 70 anni) senza complicanze cardiovascolari note o comorbidità di rilievo, il target glicemico appropriato è di 6,5% (45 mmol/mol), per cui è opportuno l'inserimento di un terzo farmaco. È da rilevare come in questa situazione, indipendentemente dal pattern delle iperglicemie, l'unico farmaco proposto dall'algoritmo (in alternativa all'inserimento dell'insulina) sia il pioglitazone (Fig. 1).

### Caso clinico 2. Algoritmo AMD/B

Marisa di anni 70, pensionata, vedova che vive da sola, sedentaria, è ipertesa dall'età di 58 anni e diabetica tipo 2 dall'età di 65 anni (in terapia con metformina 1000 mg x 2 die, massima dose tollerata).

Si presenta in studio del proprio medico di famiglia per la prescrizione della terapia cronica, il controllo degli esami di follow-up e la verifica dell'autocontrollo domiciliare della glicemia e della pressione, raccomandato a livello nazionale e internazionale, piuttosto che il controllo saltuario presso il curante o in farmacia. Il peso attuale è 70 kg (+1 kg negli ultimi 6 mesi), il BMI è 27 kg/m<sup>2</sup>, la circonferenza addominale 89 cm (precedente 87 cm).

Gli esami ematochimici indicano: glicemia a digiuno: 162 mg/dl, HbA<sub>1c</sub> 7,6% (60 mmol/mol), funzione renale ed elettroliti nella norma, colesterolo LDL a target.

Marisa effettua l'automonitoraggio della glicemia una volta ogni 15 gg (il lunedì) con un profilo a 5 punti, secondo le raccomandazioni nazionali AMD-SID (*Società Italiana di Diabetologia*)

2012<sup>13</sup>. Gli ultimi 5 profili glicemici mostrano, in sintesi che il 70% dei valori della glicemia a digiuno e il 22% dei valori della glicemia postprandiale risultano anormali. I valori pressori sono al 60% < 130-80 mm/Hg. In base al fenotipo (70 anni, assenza di complicanze cardiovascolari), gli algoritmi raccomandano un target della HbA<sub>1c</sub> ≤ 7% (≤ 53 mmol/mol).

La HbA<sub>1c</sub> registrata in cartella 3 mesi prima era 7,1% (54 mmol/mol) e la precedente, 9 mesi prima, 6,8% (51 mmol/mol). Nell'ultimo controllo il medico curante, avendo rilevato un controllo metabolico non ottimale, aveva raccomandato un controllo a breve distanza di tempo (dopo 2-3 mesi) e, con maggiore incisività, un incremento dell'attività fisica (una passeggiata di almeno 30 minuti al giorno). Il curante a questo punto decide, dunque, di associare un secondo farmaco alla metformina, ricordando la necessità di utilizzare farmaci che riducano al massimo il rischio di ipoglicemia (la paziente vive da sola!).

Seguendo il percorso proposto dagli algoritmi, siamo nella situazione descritta nell'algoritmo B (Fig. 2): soggetto con BMI < 30 kg/m<sup>2</sup> e HbA<sub>1c</sub> tra 48-75 mmol/mol (6,5-9%).

La paziente ha una prevalenza di iperglicemie a digiuno, e in questo caso l'unico farmaco raccomandato negli algoritmi in alternativa all'insulina è il pioglitazone. Il Curante verifica che non vi siano controindicazioni alla prescrizione del farmaco. In particolare egli con l'esame obiettivo si accerta che non vi siano segni di ritenzione idrica e/o di scompenso cardiaco: la paziente non riferisce dispnea a riposo o da sforzo, non vi sono edemi declivi e il torace è negativo all'ascoltazione. In cartella clinica, il MMG rileva che un ecocardiogramma effettuato 13 mesi prima evidenziava una frazione di eiezione pari a 60% in assenza di segni di disfunzione diastolica. La storia clinica di Marisa, infine, è muta circa la presenza di osteoporosi conclamata, in presenza anche di un basso rischio di malattia (no fumo, no menopausa precoce, no storia di fratture personali o familiari).

