



ISSN 2037-6618



**Società Italiana di Medicina Generale**

Volume **quattordici** Numero **tre** Settembre **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  
Twitter: @andreatognelli

### 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: Eremo di Santa Caterina del Sasso, Lago Maggiore, Leggino (VA).

Finito di stampare presso le Industrie Grafiche della Pacini Editore S.p.A. - Settembre 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

ATC A10 farmaci per la cura del diabete - Uno sforzo comune per un obiettivo condiviso: il modello Sicilia  
P.F.M. Saccà, U. Alecci..... 119

## Sezione di formazione per l'autovalutazione

### Aggiornamento

L'ipoglicemia nella segnalazione spontanea: l'esperienza della Regione Sicilia  
C. Bonfiglio, V. Pizzimenti, V. Ientile, M.P. Cotroneo, G. Trifirò, U. Alecci, A.P. Caputi..... 122

Iperglicemia e rischio cardiovascolare: quale terapia insulinica  
M. Gallo..... 129

### Governo clinico

Terapia insulinica nel diabete mellito tipo 2: un viaggio non di sola andata  
E.L. Romeo, G. Stagno, N. Musacchio, G.T. Russo..... 136

### Pratica professionale

Standard di cura italiani del paziente con diabete mellito tipo 2.  
Commento al secondo step: metformina + sulfaniluree/glinidi  
e metformina + pioglitazone  
C. Origlia..... 140

### Caso clinico

Il paziente diabetico con insufficienza renale  
G. Marelli..... 145

### Report congressi e convegni

12° Congresso Regionale della Società Italiana di Medicina Generale Lombardia  
M. Passamonti, G. Medea..... 149

10° Congresso Regionale della Società Italiana di Medicina Generale Sicilia  
U. Alecci..... 150

### Perle di pratica professionale

La metformina non tollerata: possibili soluzioni  
I. Ciullo, N. Musacchio..... 151

### Una pagina per il paziente

Il buon uso del farmaco  
P.M. Mandelli..... 153

### Tutto diabete

Utilizzo di exenatide LAR in un paziente con diabete mellito tipo 2, ipertensione e iperlipemia  
A. Stagliano..... 156

Caso clinico: paziente diabetico con glucagonoma  
C. Berra..... 158

Caso clinico: casalinga obesa e con diabete  
L. Kundisova..... 160

### Notizie dal mondo del farmaco

Effetti dell'acarbose sulla secrezione del GLP-1  
A. Ceriello..... 162

GLP-1 Receptor Agonists: dalla farmacologia alla pratica clinica  
M.C. Rossi..... 165

Impatto dell'ipoglicemia e nuove prospettive per il trattamento del diabete  
M.C. Rossi..... 170

Canagliflozin: una nuova opportunità terapeutica nel diabete tipo 2  
P. Di Bartolo..... 176

Flessibilità del momento di somministrazione di lixisenatide nei pazienti con diabete mellito tipo 2: risultati dello studio MAIN MEAL  
A. Dardano, S. Del Prato..... 185

### Focus

#### Obesità

Terapia dietetica del grande obeso: l'approccio con diete fortemente ipoglicemiche chetogeniche  
M. Comaschi..... 190

#### Chetoacidosi

La chetoacidosi diabetica nell'adulto: cosa fare  
D. Gullo..... 195

### Sezione di autovalutazione

Risposte ai precedenti questionari anno 2014, volume 14, numero 2 ..... 200

## ATC A10 farmaci per la cura del diabete Uno sforzo comune per un obiettivo condiviso: il modello Sicilia

**Paolo Francesco Maria Saccà<sup>1</sup>**  
**Umberto Alecci<sup>2</sup>**

<sup>1</sup> Consulente AGENAS,  
Piano di Rientro, Regione Sicilia;

<sup>2</sup> Medico di Medicina Generale,  
Componente Commissione  
Regionale per il Prontuario  
Terapeutico Ospedaliero-Territoriale  
della Regione Sicilia (PTORS)

In Italia il diabete colpisce il 5,4% della popolazione, in Sicilia questo dato sale al 6,2% con il conseguente primo effetto di determinare un costo/patologia superiore; qui finiscono le differenze e non come fatto osservare che "i malati di diabete in Sicilia sono diversi".

Infatti il diabete in Sicilia è tra le patologie che hanno un maggiore impatto non solo sulla spesa farmaceutica, ma anche sulla spesa ospedaliera.

Una serie di percorsi e di azioni programmatiche sono state messe in atto per cercare di inquadrare la patologia in un percorso virtuoso, offrendo ai malati il massimo dell'offerta di salute possibile con il giusto uso delle risorse.

Tra le azioni intraprese dalla Regione Sicilia ricordiamo il Decreto Assessoriale 569 del 22/03/2013 che riguarda il monitoraggio e la tracciabilità delle prescrizioni sulle sette classi ATC a maggior spesa.

A distanza di un anno dal Decreto Assessoriale n. 569 sulle ATC a maggior spesa sul territorio siciliano, proviamo a trarre dei risultati e poniamoci una domanda: è un modello esportabile? Possiamo porre all'interno di questa domanda un'altra domanda che qualcuno si è già posto: c'è realmente bisogno di un uso così ampio delle incretine e delle nuove associazioni di molecole?

I vantaggi clinici delle nuove molecole sono innumerevoli, sono reali, concreti, misurabili e aumentano, notevolmente, la sicurezza d'uso.

Di contro, passando dalle terapie a basso costo alle nuove terapie innovative e ad alto costo, l'impatto sulla spesa è decisamente evidente.

A questo punto è necessario trovare delle vie d'uscita a quello che può diventare un complesso problema di gestione della spesa.

Nelle seguenti Tabelle possiamo vedere dati che permettono di accendere un focus preciso sugli obiettivi e sulla spesa reale aggiornata al primo trimestre 2014.

Come possiamo notare nella Tabella I sono indicati gli obiettivi di spesa previsti dal D.A. 569 suddivisi per singola ASP (Azienda Sanitaria Provinciale).

Ricordiamo che tali obiettivi sono calcolati su dati epidemiologici oggettivi e sulla spesa Italia per ATC A10.

Nella Tabella II possiamo invece vedere la spesa 2013 e quella del primo trimestre 2014.

È evidente il non raggiungimento dell'obiettivo di spesa per l'anno 2013 che viene sforato per oltre 11 milioni, con un incremento addirittura sull'anno precedente.

Il primo trimestre 2014 registra una parziale inversione di rotta con la spesa che scende dell'8,47% in linea con la diminuzione della spesa Italia.

I primi dati sul secondo trimestre 2014 confermano il trend in diminuzione portando il dato regionale del primo semestre 2014 a -10,4%, risultato certamente lusinghiero.

Due sono le vie d'uscita che ci possono permettere di raggiungere gli obiettivi di risparmio: l'appropriatezza e l'aderenza.

L'appropriatezza si sta perseguendo con l'aiuto della Medicina Generale e delle figure specialistiche ospedaliere e territoriali che sono chiamate a monitorare e razionalizzare le prescrizioni in tutti quei casi ove sia possibile contenere lo spreco, senza dimenticare di continuare ad assicurare adeguati standard di cura del paziente.

A tal proposito vanno ricordate una serie di iniziative di condivisione con la Medicina Generale e con le strutture ospedaliere e territoriali che hanno permesso con metodiche differenti da ASP ad ASP, ma con obiettivo comune un risultato positivo:

### CORRISPONDENZA

UMBERTO ALECCI  
umalecci@gmail.com

Tabella I. Decreto Assessoriale n. 569 del 22/03/2013.

CLASSE A10 - FARMACI USATI NEL DIABETE				
	SPESA ANNO 2012	SPESA LORDA ANNO 2013	SPESA LORDA ANNO 2014	SPESA LORDA ANNO 2015
ASP Agrigento	8.758.802	7.521.703	6.903.153	5.666.054
ASP Caltanissetta	5.012.263	4.437.478	4.150.086	3.575.301
ASP Catania	20.524.195	18.052.727	16.816.993	14.345.525
ASP Enna	3.272.062	2.878.098	2.681.117	2.287.153
ASP Messina	12.664.158	10.851.511	9.945.187	8.132.540
ASP Palermo	23.204.238	20.647.300	19.368.832	16.811.894
ASP Ragusa	4.513.251	4.307.916	4.205.248	3.999.913
ASP Siracusa	5.351.762	5.286.552	5.253.948	5.188.738
ASP Trapani	6.681.801	6.210.141	5.974.312	5.502.652
Totale Regione	89.982.531	80.193.426	75.298.876	65.509.770

Tabella II. Spesa classe ATC A10.

ANNO 2013 GRUPPO A10	SPESA EFFETTIVA ANNO 2013	OBIETTIVO SPESA ANNO 2013 D.A. 569/13	DIFFERENZA	SPESA ANNO 2012 D.A.	DIFFERENZA 2013/2012
Sicilia	€ 91.252.530	€ 80.193.426	€ 11.059.104	€ 89.985.532	€ 1.269.998
	SPESA LORDA 1° TRIMESTRE 2013	SPESA LORDA 1° TRIMESTRE 2014	DIFFERENZA IN %		
Sicilia	€ 23.536.853	€ 21.544.038	-8,47		
Italia	€ 138.690.854	€ 127.395.477	-8,14		

- consegna del primo ciclo terapeutico alla dimissione ospedaliera;
- condivisione di percorsi di cura ospedale territorio;
- analisi, condivisione e monitoraggio delle criticità di spesa con il Servizio Farmaceutico Aziendale;
- monitoraggio dei flussi di spesa e conseguenti interventi da parte della commissione regionale farmaco PTORS (Prontuario Terapeutico Ospedaliero-Territoriale della Regione Siciliana);
- aumentata responsabilità prescrittiva di tutti gli attori con particolare attenzione alla Medicina Generale che ha acquisito l'autorità a prescrivere farmaci ad alto costo con l'attuazione di piani terapeutici di appropriatezza e aderenza.

Senza entrare nell'autonomia dei servizi farmaceutici aziendali, che sono i responsabili della gestione della risorsa farmaco sul territorio siciliano, ci sembra interessante sottoporre due esempi di progettualità condivisa con la Medicina Generale:

- il progetto "TARGET", condiviso con tutte le figure della Medicina Generale e dei responsabili ospedalieri e territoriali delle branche specialistiche, con lo scopo di affrontare gli aspetti più pregnanti inerenti i percorsi diagnostico-terapeutici condivisi con gli specialisti, al fine di migliorare l'appropriatezza terapeutica e la "compliance" del paziente in un'ottica di razionalizzazione delle risorse con esiti duraturi ed efficaci per

le principali patologie croniche, come appunto diabete, ipertensione, Nota 13 asma e BPCO;

- riunioni in gruppi omogenei di operatori del territorio, con analisi delle criticità prescrittive da parte del servizio farmaceutico, della Medicina Generale e degli specialisti di settore, con controllo a sei mesi dei risultati, ha portato un'importante razionalizzazione delle risorse con risparmi di spesa ben superiori alla media nazionale del 8,14%. Rendere omogenei questi percorsi nelle varie Aziende Sanitarie, e quindi consolidare i risultati, sarà la sfida per il 2013\2014.

Altro esempio di razionalizzazione della spesa farmaceutica è stato certamente:

- il monitoraggio dei farmaci ad alto costo della classe ATC C10AA mediante l'istituzione di una scheda di monitoraggio e appropriatezza che, seguendo i dettami della Nota 13, ha di fatto ricondotto la prescrizione di queste molecole garantendo alla Medicina Generale pari dignità e autorità prescrittiva con le strutture ospedaliere, impegnando tutti gli attori a sottoscrivere la situazione clinica del paziente, le eventuali ADR (segnalazioni di reazione avversa) e il monitoraggio delle stesse nel tempo.

Anche questa iniziativa in vigore dal giugno 2014 sta dando una serie di risultati efficaci.

Infine, la giusta corrispondenza tra le raccomandazioni prescrittive del medico e il comportamento del paziente nel seguirne i dettami evita un peggioramento della qualità di vita e una spesa farmaceutica inutile con farmaci inutilizzati, un giusto richiamo all'aderenza alla terapia.

Oggi le nostre analisi sulla prescrizione ci permettono di vedere che l'aderenza alla terapia arriva solo al 60%.

Concludendo, nell'analisi del costo della farmaceutica territoria-

le, diventa quanto mai importante che il medico prescrittore basi il rapporto con il paziente tenendo conto di importanti variabili:

- fattori legati alla situazione socio economica;
- fattori legati alla complessità del trattamento farmacologico;
- fattori legati alla fragilità fisica e psicologica del paziente.

L'adeguata miscela di questi elementi porterà certamente a un riequilibrio dei costi e quindi a un migliore utilizzo delle risorse non solo per la Regione Sicilia ma anche per tutto il territorio nazionale.

## L'ipoglicemia nella segnalazione spontanea: l'esperienza della Regione Sicilia

### Riassunto

L'ipoglicemia è una condizione clinica caratterizzata da un livello ematico di glucosio inferiore al valore soglia, che ha un notevole impatto clinico, sociale ed economico.

Il trattamento del diabete tipo 2 mira al raggiungimento del target del profilo glicemico, e l'ipoglicemia, analogamente alla iperglicemia, compromette tale risultato.

Il riconoscimento delle ipoglicemie, il loro inquadramento come ADRs (prevedibili e prevenibili, non considerandole "ineluttabilmente" come un evento "contemplato" nel trattamento ipoglicemizzante), e la loro conseguente segnalazione alla RNFV (Rete Nazionale di Farmacovigilanza), può migliorare il management della malattia diabetica. Ciò è realizzabile soprattutto attraverso la personalizzazione della terapia, che non può chiaramente prescindere dall'anamnesi clinica-farmacologica dei pazienti, dallo stretto monitoraggio della terapia scelta e quindi dalla valutazione del rapporto rischio/beneficio del trattamento.

Scopo del nostro lavoro è l'analisi delle ipoglicemie registrate durante il monitoraggio, proposto dall'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA), sull'utilizzo dei farmaci ipoglicemizzanti di vecchia e nuova generazione e la percezione che la Medicina Generale ha della ipoglicemia come ADR.

### Introduzione

I dati riportati nell'annuario statistico ISTAT 2013 indicano che è diabetico il 5,4% degli italiani (5,3% delle donne e 5,6% degli uomini), pari a oltre 3 milioni di persone. La prevalenza del diabete aumenta con l'età fino a raggiungere il 20,4% nelle persone con età uguale o superiore ai 75 anni.

Questi dati si traducono in un impatto sociale notevole.

Il diabete ha infatti un costo pari al 9% delle risorse sanitarie nazionali<sup>1</sup>, anche se possiamo affermare che non è il trattamento del diabete di per sé la fonte maggiore dei costi, quanto le complicanze cui espone la malattia diabetica: infatti, solo il 7% della spesa riguarda i farmaci antidiabetici, il 25% è legato alle terapie per le complicanze e le patologie concomitanti, mentre il 68% è relativo al ricovero ospedaliero e alle cure ambulatoriali<sup>2,3</sup>.

Dati recentissimi (*Italian Barometer Diabetes Forum*) del 2014 quantificano in circa 11,2 miliardi l'anno il costo delle cure per il diabete, pari al 10% del budget sanitario e, una fetta consistente di questa spesa, è rappresentata dalle ospedalizzazioni, che pesano per oltre il 58% (circa 6 miliardi di euro) sulla spesa totale per il diabete.

### Diabete e ipoglicemia

Nel corso della storia naturale del diabete mellito le complicanze acute e croniche sono purtroppo molto frequenti.

Le complicanze acute del diabete comprendono sia gli scompensi iperglicemici acuti (chetoacidosi/iperosmolarità) sia l'ipoglicemia.

Particolarmente rischiosa è per il paziente un'ipoglicemia severa, che può condurre all'ospedalizzazione.

L'Istituto Superiore di Sanità ha condotto un'analisi dei ricoveri per complicanze acute nel de-

Concetta Bonfiglio<sup>1</sup>  
Valeria Pizzimenti<sup>2</sup>  
Valentina Ientile<sup>2</sup>  
Paola Maria Cotroneo<sup>2</sup>  
Gianluca Trifirò<sup>2</sup>  
Umberto Alecci<sup>1</sup>  
Achille Patrizio Caputi<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Società Italiana di Medicina Generale (SIMG), Messina;

<sup>2</sup> Dipartimento di Farmacologia Clinica, Università di Messina

#### PAROLE CHIAVE

Terapia ipoglicemizzante • ADRs •  
Ipoglicemia

#### CORRISPONDENZA

CONCETTA BONFIGLIO  
co.bonfiglio@gmail.com

cennio 2001-2010, che ha esaminato l'andamento nazionale dei ricoveri per complicanze acute del diabete <sup>4</sup>.