La prescrizione del pioglitazone appare appropriata anche per altri due motivi:

- il miglioramento della resistenza insulinica (la circonferenza addominale della sig.ra Lucia è 89 cm, in aumento negli ultimi 6 mesi);
- l'effetto blandamente positivo del pioglitazone anche sulla glicemia postprandiale (fuori target nel 22% delle ultime misurazioni domiciliari).

Il medico curante prescrive pertanto una terapia combinata di pioglitazone 15 mg + metformina 850 mg in associazione precostituita x 2 volte al dì e il controllo del compenso metabolico a tre mesi.

### Caso clinico 3. Algoritmo AMD/E

A.L., casalinga di 71 anni, normopeso (BMI 24,9; circonferenza della vita cm 90), abitudini di vita regolari, esegue un discreto movimento fisico (camminare) per i suoi molteplici impegni familiari. A parte una colecistectomia circa 3 anni or sono la paziente ha una anamnesi patologica remota negativa, in particolare per patologie cardiovascolari, e non ha assunto farmaci per la cura di patologie croniche fino alla diagnosi di diabete. L'esame obiettivo è nella norma e la pressione arteriosa 125/80 mmHg.

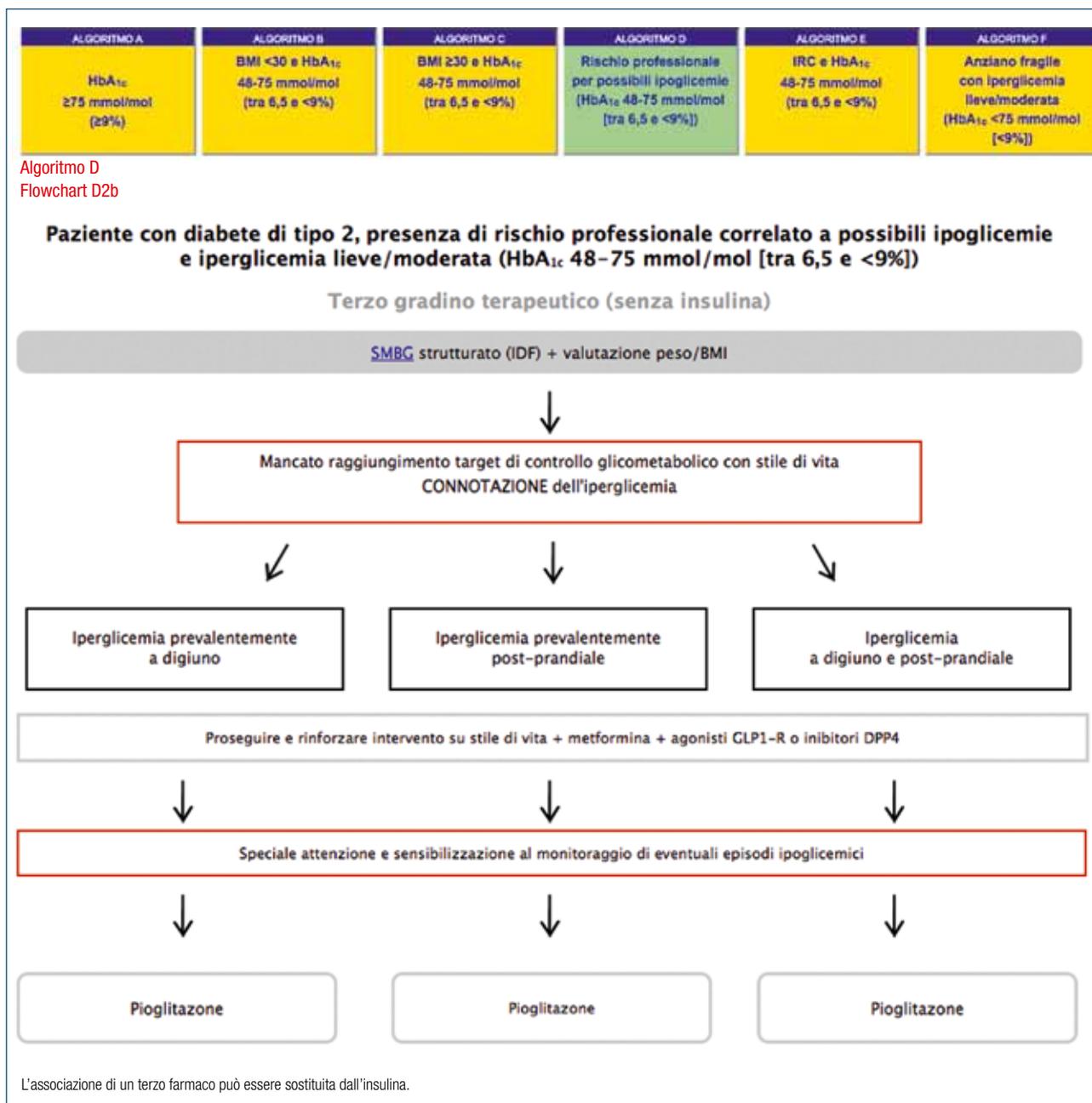


Figura 1.

Circa 2 mesi prima della visita dal diabetologo, a motivo di una fastidiosa intertrigine sottomammaria, ha eseguito esami di laboratorio che hanno evidenziato glicemia a digiuno 177 mg/dl e HbA<sub>1c</sub> 74 mmol/mol (8,9%), colesterolo LDL 139 mg/dl; la creatinemia era 1,1 mg/dl (VFG stimato MDRD 55 ml/min).

Il medico curante ha prescritto corrette misure igienico-dietetiche e metformina a dosi gradualmente crescenti. Purtroppo già alla dose di 500 mg al dì la paziente ha lamentato algie addominali e diarrea e ha sospeso la metformina, mantenendo una buona adesione alle regole igienico dietetiche. In attesa della visita del diabetologo la paziente ha eseguito autocontrollo glicemico "a scacchiera" che rivela che oltre il 60% delle glicemie a digiuno

e prima di cena è superiore a 115 mg/dl, mentre solo il 15% delle post-prandiali è maggiore di 160 mg/dl.

Per l'impostazione della eventuale terapia farmacologica è quindi possibile fare riferimento all'algoritmo terapeutico E: pazienti con IRC di grado lieve-moderato, intollerante alla metformina (Fig. 3). L'algoritmo terapeutico propone la terapia insulinica o, per la prevalente iperglicemia a digiuno, l'opzione fra un inibitore del DPP-4 o il pioglitazone.

La terapia insulinica appare difficilmente proponibile e accettabile per una paziente all'esordio del diabete e con una iperglicemia lieve/moderata; il pioglitazone è prescrivibile senza riduzione delle dosi come il linagliptin e diversamente da sitagliptin, vildagliptin