Nel periodo in osservazione sono stati individuati oltre 7,6 milioni i ricoveri correlati al diabete in Italia; tra questi, il 3,5% (266.374 ricoveri) è stato generato dalle complicanze acute della malattia, e cioè da episodi di coma ipoglicemico (5,6% dei ricoveri per complicanze) o da complicanze iperglicemiche acute (chetoacidosi e iperosmolarità), che rappresentano ben il 94,4% dei ricoveri per complicanze acute.

Il trattamento del diabete ha come primo obiettivo il raggiungimento del target dell' HbA<sub>1c</sub>, essendo questo parametro il principale predittore delle complicanze micro- e macrovascolari <sup>6-8</sup>. Diversi studi hanno infatti dimostrato come lo stretto controllo glicemico porti alla riduzione del rischio di insorgenza e/o alla progressione di retinopatia e nefropatia diabetica <sup>9-10</sup>. Altrettante evidenze in merito alla riduzione degli eventi cardiovascolari non sono emerse da altri importanti studi: ACCORD, ADVANCE, VADT <sup>11-13</sup>. Dagli stessi studi è emerso invece un aumentato rischio di insorgenza di ipoglicemia nel tentativo di osservare uno stretto controllo glicemico <sup>14-15</sup>.

L'età media dei pazienti ricoverati per le complicanze acute da iperglicemia è risultata essere di 57 anni; più avanzata invece l'età dei ricoverati per coma ipoglicemico (circa 67 anni).

L'ipoglicemia rappresenta un temibile evento in corso di terapia ipoglicemizzante, con importante impatto sanitario, rappresentando la principale causa di accesso al Pronto Soccorso e conseguente ospedalizzazione per cause iatrogene <sup>16-17</sup>.

L'ipoglicemia può interessare dal 20 al 60% dei pazienti affetti da diabete tipo 2 sottoposti a trattamento intensivo e in particolare nei soggetti anziani/fragili <sup>18</sup>.

Possono essere individuati dei fattori di rischio predisponenti all'insorgenza di ipoglicemia in corso di terapia nel trattamento del diabete tipo 2, come riportato in Tabella I <sup>16</sup>.

Trial recenti sottolineano l'importanza di mantenere, nel paziente anziano, un ragionevole range glicemico <sup>19</sup>. Una metanalisi di 5 trials randomizzati e controllati ha evidenziato l'aumentata inci-

denza di episodi di ipoglicemia in corso di trattamento intensivo ipoglicemizzante <sup>20</sup>.

I pazienti anziani in particolare presentano un elevato rischio di incorrere in cadute <sup>21</sup> e di sviluppare demenza <sup>22</sup>, ed essendo più esposti all'insorgenza di ADRs, necessitano di un personalizzato approccio terapeutico che tenga conto dei molteplici fattori di rischio.

Nasce proprio per tale motivo lo studio HYSBERG (*Hypoglycemia Social Burden in the Elderly and Related Geriatric Problems*) <sup>23</sup>, per l'esigenza di individuare i risvolti sociali delle ipoglicemie insorte in pazienti diabetici anziani, condotto da FerderAnziani, in collaborazione con il Consorzio Mario Negri Sud, e l'*Italian Barometer Diabetes Observatory*.

Naturalmente non tutti i farmaci utilizzati nel trattamento del diabete hanno lo stesso potere di indurre ipoglicemia e il rischio è anche legato alle associazioni.

In Tabella II vengono riportate le correlazioni fra antidiabetico e rischio di ipoglicemia <sup>24-7</sup>.

L'ipoglicemia può essere schematizzata in tre gradi, a seconda dei sintomi e dei provvedimenti richiesti per la sua risoluzione:

- *grado lieve*, in cui sono presenti sintomi neurogenici quali tremori, palpitazioni e sudorazione, e in cui il paziente è in grado di gestire autonomamente il problema;
- *grado moderato*, in cui si sviluppano sintomi neuroglicopenici, quali astenia e confusione mentale, e in cui il paziente riesce ancora a mettere in atto provvedimenti terapeutici in autonomia;
- *grado grave*, in cui si ha un'alterazione dello stato di coscienza ed è necessario l'intervento di terzi per risolvere il quadro clinico <sup>5-7</sup>.

## L'ipoglicemia nella segnalazione spontanea

Alla luce della prevalenza crescente della popolazione affetta da diabete tipo 2, dell'immissione in commercio di nuovi farmaci, della necessità di mantenere un rapporto del profilo rischio/beneficio del trattamento ipoglicemizzante, l'AIFA (Agenzia Italiana del Farmaco), ha promosso un progetto di farmacovigilanza attiva, nella Regione Sicilia, per raccogliere, attraverso il sistema della Segnalazione Spontanea Organizzata, informazioni utili al miglioramento del management dei farmaci in commercio. La farmacovigilanza, diviene pertanto, strumento attivo di monitoraggio delle terapie.

Nel 2010 prende avvio il progetto di farmacovigilanza attiva "Monitoraggio intensivo dei farmaci ipoglicemizzanti nel diabete tipo 2. Valutazione di eventi avversi", finanziato dall'AIFA alla Regione Sicilia, con il coinvolgimento del Centro Regionale per la Segnalazione Spontanea Organizzata, l'AOU "Policlinico G. Martino" di Messina e la Società Italiana di Medicina Generale (SIMG).

Il progetto ha come obiettivo la valutazione delle ADR in corso di terapia ipoglicemizzante, per acquisire informazioni sulla sicurezza dei farmaci di vecchia e nuova generazione.

Sono stati individuati 90 medici di medicina generale (MMG), appartenenti alle 9 province regionali, e 5 Centri di Diabetologia

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

• 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
• Insufficienza renale anche lieve
• Polifarmacoterapia e comorbidità

**Tabella II.** Farmaci antidiabetici e rischio di ipoglicemia.

FARMACO	RISCHIO DI IPOGLICEMIA
Metformina	Basso
Inibitori dell'alfa-glucosidasi	Assente
Sulfoniluree e glinidi: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Glibenclamide</li> <li>• Glimepiride</li> <li>• Glicazide</li> </ul>	Alto Basso Relativo
Meglitinidi	Basso
Tiazolidinedioni-pioglitazone	Assente <i>Il rischio aumenta in combinazione con metformina o sulfoniluree</i>
Inibitori dell'enzima dipeptidil-peptidasi-4 (DPP-4): <ul style="list-style-type: none"> <li>• Sitagliptin</li> <li>• Vildagliptin</li> <li>• Saxagliptin</li> </ul>	Basso Basso Basso <i>Il rischio aumenta in combinazione con sulfoniluree</i>
Agonisti per il recettore <i>glucagon-like peptide-1</i> (GLP-1) (incretine) <ul style="list-style-type: none"> <li>• Liraglutide</li> <li>• Exenatide</li> </ul>	Basso Basso <i>Il rischio aumenta in combinazione con sulfoniluree</i>
Insuline <ul style="list-style-type: none"> <li>• Insulina basale</li> <li>• Analoghi</li> <li>• Pre-miscelate</li> </ul>	Basso Basso Basso

regionali. I MMG che hanno aderito al progetto sono stati 53, ciascuno con il compito di reclutare 15 pazienti consecutivi diabetici per i quali si ritenesse opportuno modificare la terapia in atto, o pazienti naive per i quali si ritenesse opportuno iniziare un trattamento farmacologico. I MMG hanno compilato una scheda di inizio trattamento con la raccolta dei dati antropometrici, clinici, farmacologici (inerenti la malattia diabetica e le comorbidità), e successivamente hanno sottoposto i pazienti a un'intervista telefonica durante la 1 e 2 settimana e il 1, 2, 3 mese di trattamento, valutando l'aderenza alla terapia, le modifiche della stessa, attenzionando l'eventuale insorgenza di ADRs, da segnalare mediante schede di segnalazione al sistema di FV. Al 4 mese il paziente veniva sottoposto a visita ambulatoriale con aggiornamento dei dati antropometrici, clinici e farmacologici. Il monitoraggio continua quadrimestralmente per tre anni. In Tabella III vengono riportati i dati relativi al campione di popolazione, in relazione all'utilizzo dei farmaci ipoglicemizzanti. Tale analisi ci permette anche una valutazione della gravità della malattia.

Nella Figura 1 è schematizzata la prescrizione dei farmaci nella popolazione in studio.

## Risultati

Durante il periodo di monitoraggio sono state segnalate, dai

MMG siciliani, 59 ADRs e di queste 9 sono state per episodi di ipoglicemia.

Nella Tabella IV riportiamo un'analisi nazionale e regionale dell'andamento delle segnalazioni di ADRs, per i farmaci antidiabetici con una particolare attenzione alle ipoglicemie. Nel biennio 2010-2011 circa l'11% delle segnalazioni nazionali provengono dalla MMG, e il 33% degli eventi segnalati sono ipoglicemie, di cui l'85% sono risultate gravi. I medici afferenti al progetto hanno contribuito alla segnalazione per il 36%. Nel biennio successivo notiamo un incremento del tasso di segnalazione totale, con incremento delle ADRs per ipoglicemie. I medici del progetto segnalano per il 70%.

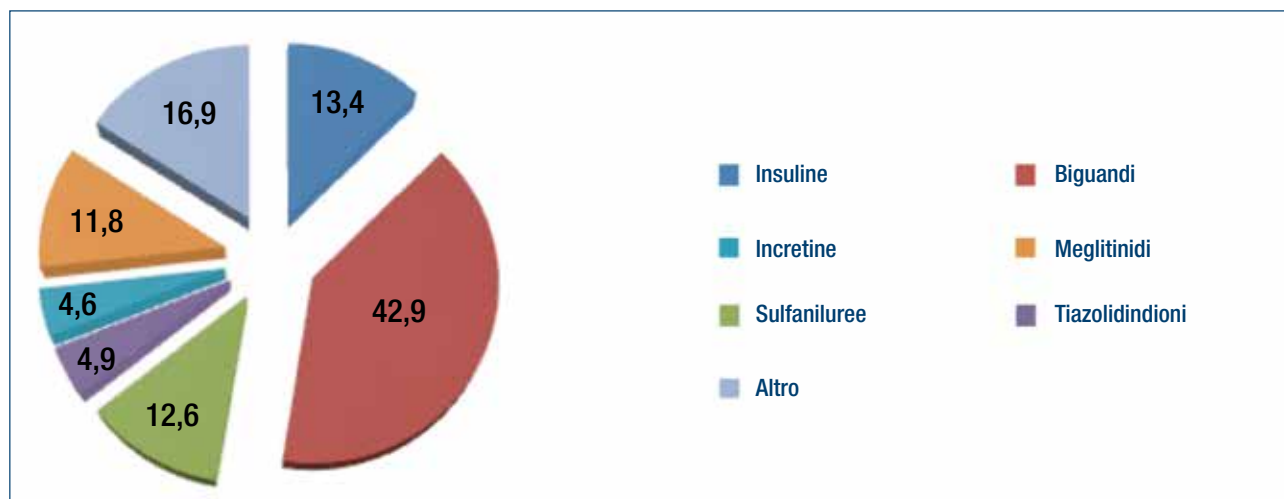
Dalle analisi sul Progetto si evidenzia come il paziente politrattato sia sicuramente più esposto al rischio di ipoglicemia. In Tabella V riportiamo i dati farmacologici.

Nonostante la finalità dello studio fosse quello di attenzionare l'insorgenza di reazioni avverse e di incentivare la pratica della segnalazione spontanea, è emerso un importante dato di sotto-segnalazione, che ha coinvolto tutti i tipi di reazioni avverse. Sono risultate 115 le sospette ADR riportate nelle schede di monitoraggio, cui sono seguite solo 59 segnalazioni. Le ipoglicemie non segnalate, pur essendo individuate e trattate, con provvedimenti immediati, e terapeutici successivi, sono state il 60% delle totali insorte. Anche in questi casi il trattamento intensivo ha aumentato il rischio di insorgenza dell'evento avverso. In Tabella VI ne riportiamo i dati.



Tabella III. Popolazione.

	<b>Insuline</b> N: 139 (%)	<b>Biguanidi</b> N: 444 (%)	<b>Sulfaniluree</b> N: 130 (%)	<b>Tiazolidindioni</b> N: 51 (%)	<b>Incretine</b> N: 48 (%)	<b>Meglitinidi</b> N: 122 (%)	<b>Altro</b> N: 175 (%)
<b>PAZIENTI (1.034)</b>							
Primo trattamento	23 (16,5)	322 (72,5)	36 (27,7)	6 (11,8)	2 (4,2)	29 (23,8)	51 (29,1)
Switch	50 (36)	55 (12,4)	39 (30)	12 (23,5)	8 (16,7)	39 (32)	68 (38,9)
Add-on	66 (47,5)	67 (15,1)	55 (42,3)	33 (64,7)	38 (79,2)	54 (44,3)	56 (32)
<b>SESSO</b>							
Maschi	67 (48,2)	234 (52,7)	80 (61,5)	28 (54,9)	30 (62,5)	60 (49,2)	81 (46,3)
Femmine	72 (51,8)	210 (47,3)	50 (38,5)	23 (45,1)	18 (37,5)	62 (50,8)	94 (53,7)
<b>ETÀ MEDIA ± DS</b>	69,2 ± 10,6	65,5 ± 11,5	69,1 ± 10,7	66,5 ± 10,7	65,6 ± 13,1	69,0 ± 11,5	68,1 ± 10,0
<b>DURATA MALATTIA (AA)</b>							
Media ± DS	12,2 ± 8,0	7,2 ± 7,0	8,2 ± 6,0	10,3 ± 8,1	10,0 ± 7,6	10,3 ± 6,5	10,0 ± 7,7
<b>VARIABILI CLINICHE</b>							
<b>BMI (MEDIA ± DS)</b>							
Baseline (n = 1034)	29,4 ± 5,2	29,0 ± 6,2	29,0 ± 5,2	30,5 ± 5,4	31,5 ± 6,2	29,6 ± 6,3	29,6 ± 4,7
<b>CIRCONFERENZA VITA (MEDIA ± DS)</b>							
Baseline (n = 1034)	97,4 ± 22,4	99,2 ± 22,4	91,4 ± 28,7	104,0 ± 14,5	103,3 ± 26,2	96,7 ± 26,0	98,7 ± 25,1
<b>GLICEMIA A DIGIUNO (MEDIA ± DS)</b>							
Baseline (n = 1034)	204,0 ± 78,6	162,4 ± 51,9	160,5 ± 43	168,5 ± 53,6	178 ± 55,3	173,1 ± 57,7	162,1 ± 46,8
<b>HbA<sub>1c</sub> (MEDIA ± DS)</b>							
Baseline (n = 1034)	8,8 ± 2,0	7,4 ± 2,1	7,5 ± 1,5	7,8 ± 1,0	8,2 ± 2,1	8,0 ± 1,9	8,0 ± 7,8
<b>COMPLICANZE</b>							
Retinopatia	51 (36,7)	38 (8,6)	18 (13,8)	11 (21,6)	5 (10,4)	23 (18,9)	26 (14,9)
Nefropatia	38 (27,3)	40 (9)	20 (15,4)	10 (19,6)	9 (18,8)	27 (22,1)	26 (14,9)
Neuropatia	34 (24,5)	31 (7)	18 (13,8)	5 (9,8)	3 (6,3)	18 (14,8)	28 (16)
Eventi cardiovascolari	59 (42,4)	77 (17,3)	32 (24,6)	17 (33,3)	16 (33,3)	40 (32,8)	44 (25,1)



**Figura 1.**  
Distribuzione percentuale di ipoglicemizzanti.

Tabella IV.

Segnalazioni di ADR per antidiabetici biennio 2010-2011	
Italia	1214
• MMG	129
Ipoglicemie	409
• Gravi	351
Sicilia	124
• MMG	52
• MMG afferenti al Progetto di FV	45
Ipoglicemie	7
• Gravi	1
Segnalazioni di ADR per antidiabetici biennio 2012-2013	
Italia	1517
• MMG	118
Ipoglicemie	772
• Gravi	546
Sicilia	113
• MMG	20
• MMG afferenti al Progetto di FV	14
Ipoglicemie	50
• Gravi	2

## Conclusioni

L'ipoglicemia iatrogena rappresenta un notevole ostacolo al raggiungimento del target glicemico e pertanto, compromettendo l'aderenza alla terapia, condiziona anche la possibilità di prevenire e/o far progredire le complicanze croniche del diabete tipo 2.

Gli anziani affetti da diabete tipo 2, e ancor più gli anziani fragili, presentano una maggiore suscettibilità a sviluppare ADRs, e in particolare ipoglicemie, che hanno importanti ripercussioni sulla qualità di vita (sia sotto il profilo clinico che psicologico e sociale). È pertanto fondamentale imparare a riconoscere tali eventi iatrogeni e segnalarli al sistema di FV, nell'ottica di razionalizzare il percorso assistenziale, riducendo l'incidenza di ipoglicemie pur nel raggiungimento degli obiettivi glicemici.

Lo studio AIFA mette in evidenza, nella raccolta dei dati fin qui analizzati, certamente un'attenzione clinica della medicina generale adeguata alle procedure di monitoraggio intensivo dei pazienti affetti da diabete tipo 2, tuttavia non sempre confortata dalla corretta percezione e valutazione delle ADRs che nel 50% dei casi non sono state segnalate al sistema di FV.

Tabella V. ADRs per ipoglicemie segnalate alla RNFV.

IPOGLICEMIA	FARMACI IN USO
1	Metformina + glimepiride + glargine
1	Analogo rapido + glargine
1	Analogo rapido + metformina
1	Analogo rapido + glargine + metformina + liraglutide
1	Repaglinide + metformina + pioglitazone
1	Repaglinide
1	Analogo rapido + repaglinide
1	Metformina + repaglinide
1	Glimepiride

Tabella VI. ADRs per ipoglicemie non segnalate alla RNFV.

IPOGLICEMIE	FARMACI IN USO
1	Metformina + glimepiride
1	Metformina + analogo rapido
1	Metformina + repaglinide + analogo rapido + insulina lispro
1	Analogo rapido + glargine
1	Metformina + analogo rapido + glargine
1	Sitaglipti/metformina + repaglinide
1	Metformina
1	Metformina + glibenclamide
1	Analogo rapido + insulina lispro + repaglinide + acarbose
1	Metformina + acarbose + glargine
1	Analogo rapido + glargine
1	Analogo rapido + levemir + insulina aspart
1	Analogo rapido + insulina aspart

## Bibliografia

- 1 Marchesini G, Forlani G, Rossi E, et al.; on behalf of the ARNO Working Group. *The Direct Economic Cost of Pharmacologically-Treated Diabetes in Italy-2006. The ARNO Observatory*. Nutr Metab Cardiovasc Dis 2011;21:339-46.
- 2 De Berardis G, D'Etterre A, Graziano G, et al; for the DADA (DiabetesAdministrative Data Analysis) Study Group. *The burden of hospitalization related to diabetes mellitus: a population-based study*. Nutr Metab Cardiovasc Dis 2012;22:605-12.
- 3 Rapporto "Facts and figures about diabetes in Italy".
- 4 Lombardo F, Maggini M, Gruden G, et al. *Temporal trend in hospitalizations for acute diabetic complications: a nationwide study, Italy, 2001-2010*. Plos One 2013;8:e63675.
- 5 Yale JF, Begg I, Gerstein H, et al. *2001 Canadian Diabetes Association Clinical Practice. Guidelines for the prevention and management of hypoglycemia in diabetes*. Can J Diabet 2002;26:22-35.
- 6 Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, et al.; American Diabetes Association (ADA); European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Management of hyperglycemia 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)*. Diabetes Care 2012;35:1364-79.
- 7 AMD-SID. *Standard italiani per la cura del diabete mellito 2014*.
- 8 Stratton IM, Adler AI, Neil HA, et al. *Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes. (UKPDS 35): prospective observational study*. BMJ 2000;21:405-12.
- 9 ACCORD Study Group; ACCORD Eye Study Group, Chew EY, Ambrosius WT, Davis MD, et al. *Effects of medical therapies on retinopathy progression in type 2 diabetes*. N Engl J Med 2010;363:233-44.
- 10 Zhu CH, Zhang SS, Kong Y, et al. *Effects of intensive control of blood glucose and blood pressure on microvascular complications in patients with type II diabetes mellitus*. Int J Ophthalmol 2013;6:141-5.
- 11 The action to control cardiovascular risk in diabetes study group, Gerstein HC, Miller ME, Byngton RP, et al. *Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes*. N Engl J Med 2008;358:2545-59.
- 12 The ADVANCE Collaborative group, Patel A, MacMahon S, Chalmers J, et al. *Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes*. N Engl J Med 2005;358:2560-72.
- 13 Duckworth W, Abraira C, Moritz T, et al. *Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes*. N Engl J Med 2005;360:129-39.
- 14 Turnbull FM, Abraira C, Anderson RJ, et al. *Intensive glucose control and macrovascular outcomes in type 2 diabetes*. Diabetologia 2009;52:2288-98.
- 15 Mannucci E, Monami M, Lamanna C, et al. *Prevention of cardiovascular disease through glycemic control in type 2 diabetes: a meta-analysis of randomized clinical trials*. Nutr Metab Cardiovasc Dis 2009;19:604-12.
- 16 Fadini GP. *Diabete e ipoglicemia: impatto, complicanze e actionplan*. MeDia 2014;14:40-3.
- 17 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.
- 18 Pellegrini MA. *Ipoglicemia nel paziente diabetico anziano fragile*. MeDia 2013;13:48-51.
- 19 Dominguez LJ, Paolisso G, Barbagallo M. *Il controllo glicemico nell'anziano diabetico: cosa ci insegnano i risultati dei trials? G Gerontol 2010;58:127-30*.
- 20 Ray KK, Seshasai SR, Wijesuriya S, et al. *Effect of intensive control of glucose on cardiovascular outcomes and death in patients with diabetes mellitus: a meta-analysis of randomised controlled trials*. Lancet 2009;373:1765-72.
- 21 Nelson JM, Dufraux K, Cook PF. *The relationship between glycemic control and falls in older adults*. J Am Geriatr Soc 2007;55:2041-4.
- 22 Whitmer RA, Karter AJ, Yaffe K, et al. *Hypoglycemic episodes and risk of dementia in older patients with type 2 diabetes mellitus*. JAMA 2009;301:1565-72.
- 23 Nicolucci A, Lauro R, Messina R, et al. *L'impatto sociale delle ipoglicemie negli anziani con diabete*. IHPB (Italian Health policy Brief) n. 6, speciale 2013;III.
- 24 Squadrito F, Bitto A. *Farmaci e ipoglicemia*. MeDia 2013;13:37-41.

## Sezione di autovalutazione

### **1. L'ipoglicemia che può insorgere in corso di terapia ipoglicemizzante, rappresenta:**

- a. Una complicanza cronica
- b. Una complicanza acuta
- c. Entrambe
- d. Nessuna delle due

### **2. Lo stretto controllo glicemico in corso di terapia ipoglicemizzante:**

- a. Deve essere perseguito sempre
- b. È necessario per ridurre il rischio delle complicanze acute del diabete tipo 2
- c. Evita il rischio di ipoglicemie
- d. Espone a un maggiore rischio di sviluppare ADRs i pazienti anziani e politrattati

### **3. L'ipoglicemia che può insorgere in corso di terapia ipoglicemizzante:**

- a. Rappresenta un evento raro
- b. Non incide sulla qualità di vita del malato affetto da diabete
- c. A seconda della gravità può incidere notevolmente sui costi del SSN
- d. Non ha ripercussioni sullo stato di salute del malato

### **4. L'ipoglicemia è:**

- a. Un evento avverso noto e quindi da non segnalare alla RNFV
- b. Una ADRs da segnalare mediante scheda unica di segnalazione
- c. Non è da considerarsi una ADRs
- d. Tutte

PACINI  
EDITORE  
MEDICINA

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



# Iperglicemia e rischio cardiovascolare: quale terapia insulinica

**Marco Gallo**

SC Endocrinologia Oncologica DU;  
AOU Città della Salute  
e della Scienza di Torino - Molinette

**PAROLE CHIAVE**

Iperglicemia • Insulina • Diabete tipo 2  
• Rischio cardiovascolare

**OBIETTIVI**

Approfondire la relazione tra terapia insulinica e rischio cardiovascolare nel diabete tipo 2

**CORRISPONDENZA**

MARCO GALLO  
mgallo4@cittadellasalute.to.it



Accedi al video-abstract

<http://www.pacini medicina.it/iper-glicemia-e-rischio-cardiovascolare-quale-terapia-dr-marco-gallo/>

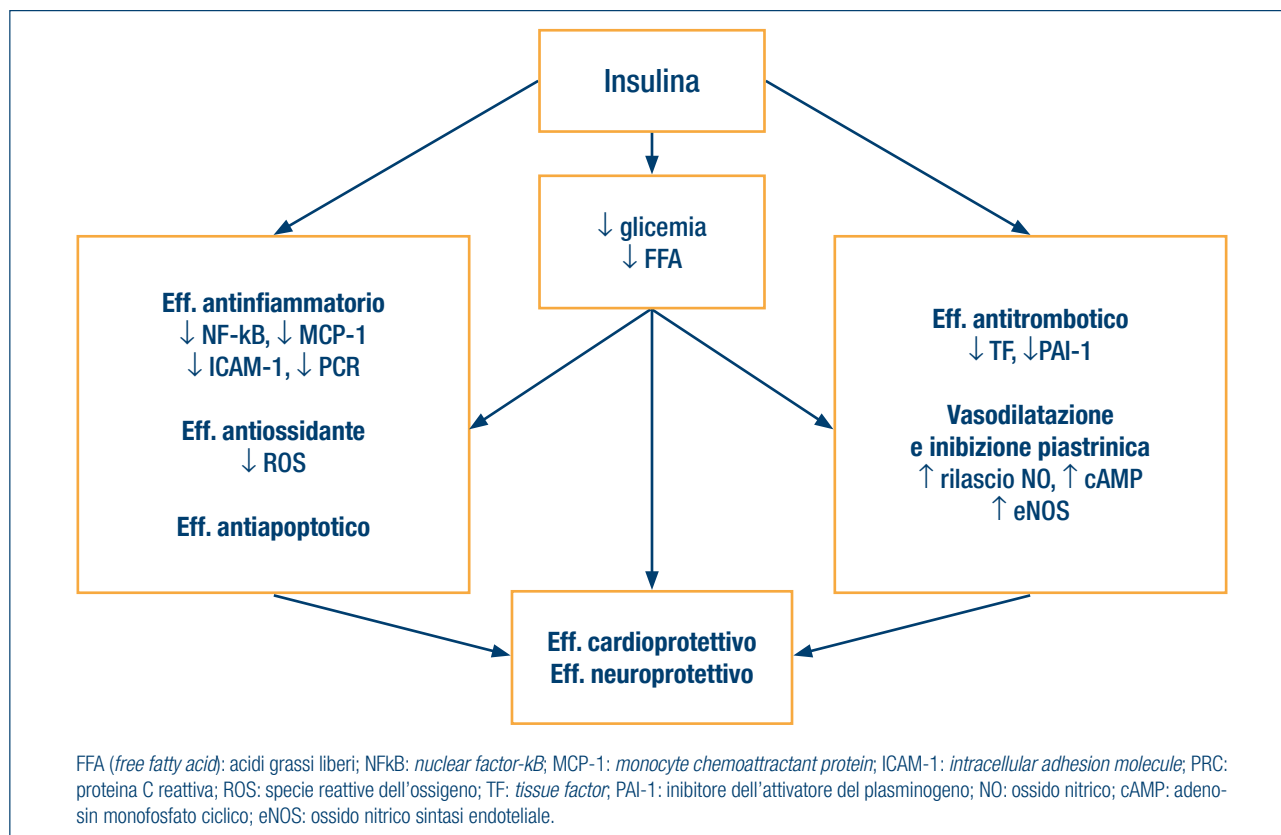
**Premesse**

Dall'epoca della sua scoperta, l'insulina è a ragione considerata un ormone chiave nella regolazione del metabolismo del glucosio e dei lipidi, con profondi effetti sul sistema cardiovascolare. Negli ultimi 20 anni, sono inoltre stati indagati in maniera più approfondita i diversi effetti dell'iper-glicemia e dell'insulina sui processi infiammatori e le potenziali implicazioni sull'insorgenza e la progressione delle complicanze vascolari del diabete.

Secondo l'ipotesi attualmente più accreditata, l'iper-glicemia cronica favorisce la comparsa di alterazioni tissutali predisponenti all'aterosclerosi attraverso l'induzione di stress ossidativo (aumento delle specie reattive dell'ossigeno, ROS), che a sua volta determina insulino-resistenza (perpetuando e mantenendo l'iper-glicemia) e favorisce l'attivazione di fattori di trascrizione proinfiammatori sensibili all'equilibrio ossido-riduttivo ("redox"), quali il fattore nucleare kappa B (NF-κB), fattori tissutali liberati da leucociti mononucleati e l'espressione di metallo-proteinasi di matrice<sup>1,2</sup>. Secondo altri, il maggiore stimolo ossidativo sarebbe causato soprattutto dalle variazioni acute della glicemia, come quelle registrabili entro due ore dal pasto<sup>3-5</sup>. Lo stress ossidativo correlato all'iper-glicemia riduce la biodisponibilità di ossido nitrico (NO), dal momento che i radicali superossido si legano con questo formando perossinitrito (ONOO<sup>-</sup>); in tal modo, risultano diminuite le attività vasodilatatorie, antinfiammatorie e antiplastriniche dell'NO. In estrema sintesi, la flogosi determinata da elevate concentrazioni glicemiche induce uno stato protrombotico di vasocostrizione e di disfunzione endoteliale in grado d'innescare un circolo vizioso di alterazioni vascolari e tissutali, con effetti sfavorevoli non solo sui vasi ma anche sul tessuto miocardico. Questi e altri meccanismi possono rendere ragione dei documentati effetti sfavorevoli dell'iper-glicemia nei soggetti con coronaropatie, come la maggiore incidenza di eventi vascolari e i peggiori tassi di successo nelle procedure di rivascularizzazione tra i soggetti con diabete non adeguatamente controllato.

Di contro, l'insulina, oltre a mediare la captazione del glucosio attraverso i trasportatori di membrana (GLUT4), determina l'espressione della NO sintasi endoteliale (eNOS) attraverso l'attivazione della fosfatidilinositolo chinasi (PI3K) e dell'Akt (anche nota come proteina chinasi B), nella via di segnale innescata dal legame dell'insulina con il suo recettore (Fig. 1). Studi sull'uomo hanno infatti dimostrato che l'insulina aumenta il flusso ematico a livello arterioso, venoso e del microcircolo, inibendo inoltre l'aggregazione piastrinica ed esercitando potenti effetti antiossidanti, antinfiammatori e antiaterosclerotici<sup>1</sup>. Al di là dell'effetto glicemico, l'insulina sembra infatti modulare la funzione endoteliale agendo sulla reattività vascolare, sui processi trombotici e su quelli infiammatori<sup>6,7</sup>, e tali effetti complessivi contribuiscono a giustificare i potenziali vantaggi clinici del trattamento insulinico dell'iper-glicemia nei pazienti ricoverati in condizioni critiche e per sindromi coronariche acute (Tab. I).

Nel corso degli anni, evidenze contrastanti derivanti da studi sperimentali e dalle osservazioni cliniche hanno contribuito ad alimentare un annoso dibattito. Da un lato, l'insulina (a concentrazioni marcatamente sovralfisiologiche) ha dimostrato di esercitare un effetto inducente la proliferazione delle cellule muscolari lisce vasali<sup>8</sup>, e il profilo di sicurezza dell'ormone nella terapia del diabete tipo 2 è stato posto in discussione<sup>9</sup>; dall'altro, celebri studi clinici (quali il DCCT-EDIC e lo UKPDS)<sup>10,11</sup> hanno documentato quantomeno la tendenza verso la riduzione degli eventi cardiovascolari con la terapia insulinica intensiva. Il prolungamento del follow-up dello studio UKPDS (il trial con la maggiore differenza nell'uso della terapia insulinica tra i



**Figura 1.** Razionale dell'utilizzo dell'insulina nelle sindromi coronariche acute (da Dandona et al., 2007, mod.) <sup>1</sup>.

**Tabella I.** Effetti cardioprotettivi dell'insulina (da Ng et al., 2012, mod.) <sup>7</sup>.

EFFETTO VALUTATO	MECCANISMI D'AZIONE IPOTIZZATI
Riduzione glicemia/glucotossicità	GLUT4
Effetto inotropo positivo	Aumento concentrazioni intracellulari di calcio, fosforilazione hsp27
Effetto antiossidante	Riduzione sintesi perossinitrito (via PI3K-Akt)
Effetto antiapoptotico	Via di segnale dell'insulina (RISK)
Effetto antinfiammatorio	Via di segnale MAPK (IL6), JNK-mTOR (TNFα), NFkB
Effetti vascolari	eNOS (via PI3K-Akt)
Effetto antiaritmico	Via PI3K-Akt? Uptake miocardico del K <sup>+</sup> ?
Effetto antitrombotico	Riduzione fattori tissutali, PAI-1

GLUT4: trasportatore di glucosio intracellulare; hsp27: heat shock protein 27; PI3K: fosfatidilinositolo chinasi; RISK: reperfusion injury salvage kinase; MAPK: miogeno-activated protein kinase; IL6: interleukina 6; JNK: c-Jun N-terminal kinase; mTOR: mammalian target of rapamycin; TNFα: tumor necrosis factor-α; NFkB: nuclear factor-kB; eNOS: ossido nitrico sintasi endoteliale; PAI-1: inibitore dell'attivatore del plasminogeno.

gruppi), ha infatti documentato una riduzione del 15% nell'incidenza di IMA e del 13% della mortalità complessiva in soggetti con diabete tipo 2 di nuova insorgenza <sup>11</sup>. Come evidenza indiretta viene poi puntualizzato che i pazienti con spiccata e persistente iperinsulinemia, perché affetti da insulinomi, non mostrano una particolare predisposizione a sviluppare aterosclerosi <sup>12</sup>. Tale dibattito ha generato, negli ultimi anni, una certa diffidenza verso l'uso della terapia insulinica nei soggetti con patologia cardiovascolare nota, verso la quale solo ultimamente stanno emer-

gendo risposte tranquillizzanti, come quelle fornite dallo studio ORIGIN <sup>13</sup>.