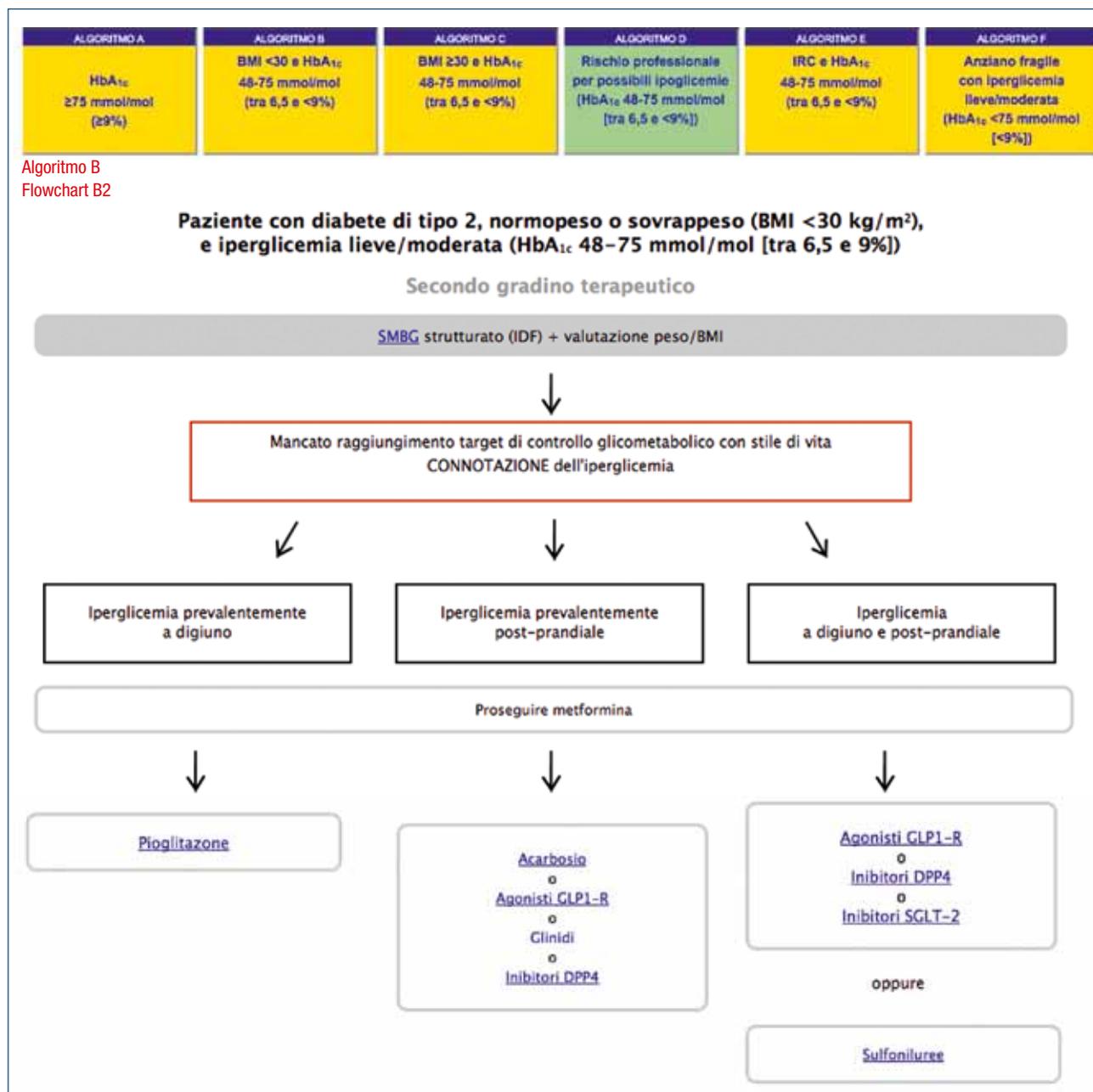


Figura 2.

e saxagliptin, le cui dosi devono essere ridotte. In più il pioglitazone è liberamente prescrivibile da ogni medico, senza obbligo di piani terapeutici specialistici e della loro ripetizione periodica. Viene pertanto prescritto pioglitazone alla dose di 30 mg/die. A distanza di tre mesi, il compenso glicemico è migliorato e raggiunge l'obiettivo per la paziente (HbA<sub>1c</sub> 53 mmol/mol; 7,0%), solo sporadiche glicemie in autocontrollo sono fuori target, il peso corporeo è costante e non sono presenti segni di scompenso cardiaco e nemmeno di ritenzione idrosalina, la funzionalità renale è stabile. La paziente ha seguito con scrupolo e costanza le prescrizioni igienico-dietetiche e la terapia farmacologica prescritta.

**Bibliografia**

- 1 Tschöpe D, Hanefeld M, Meier JJ, et al. *The role of co-morbidity in the selection of antidiabetic pharmacotherapy in type-2 diabetes.* Cardiovasc Diabetol 2013;12:62.
- 2 *AACE/ACE Comprehensive Diabetes Management Algorithm.* [http://www.aace.com/files/aace\\_algorithm.pdf](http://www.aace.com/files/aace_algorithm.pdf)
- 3 Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, et al. *Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach. Position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD).* Diabetologia 2012;55:1577-96.
- 4 Adler AI, Shaw EJ, Stokes T, et al.; Guideline Development Group.