Di seguito, vengono descritti due casi emblematici che possono offrire spunti di discussione su questo argomento.

### Caso clinico 1

GM, maschio sovrappeso (BMI 29,5) di 68 anni, tabagista e con familiarità per diabete tipo 2, senza precedenti patologici di rilie-

vo in anamnesi, viene ricoverato per dispnea e dolore toracico tipico. All'ECG segni di ischemia circonferenziale, associati a movimento degli enzimi cardiaci compatibile con infarto miocardico acuto (IMA). Per la presenza di un soffio eiettivo sistolico irradiato al collo, esegue un ecocardiogramma in Pronto Soccorso che risulta indicativo della presenza di una stenosi aortica moderata-severa. Il paziente viene sottoposto a coronarografia in emergenza con riscontro angiografico di malattia aterosclerotica coronarica multi vasale, con stenosi critiche dell'arteria interventricolare anteriore e di quella circonflessa. Viene quindi eseguito un intervento chirurgico di rivascularizzazione coronarica mediante bypass e di concomitante sostituzione valvolare aortica. Gli esami ematochimici effettuati all'ingresso mostrano la presenza di iperglicemia (180-200 mg/dl) verosimilmente legata allo stress; il paziente, infatti, ricorda di aver eseguito di recente un controllo della glicemia, risultato normale, e i livelli di emoglobina glicata (5,8%; 40 mmol/mol) non indicano la presenza di importante iperglicemia negli ultimi mesi. Nel perioperatorio e dopo il trasferimento in UTI (Unità di Terapia Intensiva), i valori della glicemia risultano compresi tra 170-230 mg/dl.

#### Domanda

È vantaggioso, in un paziente senza diabete noto con cardiopatia ischemica, impostare una terapia insulinica?

#### Risposta

L'iperglicemia, indipendentemente dalla presenza o meno di un diabete noto, si associa a maggiore morbilità e mortalità nei pazienti ricoverati in condizioni critiche. Esistono numerose evidenze che dimostrano peggiori outcome clinici in presenza di un cattivo compenso glicemico in soggetti ricoverati in UTI mediche o chirurgiche per traumi, infezioni, eventi cardiovascolari o interventi. Per contro, solamente alcuni studi (e in determinati contesti) hanno dimostrato che un controllo glicemico intensivo si associa a una riduzione della mortalità (in acuto e nei mesi successivi alla dimissione) e a un miglioramento degli outcome sanitari (ad esempio, la durata della degenza o di permanenza in UTI, i tassi d'infezione e d'insorgenza di aritmie, la necessità di ventilazione meccanica e di terapie di supporto, ecc.).

Nel 1997, il noto studio DIGAMI (*Diabetes Mellitus, Insulin Glucose Infusion in Acute Myocardial Infarction*)<sup>14</sup>, condotto su soggetti con diabete tipo 2 e IMA, aveva evidenziato come l'infusione di insulina e glucosio per 48 h, seguita da terapia insulinica intensiva s.c. per almeno 3 mesi, si associasse a una riduzione della mortalità a breve e a lungo termine (-29% a un anno e -11% a 3,5 anni), nonché a una diminuzione del rischio di reinfarto non fatale e di scompenso cardiaco. Il successivo DIGAMI 2, pubblicato nel 2005, aveva come obiettivo chiarire se tale beneficio fosse attribuibile al miglior controllo glicemico in fase acuta o al compenso metabolico mantenuto anche dopo la dimissione ottimizzando la terapia insulinica per via sottocutanea. Il trial, tuttavia, non ha potuto evidenziare differenze significative tra terapia convenzionale e intensiva, anche a causa di problemi nel disegno e nella conduzione dello studio<sup>15</sup>.

Attualmente, nei soggetti ricoverati in UTI o sottoposti a inter-

venti cardiocirurgici, viene generalmente raccomandato come ragionevole, perseguibile e sicuro un target glicemico compreso tra 140 e 180 mg/dl, considerati i deludenti outcome osservati perseguendo obiettivi glicemici più ambiziosi<sup>16</sup>.

Nella maggior parte dei pazienti critici ricoverati presso UTI, la terapia insulinica considerata più appropriata è quella mediante infusione venosa continua (generalmente praticata con insulina umana regolare), anche se sono disponibili scarse evidenze della superiorità di questa rispetto alla somministrazione sottocutanea. Il trattamento dell'iperglicemia con insulina determina un duplice vantaggio: riduce gli effetti pro-infiammatori del glucosio e sfrutta quelli antinfiammatori e inibenti lo stress ossidativo dell'insulina<sup>1</sup>.

## Caso clinico 2

### Step 1

AC, femmina normopeso (BMI 24,7) di 60 anni, fumatrice e affetta da diabete tipo 2 da circa 3 anni, in discreto compenso glicemico (HbA<sub>1c</sub> 7,7%; 61 mmol/mol) con metformina (2000 mg/die). Sono inoltre presenti ipertensione arteriosa (ben controllata in corso di terapia con sartano, diuretico e betabloccante), ipercolesterolemia (statina), arteriopatia periferica (antiaggreganti), osteoporosi (bifosfonato settimanale, calcio e vitamina D) ed esofagite da reflusso (inibitore di pompa protonica). Assume anche ansiolitici e ipnoinducenti. Recentemente indagata dal punto di vista cardiovascolare per la presenza di toracalgie atipiche, senza evidenza di cardiopatia ischemica in atto. Confermata invece la presenza di vasculopatia periferica, testimoniata dalla presenza di *claudicatio* e documentata da un indice di Winsor patologico (< 0,9) e dall'ecocolorDoppler.

#### Domanda

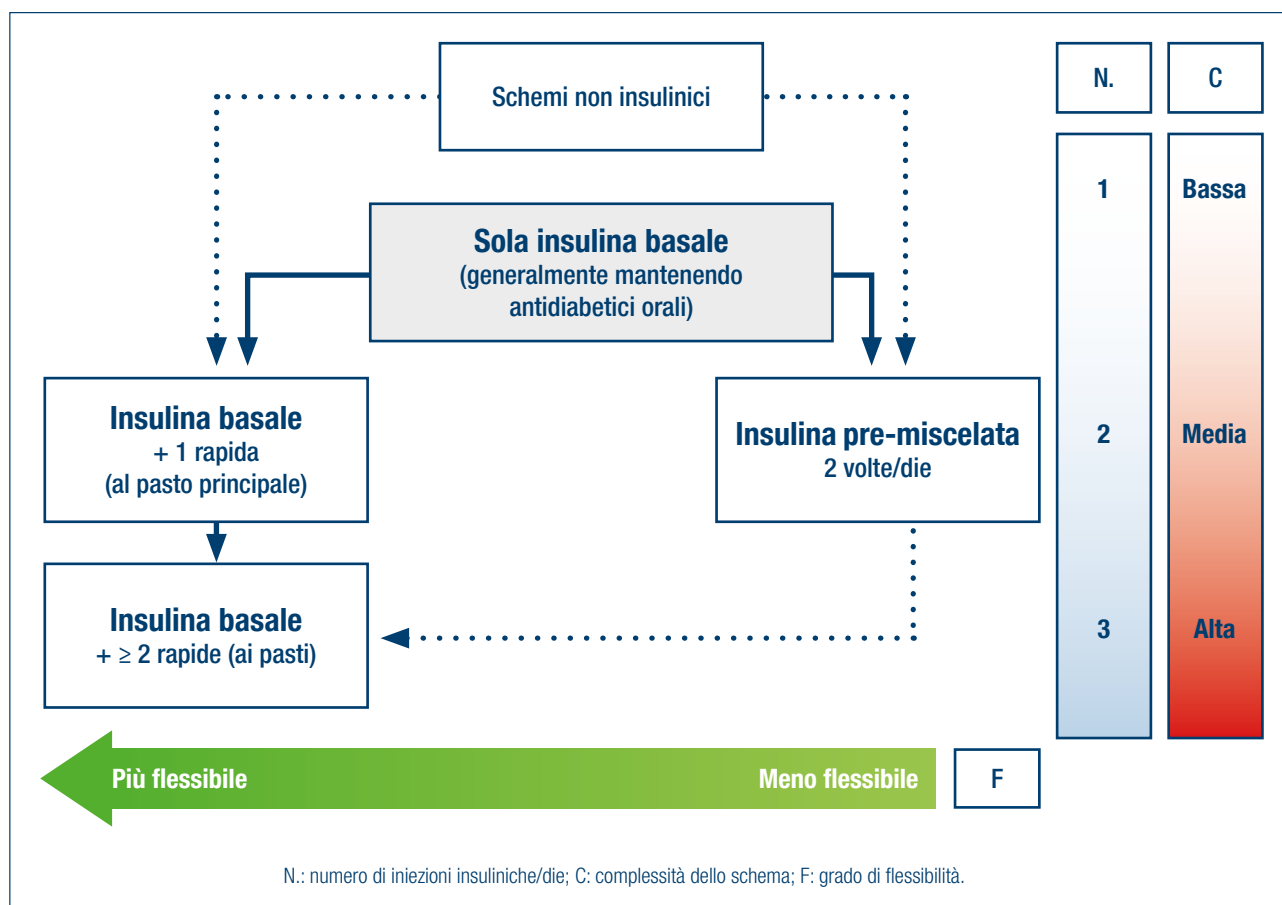
Il compenso glicemico della paziente è accettabile, oppure vale la pena perseguire un obiettivo di HbA<sub>1c</sub> più ambizioso?

#### Risposta

I parametri disponibili per l'inquadramento e la caratterizzazione della paziente<sup>17</sup>, insieme alla relativamente breve durata di malattia diabetica, dovrebbero imporre il perseguimento di obiettivi glicemici più stretti, inferiori a 6,5% o compresi tra 6,5-7,0% a seconda di come la donna venga considerata dal punto di vista delle patologie/complicanze macrovascolari. L'elevato profilo di rischio cardiovascolare della paziente, unitamente alla presenza di dolori toracici (per quanto non tipici), giustificano probabilmente un atteggiamento non troppo aggressivo in questo senso.

### Step 2

Rilevando iperglicemie sia a digiuno sia post-prandiali, alle misurazioni della glicemia effettuate dalla paziente con l'automonitoraggio, viene aggiunta per un breve periodo una sulfonilurea ai pasti principali. La comparsa di un'ipoglicemia non severa spaventa tuttavia la donna, che ritorna alla visita di controllo chiedendo la sospensione del farmaco. Lamentando l'assunzione di numerose compresse ogni giorno, con conseguenti problemi di



**Figura 2.** Strategie per la terapia insulinica nel diabete tipo 2 (da ADA e EASD, 2012, adattata) <sup>20</sup>.

frequenti dimenticanze nell'assumere la terapia, chiede che non le siano prescritti altri farmaci per via orale. Le viene pertanto proposto d'iniziare la terapia insulinica con insulina glargine in monosomministrazione serale.

#### Domanda

La scelta d'iniziare il trattamento con glargine è appropriata in questa situazione, considerando il compenso glicemico, la breve durata di malattia diabetica e il rischio d'insorgenza di complicanze macrovascolari?

#### Risposta

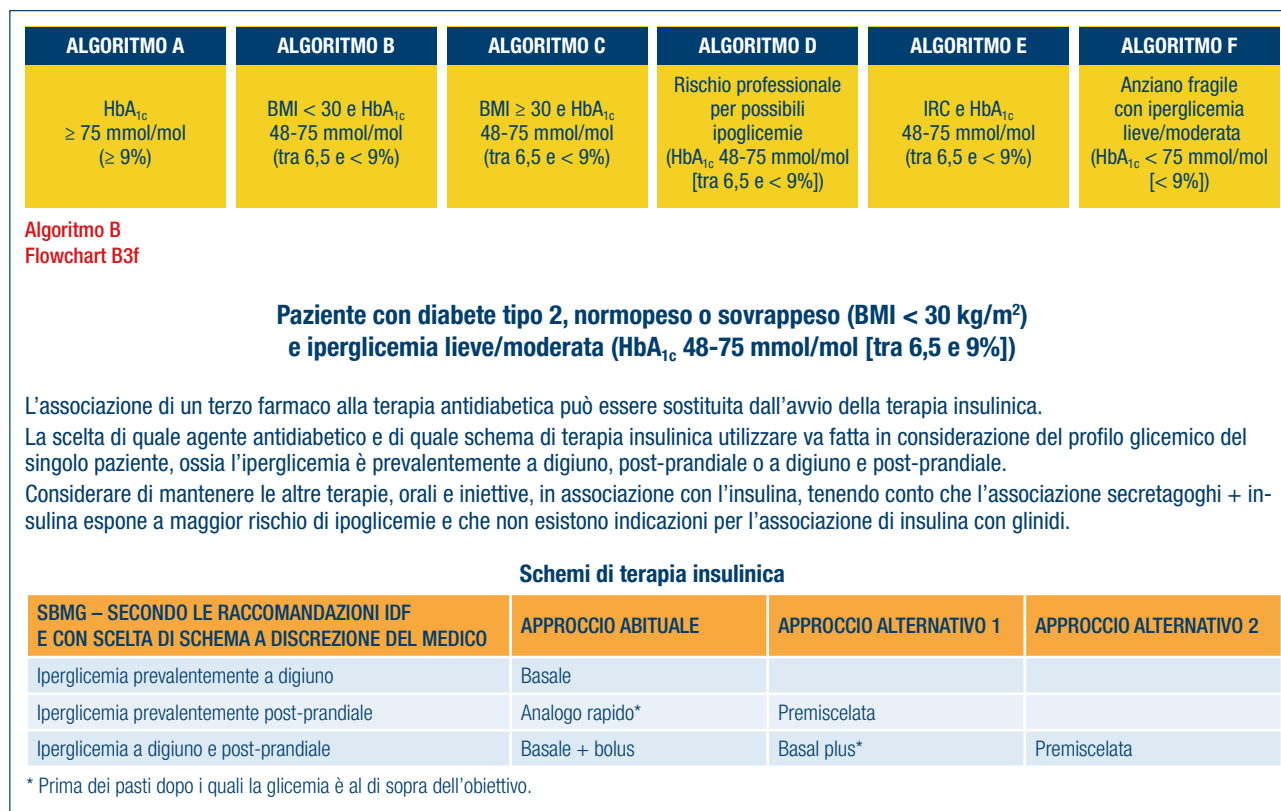
A causa della progressiva disfunzione beta-cellulare che caratterizza il diabete tipo 2, spesso si rende necessario ricorrere alla terapia insulinica, anche se nella maggior parte dei casi la persistenza di una quota di secrezione endogena dell'ormone, persino negli stadi tardivi, non rende necessario ricorrere a schemi intensivi e complessi <sup>18</sup> (Fig. 2). Negli ultimi anni, si è imparato a non procrastinare l'avvio della terapia insulinica fino a quadri di scompenso franco o di "secondary failure" irreversibile, ma a considerare l'insulina alla stregua degli altri trattamenti antidiabetici, sfruttando la sua elevata efficacia, flessibilità e i suoi effetti vantaggiosi sulla gluco- e la lipotossicità. Anche gli standard ita-

liani AMD-SID e gli algoritmi per la terapia personalizzata di AMD consigliano di prendere in considerazione l'avvio della terapia insulinica in ogni passaggio d'intervento, ponendo particolare cautela in caso di rischio di ipoglicemie e dopo attenta valutazione del rapporto costo/beneficio in presenza di obesità, e valutando lo schema di terapia insulinica da utilizzare in considerazione del profilo glicemico del singolo paziente <sup>19,21</sup> (Fig. 3).

Come terapia iniziale, a meno di iperglicemia severa e/o sintomatica, è ragionevole consigliare l'aggiunta di un'insulina basale in grado di fornire un'adeguata copertura durante le 24 ore, attraverso principalmente la soppressione della produzione epatica di glucosio durante il sonno e nelle fasi interprandiali <sup>20</sup>. Gli analoghi lenti dell'insulina, rispetto all'insulina intermedia NPH, si associano a un'incidenza inferiore di ipoglicemie notturne e a un minore incremento del peso. Glargine, in particolare, garantisce una copertura più duratura, in monosomministrazione giornaliera.

Relativamente ai timori che la terapia insulinica possa esercitare effetti sfavorevoli sulla progressione delle lesioni aterosclerotiche, e quindi sull'insorgenza di complicanze macrovascolari e sull'incidenza di eventi acuti, risposte più che confortanti sono state fornite dai risultati dello studio multicentrico internazionale ORIGIN (*Outcome Reduction with Initial Glargine Intervention*) <sup>13</sup>, un vasto trial condotto su oltre 12.500 soggetti ultracrinquantenni





**Figura 3.**

Schemi di terapia insulinica basati sulla fenotipizzazione del pattern glicemico (algoritmi di terapia personalizzata AMD - [http://www.aemmedi.it/algoritmi\\_it\\_2013/](http://www.aemmedi.it/algoritmi_it_2013/)) (da AMD, 2012) <sup>12</sup>.

a rischio cardiovascolare aumentato affetti da IFG (*impaired fasting glucose*), IGT (*impaired glucose tolerance*) o diabete tipo 2 di recente insorgenza. L'obiettivo dello studio, condotto con un disegno fattoriale 2x2, era valutare gli effetti della terapia con glargine, rispetto alla terapia standard "locale", su vari outcome cardiovascolari coprimari (IMA non fatale, ictus non fatale, mortalità per cause cardiovascolari, ricoveri per scompenso cardiaco o per procedure di rivascularizzazione [cardiaca, carotidea o periferica]). Tra i partecipanti arruolati nel braccio del trattamento con glargine, era prevista l'ottimizzazione della dose fino a ottenere una glicemia a digiuno ≤ 95 mg/dl; tale obiettivo è stato raggiunto dal 50% dei soggetti trattati, con una dose mediana di glargine di 0,31 U/kg.

Durante una mediana di follow-up di 6,2 anni, non è stata osservata alcuna differenza significativa in termini d'incidenza di eventi cardiovascolari tra il gruppo trattato con glargine e quello con terapia standard (rispettivamente: 2,94 e 2,85 per 100 persone-anno; hazard ratio 1,02 con IC 95% 0,94-1,11; p=0,63) (Fig. 4). Sostanzialmente sovrapponibile è risultata anche la mortalità e l'incidenza di eventi microvascolari, a scapito di un modesto incremento del peso (+1,6 kg vs. -0,5 kg) e dell'incidenza di ipoglicemie (1,00 vs. 0,31 per 100 persone-anno; p < 0,001); non è stata comunque registrata una differenza nel tasso di incidenti stradali e di fratture, indici indiretti di ipoglicemie gravi. Il gruppo in terapia con glargine ha mostrato valori inferiori di glicemia basale e di HbA<sub>1c</sub>

rispetto a quello standard. Da segnalare come il 47% dei soggetti trattati con glargine assumesse anche metformina.

L'evidenza che la terapia precoce con glargine non aumenta il rischio cardiovascolare del soggetto diabetico, soprattutto tenendo in considerazione le dimensioni del trial, la durata del follow-up, l'età media dei pazienti (63,5 anni) e l'arruolamento esclusivo di individui con fattori di rischio cardiovascolare, rassicura sull'utilizzo della terapia insulinica già nelle fasi precoci di malattia.

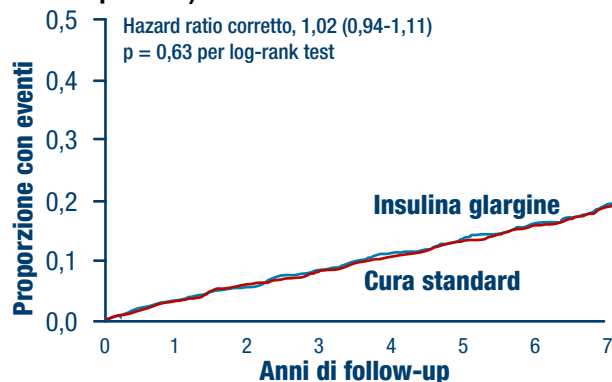
*Domanda*

Come gestire l'avvio della terapia con glargine?

*Risposta*

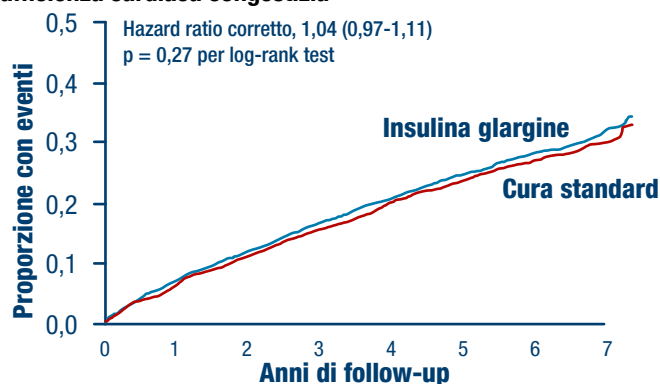
Generalmente, la terapia con glargine viene iniziata con basse dosi (0,1-0,2 U/kg/die) adattandone individualmente l'ora della somministrazione, anche se nella maggior parte dei casi viene scelta l'iniezione al momento di coricarsi. Si potrà consigliare alla paziente l'incremento graduale di 1-2 unità una o due volte la settimana fino al raggiungimento degli obiettivi prefissati per i valori glicemici al risveglio (70-115 mg/dl). A qualsiasi livello è raccomandato il perseguimento del peso corporeo target per quel soggetto e la prosecuzione dell'intervento sullo stile di vita. Inoltre, è raccomandabile mantenere il trattamento con metformina, che può contrastare l'incremento ponderale legato all'insulina riducendone il fabbisogno giornaliero.

**A. Infarto miocardico, ictus o morte per cause cardiovascolari (outcome coprimario)**



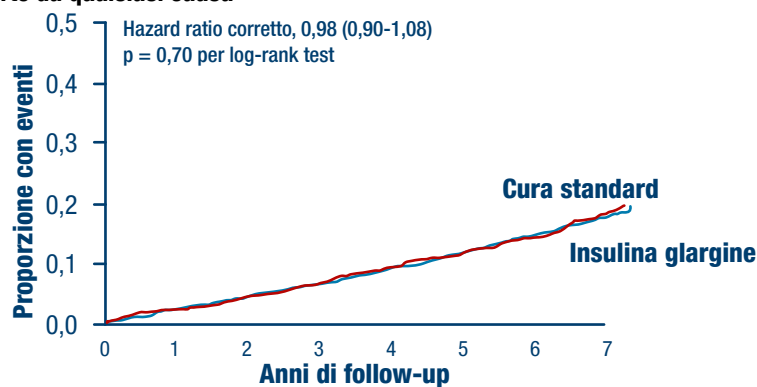
Numero a rischio		0	1	2	3	4	5	6	7
Insulina glargine		6.264	6.057	5.850	5.619	5.379	5.151	3.611	766
Cura standard		6.273	6.043	5.847	5.632	5.415	5.156	3.639	800

**B. Outcome coprimario più rivascularizzazione di ospedalizzazione per insufficienza cardiaca congestizia**



Numero a rischio		0	1	2	3	4	5	6	7
Insulina glargine		6.264	5.827	5.474	5.153	4.835	4.523	3.076	631
Cura standard		6.273	5.833	5.493	5.186	4.880	4.555	3.142	663

**C. Morte da qualsiasi causa**



Numero a rischio		0	1	2	3	4	5	6	7
Insulina glargine		6.264	6.150	6.024	5.857	5.687	5.508	3.906	847
Cura standard		6.273	6.159	6.029	5.878	5.710	5.501	3.931	878

**Figura 4.** Incidenza di eventi nello studio ORIGIN (da ORIGIN, 2012, adattata) <sup>13</sup>.

*Commento*

Anche nel diabete tipo 2, la terapia insulinica rappresenta un trattamento efficace, flessibile e talvolta fondamentale, come nei soggetti ricoverati per situazioni acute o sottoposti a intervento. I recenti dati dello studio ORIGIN forniscono risposte rassicuranti agli interrogativi sollevati negli ultimi anni circa un supposto aumento del rischio cardiovascolare legato al trattamento insulinico, e fanno della terapia con glargine un'opzione ragionevole in qualsiasi fase della malattia.

**Bibliografia**

- <sup>1</sup> Dandona P, Chaudhuri A, Ghanim H, et al. *Proinflammatory effects of glucose and anti-inflammatory effect of insulin: relevance to cardiovascular disease*. Am J Cardiol 2007;99:15B-26.
- <sup>2</sup> Dandona P, Chaudhuri A, Ghanim H, et al. *Insulin as an anti-inflammatory and antiatherogenic modulator*. J Am Coll Cardiol 2009;53:S14-20.
- <sup>3</sup> Monnier L, Mas E, Ginet C, et al. *Activation of oxidative stress by acute glucose fluctuations compared with sustained chronic hyperglycemia in patients with type 2 diabetes*. JAMA 2006;295:1681-7.
- <sup>4</sup> Chiasson JL, Josse RG, Gomis R, et al. *Acarbose treatment and the risk of cardiovascular disease and hypertension in patients with impaired glucose tolerance: the STOP-NIDDM trial*. JAMA 2003;290:486-94.
- <sup>5</sup> Raz I, Ceriello A, Wilson PW, et al. *Post hoc subgroup analysis of the HEART2D trial demonstrates lower cardiovascular risk in older patients targeting postprandial versus fasting/premeal glycemia*. Diabetes Care 2011;34:1511-3.
- <sup>6</sup> Franklin VL, Khan F, Kennedy G, et al. *Intensive insulin therapy improves endothelial function and microvascular reactivity in young people with type 1 diabetes*. Diabetologia 2008;51:353-60.
- <sup>7</sup> Ng KW, Allen ML, Desai A, et al. *Cardioprotective effects of insulin: how intensive insulin therapy may benefit cardiac surgery patients*. Circulation 2012;125:721-8.
- <sup>8</sup> Schneider DJ, Sobel BE. *Augmentation of synthesis of plasminogen activator inhibitor type 1 by insulin and insulin-like growth factor type I: implications for vascular disease in hyperinsulinemic states*. Proc Natl Acad Sci U S A. 1991;88:9959-63.
- <sup>9</sup> Currie CJ, Johnson JA. *The safety profile of exogenous insulin in people with type 2 diabetes: justification for concern*. Diabetes Obes Metab 2012;14:1-4.
- <sup>10</sup> Nathan DM, DCCT/EDIC Research Group. *The Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications study at 30 years: overview*. Diabetes Care 2014;37:9-16.
- <sup>11</sup> Holman RR, Paul SK, Bethel MA, et al. *10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes*. N Engl J Med 2008;359:1577-89.
- <sup>12</sup> Leonetti F, Iozzo P, Giaccari A, et al. *Absence of clinically overt atherosclerotic vascular disease and adverse changes in cardiovascular risk factors in 70 patients with insulinoma*. J Endocrinol Invest 1993;16:875-80.
- <sup>13</sup> The ORIGIN Trial Investigators, Gerstein HC, Bosch J, Dagenais GR, et al. *Basal insulin and cardiovascular and other outcomes in dysglycemia*. N Engl J Med 2012;367:319-28.
- <sup>14</sup> Malmberg K. *Prospective randomised study of intensive insulin treatment on long term survival after acute myocardial infarction in patients with diabetes mellitus*. DIGAMI (Diabetes Mellitus, Insulin Glucose Infusion in Acute Myocardial Infarction) Study Group. BMJ 1997;314:1512-5.
- <sup>15</sup> Malmberg K, Ryden L, Wedel H, et al. *Intense metabolic control by means of insulin in patients with diabetes mellitus and acute myocardial infarction (DIGAMI 2): effects on mortality and morbidity*. Eur Heart J 2005;26:650-61.
- <sup>16</sup> The NICE-SUGAR Study Investigators. *Intensive versus conventional glucose control in critically ill patients*. N Engl J Med 2009;360:1283-97.
- <sup>17</sup> Associazione Medici Diabetologi, Esposito K, Gentile S, Candido R, et al. *Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: evidence and uncertainty*. Cardiovasc Diabetol 2013;12:81. doi: 10.1186/1475-2840-12-81.
- <sup>18</sup> American Diabetes Association. *Standards of medical care in diabetes--2014*. Diabetes Care 2014;37:S14-80.
- <sup>19</sup> Associazione Medici Diabetologi (AMD), Società Italiana di Diabetologia (SID), Diabete Italia. *Standard italiani per la cura del diabete mellito. Linee-guida e raccomandazioni*. Torino: Infomedica Srl 2010.
- <sup>20</sup> American Diabetes Association (ADA); European Association for the Study of Diabetes (EASD). Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, et al. *Management of hyperglycemia 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)*. Diabetes Care 2012;35:1364-79.
- <sup>21</sup> Associazione Medici Diabetologi. *La personalizzazione della terapia nel diabete di tipo 2*. 2013. [http://www.aemmedi.it/algorithmi\\_it\\_2013](http://www.aemmedi.it/algorithmi_it_2013).

## Terapia insulinica nel diabete mellito tipo 2: un viaggio non di sola andata

### Riassunto

Nell'ampio panorama di scelte terapeutiche oggi disponibili per il trattamento dei pazienti con diabete mellito tipo 2, la terapia insulinica non rappresenta sempre l'ultima opzione utilizzabile dopo il fallimento delle altre terapie ipoglicemicizzanti. Il suo utilizzo risulta infatti consigliabile o necessario in numerosi momenti della storia della malattia, anche solo temporaneamente. Numerosi studi hanno stabilito, ad esempio, i benefici di una terapia insulinica intensiva negli stadi precoci del diabete tipo 2, sia sulla funzione  $\beta$ -cellulare che sul mantenimento del compenso glicemico a lungo termine.

Allo stesso modo, dalla programmazione e gestione della gravidanza alla risoluzione degli scompensi glicemici conseguenti a traumi, ospedalizzazioni o malattie intercorrenti, l'utilizzo della terapia insulinica, da sola o in associazione ad altri farmaci ipoglicemicizzanti, deve essere sempre considerata come una valida e talora momentanea "arma" a disposizione del paziente con diabete tipo 2.

### Introduzione

Il raggiungimento e il mantenimento di un buon compenso glicemico rappresentano l'obiettivo da raggiungere per la riduzione del rischio delle complicanze associate al diabete mellito <sup>1</sup>.

Nel panorama delle opzioni terapeutiche attualmente disponibili per la cura dei pazienti con diabete tipo 2, la terapia insulinica rappresenta il trattamento più efficace nel ridurre il valore dell'emoglobina glicosilata <sup>2</sup>.

Tuttavia, tale scelta terapeutica è spesso accolta con poco entusiasmo dai pazienti, convinti che questa rappresenti sempre un "viaggio di sola andata", e dagli stessi medici, per le barriere legate al rischio di ipoglicemia e aumento ponderale, alla complessità dell'addestramento e al timore di una ridotta compliance da parte del paziente <sup>3</sup>.

Nel diabete mellito tipo 2, la terapia insulinica viene in genere avviata quando sia la terapia ipoglicemicizzante che l'intervento sullo stile di vita non sono più in grado di garantire un buon controllo glicemico <sup>4</sup>. Tuttavia, in base alle attuali indicazioni, il suo utilizzo può essere preso in considerazione anche più precocemente, all'esordio o come secondo step, subito "dopo" la terapia con metformina, e praticamente in ogni stadio della malattia diabetica come strategia "temporanea" per gestire uno scompenso glicemico o quando vi sia l'impossibilità di utilizzare altri farmaci.

### Trattamento insulinico precoce

Nei pazienti con nuova diagnosi di diabete mellito tipo 2 che presentano valori elevati di glicemia o emoglobina glicosilata, o marcata sintomatologia, la terapia insulinica andrebbe presa in considerazione come primo approccio terapeutico, anche se temporaneo, per raggiungere rapidamente i target glicemici, ancor prima di avviare una terapia con gli ipoglicemicizzanti orali.

Nei pazienti con diabete tipo 2 "naïve", inoltre, l'utilizzo di un trattamento insulinico intensivo si è dimostrato in grado di determinare effetti positivi a lungo termine sulla funzione  $\beta$ -cellulare <sup>5</sup>.

Elisabetta L. Romeo<sup>1</sup>  
Gaudenzio Stagno<sup>2</sup>  
Nicoletta Musacchio<sup>3</sup>  
Giuseppina T. Russo<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Università di Messina; <sup>2</sup> Dirigente Medico Diabetologia e Malattie Metaboliche, ASP 5 Ospedale di Palmi-RC; <sup>3</sup> CAD Cusano Milanino, A.O. Istituti Clinici di Perfezionamento, Milano

#### PAROLE CHIAVE

Diabete mellito tipo 2 •  
Terapia insulinica

#### CORRISPONDENZA

ELISABETTA L. ROMEO  
doc.elisaromeo@gmail.com

Esistono infatti delle evidenze che dimostrano come, in confronto agli ipoglicemizzanti orali, il trattamento insulinico precoce si associ in molti pazienti a una apparente "remissione" dall'iperglicemia, anche se temporanea, secondaria a un miglioramento della funzione  $\beta$ -cellulare<sup>6</sup>. In questi studi, l'insulina è stata somministrata mediante terapia multi-iniettiva o con l'utilizzo di microinfusore per un periodo di circa 2-5 settimane, con l'obiettivo di raggiungere e mantenere l'euglicemia<sup>6</sup>. A un anno dall'osservazione iniziale, era possibile rilevare la persistenza della condizione di euglicemia fino a circa il 50% dei casi, così dimostrando la capacità della terapia insulinica intensiva di determinare un beneficio a lungo termine sul controllo glicemico nei pazienti con nuova diagnosi di diabete tipo 2<sup>5,6</sup>.