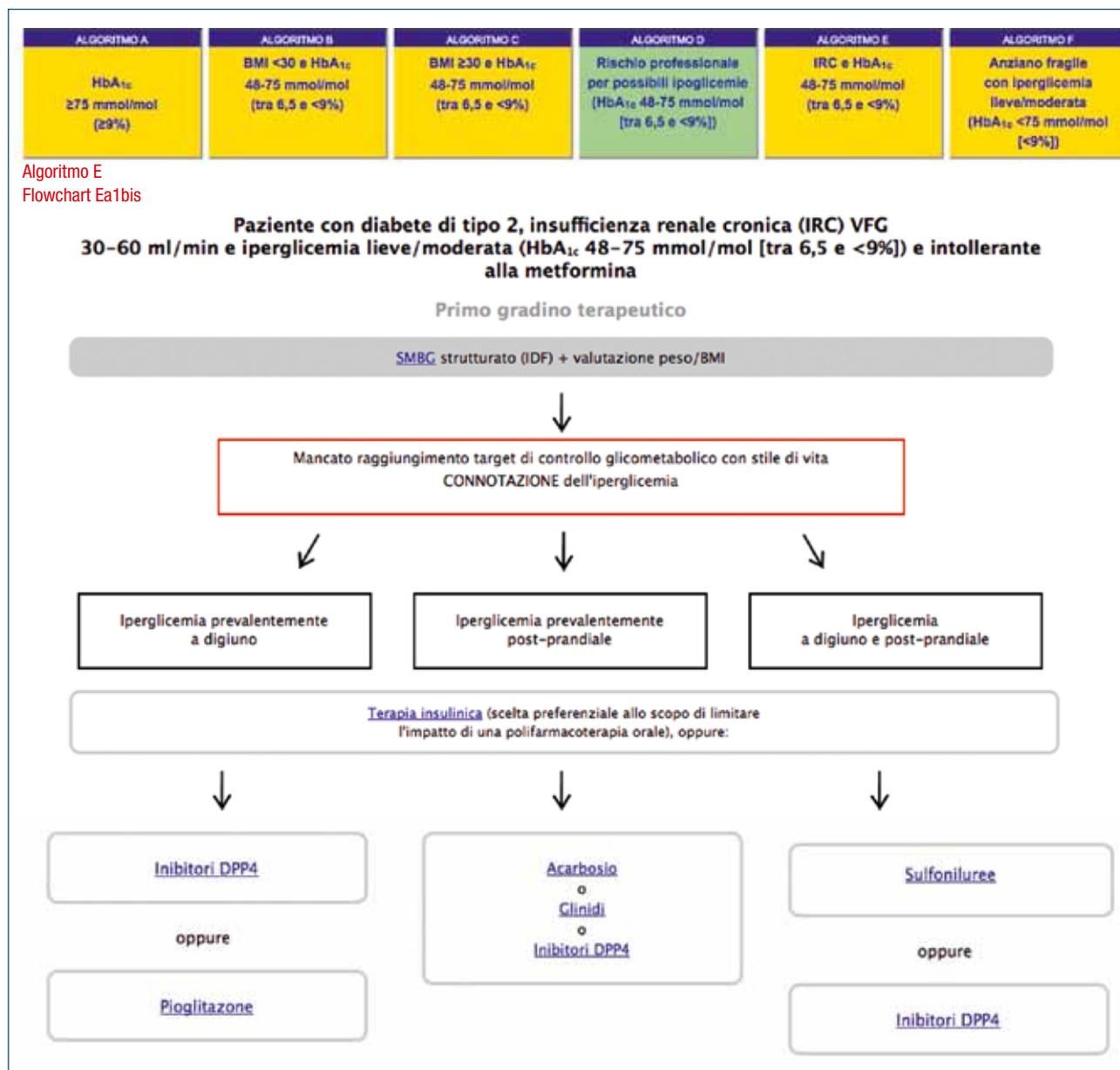


Figura 3.

Newer agents for blood glucose control in type 2 diabetes: summary of NICE guidance. *BMJ* 2009;338:b1668.

- Ceriello A, Gallo M, Armentano V, et al., on behalf of the Associazione Medici Diabetologi. *Personalizing treatment in type 2 diabetes: a self-monitoring of blood glucose inclusive innovative approach*. *Diabetes Technol Ther* 2012;14:373-8.
- Esposito K, Gentile S, Candido R, et al.; Associazione Medici Diabetologi. *Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: evidence and uncertainty*. *Cardiovasc Diabetol* 2013;12:81.
- AMD. *La personalizzazione della terapia nel diabete di tipo 2*. [http://www.aemmedi.it/algoritmi\\_en\\_2013/](http://www.aemmedi.it/algoritmi_en_2013/)
- Ceriello A, Gallo M, Gentile S, et al., on behalf of Associazione Medici Diabetologi (AMD). *To what extent is the new position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD) 'personalised'?* *Diabetologia* 2012;55:2853-5.