Tale effetto è stato osservato non solo nei pazienti sottoposti a terapia insulinica intensiva, ma anche in quelli trattati con ipoglicemizzanti orali associati a insulina basale, che mostravano infatti un miglioramento significativo della funzione  $\beta$ -cellulare e un conseguente mantenimento protratto dell'euglicemia, rispetto a quelli trattati con i soli ipoglicemizzanti orali<sup>7</sup>. In aggiunta, nei pazienti trattati precocemente con terapia insulinica intensiva sono stati osservati anche un miglioramento della sensibilità insulinica e del profilo lipidico<sup>8</sup>.

Il meccanismo alla base di questi fenomeni non è ancora completamente noto, ma alcune evidenze suggeriscono che la preservazione della prima fase della secrezione insulinica contribuisca alla remissione raggiunta in una percentuale così elevata di pazienti in seguito al trattamento insulinico<sup>6</sup>. Il miglioramento della funzione  $\beta$ -cellulare non sembra solo legato alla rapida riduzione della glucotossicità, ma potrebbe essere una conseguenza anche degli aggiuntivi effetti antipolitici, anti-infiammatori e antiapoptotici della terapia insulinica<sup>9,10</sup>.

I potenziali benefici di un avvio precoce della terapia insulinica nel diabete tipo 2 sono rappresentati, secondo le evidenze disponibili, da una migliore preservazione della funzione  $\beta$ -cellulare nel tempo, da una ridotta esposizione all'iperglicemia cronica e da effetti positivi sulla qualità di vita del paziente<sup>6</sup>.

Nonostante queste evidenze mostrino l'utilità della terapia insulinica intensiva e precoce nel diabete tipo 2, a oggi non sono state definite le modalità con cui avviare il trattamento insulinico in questi pazienti (basalizzazione, schema multiiniettivo, schema basal bolus?)<sup>8</sup>.

## Malattie intercorrenti e ospedalizzazione

Nei pazienti con diabete, l'insorgenza di una malattia intercorrente, un trauma o un intervento chirurgico, può comportare un deterioramento del controllo glicemico dovuto allo stress legato all'evento. In tali situazioni si rende spesso necessaria una modifica della terapia ipoglicemizzante, che in molti casi deve essere sostituita da un temporaneo trattamento insulinico.

Se da un lato, infatti, alcune condizioni patologiche controindicano l'utilizzo di alcuni farmaci ipoglicemizzanti, dall'altro il raggiungimento e il mantenimento di un buon controllo glicemico

mediante la terapia insulinica può ridurre la morbilità e la mortalità in soggetti diabetici con patologie acute, spesso ad alto rischio di infezioni e disidratazione<sup>11,12</sup>.

Nel paziente ospedalizzato, la scelta della terapia ipoglicemizzante è legata inoltre alle condizioni cliniche sottostanti che spesso controindicano l'utilizzo dei comuni ipoglicemizzanti orali. La presenza di alcune condizioni patologiche particolarmente frequenti nel paziente ospedalizzato, come insufficienza epatica, insufficienza renale e scompenso cardiaco, può infatti rappresentare una controindicazione all'utilizzo degli ipoglicemizzanti orali e in generale quindi, indirizzare la scelta verso un trattamento insulinico, che può essere somministrato per via sottocutanea o in infusione endovenosa in base alle indicazioni<sup>13</sup>.

In particolare, nel paziente non stabilizzato, il giudizio clinico e la valutazione della severità della patologia, delle condizioni nutrizionali e delle terapie concomitanti devono guidare nella scelta sia dello schema terapeutico più adatto che del range glicemico da mantenere, dal momento che non sempre uno stretto controllo glicemico può essere vantaggioso nel paziente critico e che il rischio di ipoglicemie anche severe può contribuire ad aggravarne ulteriormente le condizioni cliniche<sup>14</sup>.

Al contrario, nel paziente non critico, il mantenimento di un più stretto compenso glicemico è stato associato a una minore mortalità e un minor rischio di infezioni<sup>15,16</sup>.

## Terapia corticosteroidica

L'utilizzo di alcune terapie farmacologiche può alterare i livelli plasmatici di glucosio e, nel paziente diabetico, può associarsi spesso a un deterioramento del controllo glicemico. Tra queste, la terapia corticosteroidica rappresenta un esempio frequente per il suo largo uso nella pratica clinica<sup>17</sup>.

Vi sono diversi meccanismi con cui la terapia corticosteroidica può deteriorare il compenso glicemico e sono in larga parte legati a una riduzione della sensibilità insulinica, una riduzione della sintesi di glicogeno, insieme a un incremento della gluconeogenesi epatica<sup>18-20</sup>.

Nei pazienti diabetici in trattamento con terapia steroidea, soprattutto se prolungata, il trattamento insulinico temporaneo rappresenta spesso la scelta terapeutica più efficace e sicura<sup>13</sup>.

In questo caso, la scelta dello schema insulinico più appropriato deve tenere in considerazione soprattutto la tipologia, la dose totale e la durata della terapia steroidea.

La somministrazione orale di prednisone o prednisolone determinano ad esempio un effetto sul compenso glicemico che dipende dalla loro durata d'azione, con un picco a distanza di 4-8 ore e una durata dell'effetto di circa 12-16 ore<sup>21</sup>; gli effetti iperglicemizzanti del desametasone possono essere ancora più prolungati<sup>22</sup>, suggerendo in questo caso l'utilizzo di insuline basali con durata d'azione maggiore<sup>17</sup>. Ne consegue che la scelta dello schema insulinico più appropriato deve tener conto di questi profili, alternando di volta in volta insuline a più rapida o lenta durata d'azione<sup>23</sup>.

## Gravidanza

Nelle donne affette da diabete mellito tipo 2 in età fertile il raggiungimento di un buon controllo metabolico rappresenta un presupposto fondamentale per la programmazione e la gestione della gravidanza. Questo consente infatti di ridurre notevolmente la morbilità materno-fetale associata alla malattia e alle sue complicanze, dal momento che lo scompenso glicometabolico comporta un aumentato rischio di malformazioni congenite e abortività<sup>24 25</sup>.

Già nella fase di programmazione della gravidanza nelle donne con diabete, è indicata la sospensione degli ipoglicemizzanti orali, che devono essere sostituiti dalla terapia insulinica con lo scopo di ottenere un compenso glicemico ottimale. Sebbene infatti per molti farmaci ipoglicemizzanti non esistano evidenze di un rischio nella fase di organogenesi, il loro utilizzo non è comunque indicato<sup>4</sup>.

Durante la gravidanza la terapia insulinica rimane il gold standard per il controllo glicemico nelle donne con diabete tipo 2, il più delle volte mediante l'utilizzo di schemi multi-iniettivi con analoghi ad azione rapida e insulina ad azione intermedia, da modificare secondo il diverso fabbisogno insulinico tipico dei vari periodi della gestazione<sup>4 26 27</sup>.

## Conclusioni: “Il viaggio di ritorno”

Il trattamento farmacologico del diabete mellito tipo 2 è diventato sempre più complesso e molte opzioni terapeutiche sono al momento disponibili. Le scelte terapeutiche sono condizionate soprattutto dall'osservazione che il diabete è una patologia progressiva, caratterizzata da un graduale peggioramento dell'insulino-resistenza e della funzione  $\beta$ -cellulare. Per questo motivo l'approccio tradizionale è di tipo stepwise, e la terapia insulinica rappresenta classicamente l'opzione finale in seguito al fallimento degli altri agenti ipoglicemizzanti.

Tuttavia, le evidenze disponibili insieme all'esperienza che deriva dalla pratica clinica suggeriscono che l'impiego del trattamento insulinico può rappresentare in molti casi un'opzione temporanea.

In base ai dati disponibili, è possibile avviare una terapia insulinica intensiva transitoria, della durata di alcune settimane, già negli stadi precoci del diabete tipo 2, con la possibilità di ripristinare a lungo termine un buon controllo glicemico e prevenire il deterioramento della funzione  $\beta$ -cellulare.

La terapia insulinica è inoltre spesso avviata in maniera temporanea nelle donne con diabete tipo 2 che vogliono programmare e portare a termine una gravidanza, con l'obiettivo di ottimizzare il compenso glicemico e ridurre i rischi legati alla malattia.

La presenza di scompensi glicometabolici e condizioni acute come malattie intercorrenti, traumi, infezioni e interventi chirurgici, così come l'utilizzo di farmaci iperglicemizzanti come i glucocorticoidi o i chemioterapici sono condizioni nelle quali l'utilizzo temporaneo della terapia insulinica rappresenta l'opzione più sicura ed efficace.

Terminata questa “terapia insulinica temporanea” e ristabiliti i

criteri di un adeguato compenso glicemico e l'assenza di rischi o controindicazioni, il paziente con diabete tipo 2 può riavviare la terapia con gli agenti ipoglicemizzanti utilizzati in precedenza, cosciente che la terapia insulinica rappresenti una strategia flessibile e, a volte, necessaria nella storia della malattia.

## Bibliografia

- 1 Stratton IM, Adler AI, Neil HA, et al. *Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study*. BMJ 2000;321:405-12.
- 2 Inzucchi SE, McGuire DK. *New drugs for the treatment of diabetes: part II: Incretin-based therapy and beyond*. Circulation 2008;117:574-84.
- 3 Jabbour S. *Primary care physicians and insulin initiation: multiple barriers, lack of knowledge or both?* Int J Clin Pract 2008;62:845-7.
- 4 *Standard italiani per la cura del diabete mellito 2009-1020, AMD-SID*. Edizioni infomedica.
- 5 Weng J, Li Y, Xu W, et al. *Effect of intensive insulin therapy on beta-cell function and glycaemic control in patients with newly diagnosed type 2 diabetes: a multicentre randomised parallel-group trial*. Lancet 2008;371:1753-60.
- 6 Retnakaran R, Zinman B. *Short-term intensified insulin treatment in type 2 diabetes: long-term effects on  $\beta$ -cell function*. Diabetes Obes Metab 2012;14(Suppl. 3):161-6.
- 7 Mu PW, Chen YM, Lu HY, et al. *Effects of a combination of oral anti-diabetes drugs with basal insulin therapy on  $\beta$ -cell function and glycaemic control in patients with newly diagnosed type 2 diabetes*. Diabetes Metab Res Rev 2012;28:236-40.
- 8 Xu W, Weng J. *Current role of short-term intensive insulin strategies in newly diagnosed type 2 diabetes*. J Diabetes 2013;5:268-74.
- 9 Wajchenberg BL.  *$\beta$ -cell failure in diabetes and preservation by clinical treatment*. Endocr Rev 2007;28:187-218.
- 10 Li HQ, Wang BP, Deng XL et al. *Insulin improves  $\beta$ -cell function in glucose intolerant rat models induced by feeding a high-fat diet*. Metabolism 2011;60:1566-74.
- 11 van den Berghe G, Wouters P, Weekers F, et al. *Intensive insulin therapy in the critically ill patients*. N Engl J Med 2001;345:1359-67.
- 12 Bernard JB, Munoz C, Harper J, et al. *Treatment of inpatient hyperglycemia beginning in the emergency department: a randomized trial using insulins aspart and detemir compared with usual care*. J Hosp Med 2011;6:279-84.
- 13 Moghissi ES, Korytkowski MT, DiNardo M, et al.; American Association of Clinical Endocrinologists; American Diabetes Association. *American Association of Clinical Endocrinologists and American Diabetes Association consensus statement on inpatient glycemic control*. Diabetes Care 2009;32:1119-31.
- 14 Fischer KF, Lees JA, Newman JH. *Hypoglycemia in hospitalized patients: causes and outcomes*. N Engl J Med 1986;315:1245-50.
- 15 Pomposelli JJ, Baxter JK, III, Babineau TJ, et al. *Early postoperative glucose control predicts nosocomial infection rate in diabetic patients*. J Parenter Enteral Nutr 1998;22:77-81.
- 16 Furnary AP, Gao G, Grunkemeier GL, et al. *Continuous insulin infusion reduces mortality in patients with diabetes undergoing coronary artery bypass grafting*. J Thorac Cardiovasc Surg 2003;125:1007-21.
- 17 Kwon S, Hermayer KL. *Glucocorticoid-induced hyperglycemia*. Am J Med Sci 2013;345:274-7.
- 18 Clore J, Thurby-Hay L. *Glucocorticoid-induced hyperglycemia*. Endocr Pract 2009;15:469-74.

- <sup>19</sup> Ruzzin J, Wagman AS, Jensen J. *Glucocorticoid-induced insulin resistance in skeletal muscles: defects in insulin signalling and the effects of a selective glycogen synthase kinase-3 inhibitor*. *Diabetologia* 2005;48:2119-30.
- <sup>20</sup> Rizza RA, Mandarino LJ, Gerich JE. *Cortisol-induced insulin resistance in man: impaired suppression of glucose-production and stimulation of glucose utilization due to a postreceptor defect of insulin action*. *J Clin Endocrinol Metab* 1982;54:131-8.
- <sup>21</sup> Magee MH, Blum RA, Lates CD, et al. *Prednisolone pharmacokinetics and pharmacodynamics in relation to sex and race*. *J Clin Pharmacol* 2001;41:1180-94.
- <sup>22</sup> Gustavson SM, Sandoval DA, Ertl AC, et al. *Stimulation of both type I and type II corticosteroid receptors blunts counterregulatory responses to subsequent hypoglycemia in healthy man*. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2008;294:E506-12.
- <sup>23</sup> Trence DL. *Management of patients on chronic glucocorticoid therapy: an endocrine perspective*. *Prim Care* 2003;30:593-605.
- <sup>24</sup> Kitzmiller JL, Gavin LA, Gin GD, et al. *Preconception care of diabetes: glycemic control prevents congenital anomalies*. *JAMA* 1991;265:731-6.
- <sup>25</sup> Kitzmiller JL, Buchanan TA, Kjos S, et al. *Pre-conception care of diabetes, congenital malformations, and spontaneous abortions*. *Diabetes Care* 1996;19:514-41.
- <sup>26</sup> American Diabetes Association. *Preconception care of women with diabetes*. *Diabetes Care* 2004;27(Suppl. 1):S76-8.
- <sup>27</sup> Metzger BE, Buchanan TA, Coustan DR, et al. *Summary and recommendations of the Fifth International Workshop- Conference on Gestational Diabetes Mellitus*. *Diabetes Care* 2007;30(Suppl. 2):S251-60.

## Sezione di autovalutazione

### 1. Il trattamento insulinico intensivo precoce:

- Non conferisce alcun vantaggio rispetto all'approccio tradizionale con i consigli sullo stile di vita in associazione alla metformina
- Va utilizzato soltanto nelle donne giovani che desiderano una gravidanza
- Determina un miglioramento della funzione  $\beta$ -cellulare e un mantenimento della euglicemia anche a lungo termine

### 2. Nel paziente ospedalizzato:

- È sempre opportuno mantenere uno stretto controllo glicemico, a prescindere dalle condizioni cliniche
- La terapia insulinica può contribuire a mantenere un buon compenso metabolico e dunque ridurre il rischio di infezioni e la mortalità
- La terapia insulinica va utilizzata soltanto nel paziente critico non stabilizzato

### 3. Durante la terapia con farmaci corticosteroidi nel paziente diabetico:

- Il deterioramento del compenso glicemico è una conseguenza della ridotta sensibilità insulinica, unitamente ad una ridotta sintesi di glicogeno e un aumento della gluconeogenesi epatica
- La scelta della terapia insulinica è indipendente dal tipo di farmaco, dalla dose somministrata e dalla durata del trattamento
- È indicato utilizzare soltanto lo schema insulinico basal-bolus



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



# Standard di cura italiani del paziente con diabete mellito tipo 2.

## Commento al secondo step: metformina + sulfaniluree/glinidi e metformina + pioglitazone

### Riassunto

Nell'ottica di una terapia personalizzata, costruita sul paziente in modo sartoriale, vecchi farmaci come le sulfaniluree, la repaglinide e il pioglitazone hanno ancora un largo spazio di utilizzo, anche se negli ultimi anni sono entrati nell'armamentario terapeutico nuove interessanti molecole. Ogni ipoglicemizzante ha un target specifico che lo contraddistingue e la fortuna di avere tanti farmaci diversi tra loro e con proprietà specifiche arricchisce le possibilità del diabetologo di usare "l'arma giusta" nel paziente giusto.