- International Diabetes Federation 2011 Guideline for management of post meal glucose in diabetes*. <http://www.idf.org/sites/default/files/postmeal%20glucose%20guidelines.pdf>
- Sinclair AJ, Paolisso G, Castro M, et al.; European Diabetes Working Party for Older People. *European Diabetes Working Party for Older People 2011 clinical guidelines for type 2 diabetes mellitus. Executive summary*. *Diabetes Metab* 2011;37(Suppl 3):S27-38.
- International Diabetes Federation 2009 Guideline on self-monitoring of blood glucose in non-insulin treated type 2 diabetes*. [www.idf.org/guidelines/self-monitoring](http://www.idf.org/guidelines/self-monitoring)
- Derosa G. *Efficacy and tolerability of pioglitazone in patients with type 2 diabetes mellitus: comparison with other oral antihyperglycaemic agents*. *Drugs* 2010;70:1945-61.
- [http://www.aemmedi.it/files/Linee-guida\\_Raccomandazioni/2013/RACCOMANDAZIONI%20%20PER%20L'AUTOCONTROLLO-signed.pdf](http://www.aemmedi.it/files/Linee-guida_Raccomandazioni/2013/RACCOMANDAZIONI%20%20PER%20L'AUTOCONTROLLO-signed.pdf)

## Risposte ai precedenti questionari 2013, vol. 13, n. 4

### Strategie di screening del diabete mellito tipo 2. Il ruolo del medico di medicina generale • I. Tindaro

#### Quali tra queste categorie sono considerate a rischio di diabete secondo gli Standard Italiani per la Cura del Diabete?

- a. IFG o IGT o HbA<sub>1c</sub> 6,00-6,49% (dosaggio allineato al metodo DCCT) o pregresso diabete gestazionale
- b. età ≥ 45 anni, specialmente se con BMI ≥ 25 kg/m<sup>2</sup>
- c. età < 45 anni, e una o più tra le seguenti condizioni: inattività fisica, familiarità di primo grado per DMT2; ipertensione arteriosa. Basse concentrazioni di colesterolo HDL (≤ 35 mg/dl) e/o ipertrigliceridemia (≥ 250 mg/dl). Nella donna, parto con feto macrosomico > 4 kg; ovaio policistico
- d. **tutte le precedenti**

#### 2. Quale fra questi criteri diagnostici è corretto?

- a. IFG viene diagnosticata in presenza di glicemia a digiuno tra 100-125 mg/dl
- b. IGT viene diagnosticata mediante OGTT in presenza di un valore glicemico a digiuno < 126 mg/dl e di un valore glicemico a 2 h dal carico di glucosio compreso tra 140 e 199 mg/dl
- c. il diabete mellito viene diagnosticato, in assenza di sintomi, dopo il riscontro in almeno 2 occasioni di glicemia a digiuno > 126 mg/dl, oppure glicemia > 200 mg/dl, 2 ore dopo carico orale di glucosio (eseguito con 75 g)
- d. **tutte le precedenti**

#### 3. Quali di queste procedure di screening opportunistico per la diagnosi precoce di DMT2, sono raccomandate dagli Standard Italiani per la Cura del Diabete?

- a. per lo screening del diabete è consigliato l'uso della glicemia capillare
- b. i programmi di screening basati sulla glicemia plasmatica a digiuno hanno un più favorevole rapporto costo/efficacia rispetto a quelli basati su OGTT
- c. l'esecuzione dell'OGTT può essere presa in considerazione nei soggetti ad alto rischio, in particolare con IFG, per meglio definire il rischio individuale di diabete e di malattie cardiovascolari
- d. **b + c**

#### 4. Quali di queste condizioni non rientra tra i criteri diagnostici della sindrome metabolica, secondo i criteri del NCEP ATP III?