In questo articolo vengono prese in esame le evidenze della letteratura a favore e contro l'utilizzo di sulfaniluree/glinidi e glitazoni, gli effetti benefici e quelli collaterali, i vantaggi e i rischi del loro utilizzo. Da tale analisi il pioglitazone si distingue per essere un farmaco dall'azione insulino-sensibilizzante unica. Nessuna infatti delle nuove molecole ha come target l'insulino-resistenza. Anche le sulfaniluree, con le dovute cautele nel loro utilizzo, si distinguono per un precoce raggiungimento di un buon target metabolico e quindi potrebbero ad esempio trovare spazio nell'ottica di un utilizzo mirato e contenuto nel tempo.

Sulla base dei dati della letteratura, gli algoritmi terapeutici AMD prevedono l'utilizzo di pioglitazone e delle sulfaniluree/glinidi in diverse combinazioni con altri farmaci e in diversi step di terapia. In questo articolo sarà preso in esame il 2° step, ovvero l'aggiunta di tali molecole alla metformina, quando questa non riesce più da sola a garantire un buon compenso glicemico.

### Introduzione

La grande novità espressa dagli Standard di Cura Italiani SID-AMD (Società Italiana Diabetologia-Associazione Medici Diabetologi) <sup>1</sup> sulla gestione della terapia del diabete mellito tipo 2 (DMT2) è rappresentata dalla personalizzazione della cura. Questa visione "paziente centrica" è stata successivamente sposata anche dalla Position Statement di ADA (*American Diabetes Association*) ed EASD (*European Association for the Study of Diabetes*) <sup>2</sup>. L'intensità dell'intervento terapeutico, la rapidità del raggiungimento dei target, la scelta del farmaco va modulata in base alle caratteristiche del paziente (età, comorbidità, complicanze, rischio di ipoglicemia, aspettativa di vita, durata di malattia e non ultime compliance/motivazione del paziente). La lezione appresa dai grandi trial ACCORD (*Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes*) <sup>3</sup>, ADVANCE (*Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicron Modified Release Controlled Evaluation*) <sup>4</sup> e VADT (*Veterans Affairs Diabetes Trial*) <sup>5</sup>, ha insegnato che anche l'obiettivo terapeutico, espresso in termini di HbA<sub>1c</sub>, va adattato a seconda del paziente da trattare: in persone con esordio recente di malattia, senza complicanze e senza precedenti cardiovascolari si devono perseguire obiettivi ambiziosi (HbA<sub>1c</sub>: 6-6,5%); invece in caso di pazienti più fragili, di età avanzata o con complicanze che riducano l'aspettativa di vita, il target proposto è più tollerante (HbA<sub>1c</sub> 7,5-8%) <sup>1</sup>.

Per quanto riguarda le opzioni terapeutiche, la Position Statement <sup>2</sup> conferma la priorità dell'intervento sullo stile di vita. Se questo non riesce da solo a perseguire i risultati prefissati, la metformina rimane il farmaco di prima scelta. Se la monoterapia con metformina non è sufficiente, la Position Statement propone sullo stesso piano l'aggiunta degli altri ipoglicemizzanti. Per ciascuna classe vengono elencati efficacia, impatto sul peso, rischio di ipoglicemia, effetti collaterali, costi e la scelta della classe di farmaco più idonea va valutata in modo

Carla Origlia

SC Malattie Metaboliche  
e Diabetologia, ASL T05

#### PAROLE CHIAVE

Diabete mellito tipo 2  
• Sulfaniluree/glinidi • Pioglitazone

#### CORRISPONDENZA

CARLA ORIGLIA  
carla.origlia@tiscali.it



sartoriale in base al paziente che si ha di fronte. Nella caratterizzazione della scelta terapeutica vengono anche prese in analisi alcuni aspetti particolari, quali la presenza di insufficienza renale cronica (IRC) o l'insufficienza epatica e il rischio cardiovascolare. Oggetto di questo articolo è l'analisi dettagliata delle opzioni di terapia combinata metformina + pioglitazone e metformina + sulfaniluree/glinidi, da intendere come possibile secondo step, dopo fallimento della sola metformina <sup>6</sup>.

## Sulfaniluree e glinidi

Le sulfaniluree sono tra i più antichi ipoglicemizzanti orali. Vengono classificate come sulfaniluree di prima generazione (carbutamide, tolbutamide, clorpropamide), non più in uso, e di seconda generazione (glibenclamide, gliclazide, glimepiride). Tali molecole si differenziano per emivita e caratteristiche farmacocinetiche. Il loro effetto ipoglicemizzante è rapido e non esistono differenze in termini di efficacia terapeutica tra le varie molecole. Nonostante negli ultimi anni siano stati introdotti sul mercato diversi nuovi farmaci, le sulfaniluree hanno oggi ancora ampio utilizzo, verosimilmente in virtù della loro efficacia in termini di riduzione della HbA<sub>1c</sub> (intorno a 1,5% in monoterapia rispetto a placebo, e a 0,8-1,6%, quando aggiunte ad altro ipoglicemizzante orale) <sup>7-8</sup> e grazie al basso costo. Tuttavia la loro durability è limitata <sup>9</sup>, si associano a incremento ponderale e a maggior rischio di ipoglicemia <sup>10</sup>. Il meccanismo d'azione delle sulfaniluree è infatti rappresentato dal legame al recettore Sur1, presente sulle beta cellule pancreatiche. L'attivazione di tale recettore induce un aumento della secrezione insulinica <sup>11</sup>. L'azione ipoglicemizzante di tali molecole è glucosio indipendente, ed è per questo che l'ipoglicemia rappresenta il principale rischio del loro utilizzo. È doveroso precisare tuttavia che non tutte le sulfaniluree sono uguali in termini di rischio ipoglicemico. Alcuni studi di confronto suggeriscono ad esempio che la terapia con glibenclamide esponga a rischio ipoglicemico superiore rispetto ad altri segretagoghi <sup>12</sup>. Tale rischio poi si accentua in caso di coesistenza di altre condizioni morbose (quali ad esempio la presenza di IRC o in presenza di neuropatia autonoma, con perdita di sensibilità ai sintomi ipoglicemici), o di altri fattori di rischio per ipoglicemia (età avanzata, deficit cognitivo del paziente, mancato automonitoraggio glicemico, e infine interferenza con altri farmaci). Molte ipoglicemie da sulfanilurea sarebbero evitabili se il medico avesse un atteggiamento "sartoriale" nell'impostazione di tali terapie. Ad esempio, in presenza di IRC, condizione che di per sé espone il paziente ad un maggior rischio ipoglicemico, nel caso si voglia far uso di una sulfanilurea, è importante fare la scelta più idonea. Glipizide e gliclazide sono infatti da preferire poiché sono eliminate per via urinaria principalmente sotto forma di metaboliti inattivi e quindi sembrano non aumentare in caso di IRC lieve-moderata il rischio di ipoglicemia; la glimepiride ha un metabolita idrossilico debolmente attivo, eliminato per via renale, e quindi può essere associata ad un rischio di ipoglicemia superiore a quello della glipizide. La glibenclamide invece elimina più metaboliti attivi per via renale e il suo uso non è raccomandato a partire dallo stadio 3 della IRC, poiché associata ad un aumentato rischio di gravi e

protratte ipoglicemie. Malgrado queste differenze farmacocinetiche, indistintamente per tutte in scheda tecnica vi è l'indicazione generica di non farne uso in caso di insufficienza renale grave e di utilizzarle con cautela, riducendone la posologia, in caso di riduzione del filtrato. Generica anche la Position Statement ADA-EASD <sup>2</sup>, che raccomanda estrema cautela per tutte le sulfaniluree nei gradi più severi di IRC, mentre consiglia di evitare la glibenclamide. Le linee guida della *National Kidney Foundation Kidney Disease Outcomes Quality Initiative* (NKF KDOQI) (2012) <sup>13</sup> evidenziano meglio le differenze tra le varie molecole. Leggiamo infatti che glipizide e gliclazide non richiedono aggiustamento di dose; glimepiride deve essere iniziata con dosaggi bassi (1 mg/die), mentre glibenclamide è da evitare. Tutte sono da sospendere in presenza di IRC grave (GFR < 30 ml/min).

Per quanto riguarda la sicurezza cardiovascolare delle sulfaniluree, la differente affinità recettoriale a livello miocardico potrebbe spiegare alcune differenze tra le varie molecole evidenziate da alcuni vecchi studi. Le sulfaniluree sono in grado di legarsi anche al canale potassio-ATP dipendente presente sulla superficie del miocardio. Il legame a tale livello riduce la capacità cardiaca di adattamento all'ischemia. L'affinità delle sulfaniluree a questo recettore varia tra una molecola e l'altra: è elevata per la glibenclamide, assai inferiore per gliclazide e glimepiride <sup>14</sup>. Tuttavia studi più recenti tranquillizzano in merito al rischio cardiovascolare. Il follow-up dello studio UKPDS (*United Kingdom Prospective Diabetes Study*) <sup>15</sup> ha dimostrato che il controllo metabolico intensivo con sulfanilurea (glibenclamide) e/o insulina si associava a una riduzione significativa dell'incidenza di infarto miocardico e di mortalità totale. Anche lo studio ADVANCE <sup>4</sup> ha dimostrato che la gliclazide, rispetto al trattamento standard, determina una riduzione non significativa degli eventi cardiovascolari maggiori. Vanno nella stessa direzione i dati dello studio ADOPT (*A Diabetes Outcome Progression Trial*) <sup>9</sup>, dove la monoterapia con glibenclamide si associava a un più basso tasso di eventi cardiovascolari rispetto a rosiglitazone e metformina. Confortanti anche i risultati di metaanalisi di studi clinici randomizzati controllati sulla sicurezza cardiovascolare delle sulfaniluree <sup>16</sup>.

Non va tuttavia dimenticato che il trattamento con sulfaniluree si associa a rischio di ipoglicemia, e quest'ultima può rappresentare un importante fattore di rischio indipendente per gli eventi cardiovascolari, come recentemente messo in evidenza dagli studi ACCORD <sup>3</sup> e VADT <sup>5</sup>.

In conclusione, una nota di cautela nell'uso di questa classe di farmaci potrebbe esistere per i pazienti con concomitanza di cardiopatia ischemica o negli anziani più fragili, e più in generale in presenza di condizioni che espongono il paziente a un più elevato rischio ipoglicemico.

Il meccanismo di azione delle glinidi (repaglinide e nateglinide, quest'ultima non presente in commercio in Italia) è analogo, sebbene il sito di legame sul canale al potassio ATP-dipendente sia distinto rispetto a quello delle sulfaniluree. Pur essendo un segretagogo, presenta dei vantaggi rispetto alle sulfaniluree <sup>17</sup>: ha una breve durata di azione ed è metabolizzata quasi completamente a livello epatico, inoltre nessuno dei suoi metaboliti de-

termina effetti ipoglicemizzanti rilevanti, pertanto il suo utilizzo è consentito con una certa sicurezza nell'IRC. Circa l'8% di una dose di repaglinide è tuttavia escreto attraverso i reni immo- dificata e la sua clearance è ridotta nei pazienti con insufficienza re- nale avanzata, motivo per cui è controindicata genericamente in scheda tecnica in caso di grave disfunzione renale. Le linee guida KDOQI (2012) <sup>13</sup> invece consigliano in caso di filtrato < 30 ml/ min di iniziare cautelativamente con una dose di 0,5 mg/pasto, titolando il farmaco con prudenza. I dati concernenti la sicurezza e l'efficacia delle glinidi sono inferiori rispetto alle sulfaniluree. La repaglinide è soprattutto efficace nel controllo dell'iperglicemia post-prandiale e, vista la sua emivita, presenta un minor rischio di ipoglicemie rispetto a glibenclamide. Analogo è l'impatto sul peso. I dati relativi alla sicurezza cardiovascolare provenienti da un recente grande studio osservazionale <sup>18</sup>, a dispetto della scheda tecnica che sconsiglia l'uso della molecola in presenza di cardiopatia ischemica, non mostrano differenze significative rispetto alla metformina sulla mortalità per tutte le cause, la mortalità cardiovascolare e per l'endpoint composito, indipendentemente dalla presenza di un pregresso evento cardiaco.

Sulla base di tutti questi dati, gli algoritmi AMD <sup>6</sup> offrono un utile supporto al medico, e lo guidano nella scelta corretta della molecola da utilizzare. Vengono proposte sei possibili condizioni cliniche e per ciascuna di esse sono indicate alternative terapeutiche diverse (Tab. I). Guida importante nella scelta del farmaco è la valutazione delle iperglicemie (se prevalentemente a digiuno, o solo post-prandiali, o sia pre- sia post-prandiali). Se analizziamo i vari schemi proposti come 2° step terapeutico, vediamo che ritroviamo le sulfaniluree come 2° farmaco in aggiunta alla metformina negli algoritmi B2 e, limitatamente alle sulfaniluree a minor rischio ipoglicemico (in ordine di preferenza gliclazide, gli- pizide, gliquidone e glibemipiride), nel F2. In caso di intolleranza alla metformina, sono proposte come 2° step in aggiunta al pioglitazone nel B2bis1; agli inibitori DPP-4 nel B2bis2 e nel C2bis1; vengono invece aggiunte all'acarbiosio nel B2bis4 e nel C2bis4, e ai nuovi SGLT-2 nel B2bis5 e nel C2bis5. In genere le sulfaniluree sono individuate come opzione terapeutica in caso di iperglicemia prevalentemente a digiuno o sia pre che post-prandiale. La repaglinide è proposta in 2° step in aggiunta alla metformina negli algoritmi B2 e C2, in presenza di iperglicemia prevalentemente post-prandiale. In caso di intolleranza alla metformina, la troviamo associata a pioglitazone nel C2bis2 e ad acarbiosio nel B2bis4 e nel C2bis4.

## Tiazolidinedioni (glitazoni)

Il pioglitazone, l'unico glitazone rimasto in commercio, è un ago- nista del recettore PPAR $\gamma$  (e debolmente anche del PPAR $\alpha$ ), re- cettore nucleare presente in molti tessuti, ma prevalentemente negli adipociti. È un farmaco insulino-sensibilizzante, non deter- mina ipoglicemia, ha una efficacia paragonabile agli altri ipogli- cemizzanti orali <sup>8 10 19</sup>, ha una buona durability <sup>20</sup>, verosimilmente legata agli effetti protettivi che esercita sulle beta cellule pancre- atiche, migliora il quadro lipidico <sup>21</sup> (aumenta il colesterolo-HDL, riduce i trigliceridi e gli acidi grassi liberi a digiuno, riduce le di- mensioni delle particelle di LDL), produce piccole, ma costanti riduzioni della pressione arteriosa sistolica e diastolica <sup>22</sup> (circa 3-5 mmHg dopo 12 mesi di terapia aggiuntiva con glibemipiride o metformina). Ha dimostrato in diversi studi un effetto protettivo su vari biomarker dell'aterosclerosi e su varie misure surroga- te di malattia cardiovascolare. Viene ampiamente metabolizzato nel fegato ed è escreto principalmente per via fecale. Può dun- que essere utilizzato in caso di IRC anche grave. Numerosi studi nell'animale e nell'uomo hanno evidenziato gli effetti nefropro- tettivi dei tiazolidinedioni, in termini di riduzione della microal- buminuria <sup>23</sup>. L'effetto nefroprotettivo sembra essere dovuto non solo alla loro capacità ipoglicemizzante, ma anche a effetti diretti sul rene, mediati da una riduzione di citochine infiammatorie im- plicate nella proliferazione cellulare glomerulare e mesangiale, da una riduzione di stress ossidativo, da un miglioramento della funzione endoteliale, da una down regolazione del sistema re- nina-angiotensina, con conseguente riduzione pressoria. Inoltre va ricordato che in un'analisi post-hoc dello studio Proactive <sup>24</sup> il pioglitazone ha dimostrato di ridurre gli eventi e la mortalità car- diovascolare nei pazienti che all'arruolamento avevano un GFR calcolato < 60 ml/min. Tuttavia bisogna tenere conto che può provocare ritenzione idrica, responsabile di incremento ponderale (nello studio Proactive l'aumento ponderale medio è stato di 3,6 kg) e precipitare uno scompenso cardiaco. Inoltre nelle don- ne, soprattutto anziane, aumenta il rischio di fratture ed entrambi questi rischi sono già aumentati in caso di IRC. La scheda tecnica del farmaco riporta che non è necessario un aggiustamento del- la dose in caso di IRC, ma il suo uso è limitato a causa dei suoi possibile effetti collaterali. Il suo utilizzo è controindicato in dialisi per mancanza di dati.