- a. glicemia a digiuno > 100 mg/dl o diabete noto
- b. circonferenza addominale ≥ 102 cm nell'uomo e ≥ 88 cm nella donna
- c. **circonferenza addominale ≥ 94 cm nell'uomo e ≥ 80 cm nella donna**
- d. pressione arteriosa sistolica ≥ 130 e/o diastolica ≥ 85 mmHg

### Il diabete sommerso. Meglio prima che S.U.B.I.T.O.\* Una valutazione precoce della malattia nelle fasi precliniche. Un'area d'intervento e un'abilità elettiva della Medicina di Famiglia che si può affinare • C. Artale

#### 1. Per prevenire il diabete tipo due nel 58% delle persone prediabetiche è sufficiente ridurre il proprio peso corporeo del:

- e. **5-7%**
- f. 10-12%
- g. 12-15%
- h. 15-20%.

#### 2. Le emoglobine glicate che devono far pensare a una condizione prediabetica sono comprese tra:

- a. 6,00-7,00%
- b. 5,00-6,50%
- c. **5,7-6,4%**
- d. 5,5-7,00%

#### 3. L'uso di due dosi quotidiane ai pasti di metformina 850 mg nei prediabetici riduce la comparsa di diabete manifesto del:

- a. 15%
- b. 23%
- c. **31%**
- d. 50%

#### 4. Somministrare ramipril, captopril, losartan nei prediabetici riduce la comparsa di nuovi casi di diabete tipo due del:

- a. 5%
- b. 9%
- c. 20%
- d. **33%**

# XIII International Primary Care Diabetes Europe conference

23-24 May 2014  
**Barcelona** (Spain)

*Diabetes education  
in multimorbidity  
and hypoglycaemic  
management*

- Register online.  
Come and join us at  
the Conference!
- The scientific programme  
is published in detail on the website
- An application has been made  
to the European Accreditation  
Council for Continuing Medical  
Education (EACCME®) for  
CME accreditation of this event

**PCDE**  
primary care diabetes europe



[www.2014pcdeconference.org](http://www.2014pcdeconference.org)



## La terapia ragionata: antidiabetici nelle patologie epatiche e renali

Daniela Genoni

### Errata

**Tabella II.** Uso dei glitazoni nell'IRC (Wagstaff et al., 2002).

	IR LIEVE GFR 60-89	IR MODERATA 60 > GFR > 30	IR SEVERA 30 > GFR > 15	DIALISI O GFR < 15
Pioglitazone	OK	OK	OK	NO
Saxagliptin	Dose normale	2,5 mg uid	2,5 mg uid	2,5 mg uid *
Linagliptin **	Dose normale	Dose normale	Dose normale	Dose normale

\* Limitazioni in scheda tecnica (vildagliptin usato con cautela in questi pazienti; saxagliptin con esperienza molto limitata).

\*\* Al momento non disponibile in Italia.

**Tabella III.** Inibitori DPP-4. Aggiustamenti del dosaggio in CKD.

FARMACO	IR LIEVE (VFG 60-89 ML/MIN)	IR MODERATA (VFG 30-59 ML/MIN)	IR GRAVE (VFG 15-29 ML/MIN)	DIALISI O VFG < 15 ML/MIN
Sitagliptin	Dose normale	50 mg uid	25 mg uid	25 mg uid
Vildagliptin	Dose normale	50 mg uid	50 mg uid	50 mg uid

**Tabella IV.** Tabella sinottica per l'uso della terapia antidiabetica nell'insufficienza renale (fonte [http://www.aemmedi.it/algoritmi\\_it\\_2012/algoritmo-e.html](http://www.aemmedi.it/algoritmi_it_2012/algoritmo-e.html)).

FARMACO	IR LIEVE (VFG 60-89 ML/MIN)	IR MODERATA (VFG 30-59 ML/MIN)	IR GRAVE (VFG 15-29 ML/MIN)	DIALISI O VFG < 15 ML/MIN
Metformina	Dose normale	Dose ridotta - Monitoraggio	No	No
Glibenclamide	Dose ridotta - monitoraggio	Dose ridotta - Monitoraggio	No	No
Glicazide	Dose normale	Dose ridotta - Monitoraggio	No	No
Repaglinide	Dose normale	Attenzione alla titolazione	No	No
Pioglitazone *	Dose normale	Dose normale	Dose normale	No
Acarbose	Dose normale	Dose normale	No	No
Sitagliptina	Dose normale	50 mg uid	25 mg uid	25 mg uid
Vildagliptin	Dose normale	50 mg uid	50 mg uid	No
Saxagliptin	Dose normale	2,5 mg uid	2,5 mg uid	No
Linagliptin **	Dose normale	Dose normale	Dose normale	Dose normale
Exenatide	Dose normale	5 µg (10 µg con cautela)	No	No
Liraglutide	Dose normale	No (scarsa esperienza)	No (nessuna esperienza)	No
Insulina	Dose normale	Possibile riduzione fabbisogno	Possibile riduzione fabbisogno	Possibile riduzione fabbisogno

\* Può causare ritenzione idrica che può esacerbare o precipitare una insufficienza cardiaca.

\*\* Al momento non disponibile in Italia.

## Corrige

pag. 167: *Gli analoghi del GLP-1 disponibili in Italia oltre a exenatide, sono liraglutide e lisixenatide.*

**Tabella II.** Uso dei glitazoni nell'IRC (Wagstaff et al., 2002).

	IR LIEVE GFR 60-89	IR MODERATA 60 > GFR > 30	IR SEVERA 30 > GFR > 15	DIALISI O GFR < 15
Pioglitazone	OK	OK	OK	NO

\* Limitazioni in scheda tecnica (vildagliptin usato con cautela in questi pazienti; saxagliptin con esperienza molto limitata).

**Tabella III.** Inibitori DPP-4. Aggiustamenti del dosaggio in CKD.

FARMACO	IR LIEVE (VFG 60-89 ML/MIN)	IR MODERATA (VFG 30-59 ML/MIN)	IR GRAVE (VFG 15-29 ML/MIN)	DIALISI O VFG < 15 ML/MIN
Linagliptin	Dose normale	Dose normale	Dose normale	Dose normale
Sitagliptin	Dose normale	50 mg uid	25 mg uid	25 mg uid
Saxagliptin	Dose normale	2,5 mg uid	2,5 mg uid	2,5 mg uid *
Vildagliptin	Dose normale	50 mg uid	50 mg uid	50 mg uid

**Tabella IV.** Tabella sinottica per l'uso della terapia antidiabetica nell'insufficienza renale (fonte [http://www.aemmedi.it/algoritmi\\_it\\_2012/algoritmo-e.html](http://www.aemmedi.it/algoritmi_it_2012/algoritmo-e.html)).

FARMACO	IR LIEVE (VFG 60-89 ML/MIN)	IR MODERATA (VFG 30-59 ML/MIN)	IR GRAVE (VFG 15-29 ML/MIN)	DIALISI O VFG < 15 ML/MIN
Metformina	Dose normale	Dose ridotta - Monitoraggio	No	No
Glibenclamide	Dose ridotta - monitoraggio	Dose ridotta - Monitoraggio	No	No
Glicazide	Dose normale	Dose ridotta - Monitoraggio	No	No
Repaglinide	Dose normale	Attenzione alla titolazione	No	No
Pioglitazone*	Dose normale	Dose normale	Dose normale	No
Acarbose	Dose normale	Dose normale	No	No
Sitagliptin	Dose normale	50 mg uid	25 mg uid	25 mg uid
Vildagliptin	Dose normale	50 mg uid	50 mg uid	No
Saxagliptin	Dose normale	2,5 mg uid	2,5 mg uid	No
Linagliptin	Dose normale	Dose normale	Dose normale	Dose normale
Exenatide	Dose normale	5 µg (10 µg con cautela)	No	No
Liraglutide	Dose normale	No (scarsa esperienza)	No (nessuna esperienza)	No
Insulina	Dose normale	Possibile riduzione fabbisogno	Possibile riduzione fabbisogno	Possibile riduzione fabbisogno

\* Può causare ritenzione idrica che può esacerbare o precipitare una insufficienza cardiaca.