Il pioglitazone ha un forte razionale d'uso anche nei pazienti con steatosi epatica. Riduce infatti la steatosi epatica attraverso l'in- duzione di un pattern citochinico favorevole, (aumenta l'adipo- nectina, ad azione antilipogenica e antinfiammatoria e riduce il

**Tabella I.** Algoritmi AMD. La personalizzazione della terapia nel diabete mellito tipo 2.

Algoritmo A	Paziente con DMT2, HbA <sub>1c</sub> >75 mmoli/moli (> 9%)
Algoritmo B	Paziente con DMT2, BMI < 30 kg/m <sup>2</sup> ; HbA <sub>1c</sub> 48-75 mmoli/moli (6,5-9%)
Algoritmo C	Paziente con DMT2, BMI ≥ 30 kg/m <sup>2</sup> ; HbA <sub>1c</sub> 48-75 mmoli/moli (6,5-9%)
Algoritmo D	Paziente con DMT2, rischio professionale per possibili ipoglicemie, HbA <sub>1c</sub> 48-75 mmoli/moli (6,5-9%)
Algoritmo E	Pazienti con DMT2, IRC, HbA <sub>1c</sub> 48-75 mmoli/moli (6,5-9%)
Algoritmo F	Paziente con DMT2 anziano, fragile; HbA <sub>1c</sub> < 75mmoli/moli (< 9%)

TNF- $\alpha$ ), migliora la sensibilità insulinica (facilitando in questo modo il deposito dei trigliceridi negli adipociti e impedendone l'accumulo negli epatociti e nel muscolo) e ha un effetto antifibrotico, rallentando l'evoluzione verso la NASH. Numerosi studi hanno dimostrato la capacità del pioglitazone di ridurre i livelli di transaminasi e di migliorare il quadro istologico della steatosi. In virtù di questi dati, il pioglitazone viene indicato dalle linee guida Americane gastroenterologiche<sup>25</sup> come possibile farmaco nel trattamento della steatoepatite nei pazienti con NASH biotpicamente provata.

L'uso del pioglitazone è limitato dal rischio di edema maculare. Il meccanismo che sta alla base di tale possibile effetto collaterale è probabilmente la ritenzione idrica e l'espansione del volume plasmatico. Vi sono anche preoccupazioni relative a un'eventuale associazione tra pioglitazone e tumore della vescica. In seguito all'analisi di tutti gli studi a disposizione, le autorità regolatorie hanno raccomandato di evitare l'uso del pioglitazone nei pazienti con carcinoma della vescica attivo, o in caso di familiarità per tumore alla vescica e in presenza di macroematuria di natura non determinata.

Alla luce dei dati della letteratura, l'algoritmo AMD<sup>6</sup> propone il pioglitazone come 2° step terapeutico in aggiunta alla metformina in caso di iperglicemia prevalentemente a digiuno negli algoritmi B2, C2 e D2 (Tab. I). In caso di intolleranza alla metformina e iperglicemia prevalentemente a digiuno lo ritroviamo nell'algoritmo B2bis2 e nel C2bis1 in aggiunta agli inibitori DPP-4; nel B2bis3 in aggiunta alle sulfaniluree; nel B2bis4 e nel C2bis4 in aggiunta all'acarbiosio. Sempre in caso di intolleranza alla metformina, ma in qualsiasi condizione di iperglicemia, nel D2bis3 è in aggiunta all'acarbiosio, mentre nel D2bis2 è in aggiunta agli inibitori DPP-4.

## Conclusioni

Nell'ottica di una terapia personalizzata, vecchi farmaci come le sulfaniluree, la repaglinide e il pioglitazone hanno ancora un largo spazio di utilizzo, anche se negli ultimi anni sono entrati nell'armamentario terapeutico nuove interessanti molecole. Ogni ipoglicemizzante ha un target specifico che lo contraddistingue; la fortuna di avere tanti farmaci diversi tra loro e con proprietà specifiche, arricchisce le possibilità del diabetologo di usare "l'arma giusta" nel paziente giusto e gli consente di prendere decisioni terapeutiche, basandosi non solo sull'efficacia della molecola, ma anche sulla sicurezza e sulla capacità di mantenere una buona qualità di vita.

## Bibliografia

- 1 AMD-SID, Diabete Italia. *Standard italiani per la cura del diabete mellito* (Edizione 2009-2010 e nuova edizione 2014). [http://www.aemmedi.it/pages/linee-guida\\_e\\_raccomandazioni/](http://www.aemmedi.it/pages/linee-guida_e_raccomandazioni/).
- 2 Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, et al. *Management of hyperglycemia 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)*. *Diabetes Care* 2012;35:1364-79.

- 3 The Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group. *Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes*. *N Engl J Med* 2008;358:2545-59.
- 4 The ADVANCE Collaborative Group. *Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes*. *N Eng J Med* 2008;358:2560-72.
- 5 Duckworth W, Abraira C, Moritz T, et al. *Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes*. *N Engl J Med* 2005;360:129-39.
- 6 *La personalizzazione della terapia nel diabete di tipo 2*. Versione maggio 2013. AMD, Gruppo di lavoro sulla terapia personalizzata. [http://www.aemmedi.it/algoritmi\\_en\\_2013/](http://www.aemmedi.it/algoritmi_en_2013/).
- 7 Hirst JA, Farmer AJ, Dyar A, et al. *Estimating the effect of sulfonylurea on HbA<sub>1c</sub> in Diabetes: a systematic review and meta-analysis*. *Diabetologia* 2013;56:973-84.
- 8 Liu SC, Tu YK, Chien MN, et al. *Effect of antidiabetic agents added to metformin on glycaemic control, hypoglycaemia and weight change in patients with type 2 diabetes: a network meta-analysis*. *Diabetes Obes Metab* 2012;14:810-20.
- 9 Kahl SE et al.; ADOPT study Group. *Glycemic durability of rosiglitazone, metformin, or glyburide monotherapy*. *N Engl J Med* 2006;355:2427-43.
- 10 Monami M, Lamanna C, Marchionni N, et al. *Comparison of different drugs as add-on treatments to metformin in type 2 diabetes: a meta-analysis*. *Diabetes Res Clin Pract* 2008;79:196-203.
- 11 Proks P, Reimann F, Green N, et al. *Sulfonylurea stimulation of insulin secretion*. *Diabetes* 2002;51(Suppl 3):S368-76.
- 12 Gangji AS, Cukierman T, Gerstein HC, et al. *A systematic review and meta-analysis of hypoglycemia and cardiovascular events: a comparison of glyburide with other secretagogues and with insulin*. *Diabetes Care* 2007;30:389-94.
- 13 National Kidney Foundation. *KDOQI Clinical Practice Guideline for Diabetes and CKD: 2012 update*. *Am J Kidney Dis* 2012;60:850-86.
- 14 Thisted H, Johnsen SP, Rungby J. *Sulfonylureas and the risk of myocardial infarction*. *Metabolism* 2006;55(5 Suppl 1):S16-9.
- 15 UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33)*. UK Prospective Study (UKPDS) Group. *Lancet* 1998;352:837-53.
- 16 Monami M, Genovese S, Mannucci E. *Cardiovascular safety of sulfonylureas: a meta-analysis of randomized clinical trials*. *Diabetes Obes Metab* 2013;15:938-53.
- 17 Hasslacher C for the Multinational Repaglinide Renal Study Group. *Safety and efficacy of repaglinide in type 2 diabetic patients with and without impaired renal function*. *Diabetes Care* 2003;26:886-91.
- 18 Schramm TK, Gislason GH, Vaag A, et al. *Mortality and cardiovascular risk associated with different insulin secretagogues compared with metformin in type 2 diabetes, with or without a previous myocardial infarction: a nationwide study*. *Eur Heart J* 2011;32:1900-8.
- 19 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.
- 20 Charbonnel B, Scherthaner G, Brunetti P, et al. *Long-term efficacy and tolerability of add-on pioglitazone therapy to failing monotherapy compared with addition of gliclazide or metformin in patients with type 2 diabetes*. *Diabetologia* 2005;48:1093-104.

- <sup>21</sup> Deeg MA, Buse JB, Goldberg RB, et al.; GLAI Study Investigators. *Pioglitazone and rosiglitazone have different effects on serum lipoprotein particle concentrations and sizes in patients with type 2 diabetes and dyslipidemia*. Diabetes Care 2007;30:2458-64.
- <sup>22</sup> Derosa G, Fogari E, Cicero AF, et al. *Blood pressure control and inflammatory markers in type 2 diabetic patients treated with pioglitazone and metformin*. Hypertens Res 2007;30:387-94.
- <sup>23</sup> Sarafidis PA, Bakris GL. *Protection of the kidney by thiazolidinediones: an assessment from bench to bedside*. Kidney Int 2006;70:1223-33.
- <sup>24</sup> Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DJ, et al. *PROactive investigators. Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study (PROspective pioglitazone Clinical Trial In macroVascular Events): a randomised controlled trial*. Lancet 2005;366:1279-89.
- <sup>25</sup> Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE et al. *AASLD Practice Guideline. The diagnosis and management of non-alcoholic fatty liver disease: practice guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases, American College of Gastroenterology, and the American Gastroenterological Association*. Hepatology 2012;55:2005-23.

## Sezione di autovalutazione

- 1. In un paziente diabetico, con BMI < 30 kg/m<sup>2</sup> e HbA<sub>1c</sub> tra 6,5 e 9%, quale di questi farmaci viene proposto nell'algoritmo AMD in aggiunta alla metformina, in caso di iperglicemia sia a digiuno che post-prandiale?**
  - a. Sulfaniluree
  - b. Pioglitazone
  - c. Repaglinide
  - d. a + b
- 2. In un paziente diabetico, con BMI < 30 kg/m<sup>2</sup> e HbA<sub>1c</sub> tra 6,5 e 9%, quale di questi farmaci viene proposto nell'algoritmo AMD in aggiunta alla metformina in caso di iperglicemia prevalentemente post-prandiale?**
  - a. Sulfanilurea
  - b. Pioglitazone
  - c. Repaglinide
  - d. a + b
- 3. Quali di questi farmaci sono particolarmente indicati in un paziente con sindrome metabolica?**
  - a. Sulfaniluree e glinidi
  - b. Acarbosio
  - c. Insulina
  - d. Metformina e pioglitazone
- 4. In un paziente diabetico, a rischio di ipoglicemia, con BMI < 30 kg/m<sup>2</sup> e HbA<sub>1c</sub> tra 6,5 e 9%, quale di questi farmaci viene proposto nell'algoritmo AMD in aggiunta alla metformina, in caso di iperglicemia prevalentemente a digiuno?**
  - a. Pioglitazone
  - b. Gliclazide
  - c. Repaglinide
  - d. Acarbosio
- 5. In un paziente diabetico, con steatosi epatica, BMI > 30 kg/m<sup>2</sup>, HbA<sub>1c</sub> < 9%, quale dei seguenti farmaci ritieni più opportuno?**
  - a. Metformina
  - b. Sitagliptin
  - c. Insulina
  - d. Pioglitazone



## Il paziente diabetico con insufficienza renale

### Giuseppe Marelli

Responsabile Struttura Semplice Dipartimentale, Diabetologia Endocrinologia e Nutrizione Clinica, Azienda Ospedaliera di Desio e Vimercate, Presidio Ospedaliero di Desio

#### OBIETTIVI

Conoscere il corretto approccio terapeutico ipoglicemizzante nel paziente con lieve insufficienza renale

#### CORRISPONDENZA

GIUSEPPE MARELLI  
giuseppe.marelli@aovimercate.org

### Step 1. La storia del paziente e il primo approccio

Sig. Carlo, anni 55, di professione commerciante.

È un ex-forte fumatore, circa 30 sigarette al giorno, ha smesso 8 anni fa.

Buon mangiatore, beve abitualmente 1 bicchiere di vino pranzo e cena.

Saltuariamente qualche bicchierino di superalcolico.

Anamnesi dello stile di vita: per quanto riguarda l'alimentazione scarso consumo di frutta e verdura, consumo regolare ma non particolarmente abbondante di carboidrati; al mattino solo 1 caffè. Attività fisica scarsa.

Storia familiare: madre deceduta a 76 anni per ictus, era affetta di ipertensione e obesità.

Padre deceduto all'età di 72 anni per infarto miocardico, era affetto da diabete tipo 2 e ipertensione arteriosa.

In anamnesi segnalato un episodio di nefrite all'età di 20 anni.

Da circa 2 mesi lamenta una certa astenia e senso di malessere generale.

Ha chiesto una visita al medico curante che gli ha prescritto esami ematochimici dai quali risulta: glicemia a digiuno 147 mg/dl, glicemia post prandiale 197 mg/dl, HbA<sub>1c</sub> 7,5% (56 mMol/mol), creatinina 1,36 mg/dl, eGFR 61 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, microalbuminuria 17 mcg/mg, colesterolo totale 213 mg/dl, HDL 32 mg/dL, trigliceridi 187 mg/dl, C-LDL (calcolato) 144 mg/dl.

All'esame obiettivo: peso 79 kg, altezza 170 cm, BMI 27,3 kg/m<sup>2</sup>.

Circonferenza vita 110 cm, PA 140/85.

Visti gli esami il curante prescrive una dieta a ridotto contenuto di carboidrati, consiglia un programma di attività fisica di almeno 30 minuti al giorno per 3-4 volte alla settimana e metformina 500 mg x 2 pranzo e cena (dopo mangiato).

#### Domande

- Siete d'accordo con la terapia impostata?

In tutte le linee guida e raccomandazioni nazionali e internazionali la metformina è considerata il farmaco di primo utilizzo per la cura del diabete mellito.

In questo caso non ci sono controindicazioni particolari al suo utilizzo.

- Ritenete adeguato il dosaggio della metformina?

Per limitare i possibili effetti collaterali della metformina è consigliabile iniziare con basse dosi, da incrementare dopo un breve periodo di adattamento.

La dose consigliata dal medico di medicina generale (MMG) è ridotta. La dose terapeutica utile ed efficace si colloca tra 2.000 e 2.500 mg/die.

### Step 2. La consulenza diabetologica

Dopo 6 mesi il sig. Carlo torna dal medico curante e il valore di emoglobina glicata è lievemente peggiorato, 7,6%, con glicemia basale di 142 mg/dl.

Inoltre: creatinina 1,32 mg/dl, GFR 58 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, microalbuminuria 15 mcg/mg, colesterolo totale 205 mg/dl, HDL 38 mg/dL, trigliceridi 122 mg/dl, C-LDL (calcolato) 143 mg/dl.

L'alimentazione è un po' più regolare, ma talvolta eccede nella quota di carboidrati.

È riuscito ad aumentare leggermente l'attività fisica, cammina per circa 30 minuti 2-3 volte la settimana. Il curante decide di inviare il paziente a visita diabetologica.

Il paziente si presenta con i seguenti esami strumentali:

- ECG: nella norma;
- ecodoppler TSA e arti inferiori: nella norma;
- FO: non segni di RD;
- ecocardiogramma: valori di normalità, FE 67%.

Il diabetologo vista la situazione decide di:

- mantenere la terapia con metformina aumentando il dosaggio a 1.000 x 2/die pranzo e cena (dopo mangiato);
- rinforzare lo stile di vita incrementando l'attività fisica.

Viene inoltre effettuata l'istruzione all'autocontrollo domiciliare delle glicemie

### Domande

- Quale ritenete sia l'obiettivo glicemico di questo paziente?

Secondo l'algoritmo AMD per la caratterizzazione del paziente con diabete tipo 2 e la determinazione dell'obiettivo glicemico per questo paziente di anni 55 e senza complicanze secondarie alla malattia diabetica l'obiettivo glicemico è di 6,5% del valore di emoglobina glicata (Fig. 1).

## Step 3. Il primo controllo dal diabetologo

3 mesi fa il paziente ha avuto un incidente in macchina per il quale ha avuto 2 mesi di riposo forzato e inattività fisica.

È aumentato di peso e ha avuto una alimentazione non proprio corretta.

Al controllo dal diabetologo il paziente porta esami che mostrano un valore di emoglobina glicata peggiorato, 8,7%, con glicemia basale di 177 mg/dl, peso 82 kg.

I controlli domiciliari della glicemia mostrano valori sempre leggermente elevati per tutto il giorno ai diversi orari.

Inoltre: creatinina: 1,38 mg/dl, GFR 55 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, microalbuminuria 19 mcg/mg; colesterolo totale 222 mg/dl, HDL 37 mg/dL, trigliceridi 151 mg/dl, C-LDL 155 (calcolato) mg/dl.

In considerazione del fatto che la causa della fase di scompenso sembra essere stata la fase di riposo forzato e l'inattività fisica il diabetologo decide di:

- rinforzare e ripresa di un adeguato stile di vita: educazione, programma di attività fisica – strutturata a step progressivi –, terapia nutrizionale: dieta Kcal 1.700, proteine 0,9 g/kg, ipolipidica;
- mantenere la terapia con metformina al dosaggio in corso;
- SMBG strutturato e controllo a tre mesi con esami e diario;
- simvastatina 10 mg 1 cp dopo cena.

### Domande

- Come classificate lo stadio della malattia renale?

Valutati i valori di creatinemia e del GFR il paziente è in uno Stadio 3: danno renale con compromissione renale moderata (Tab. I).

- Qual è la quota proteica raccomandata per questo paziente? Secondo le *Raccomandazioni per la Terapia Medica Nutrizionale nel Diabete Mellito 2013-2014* delle società scientifiche ADI-AMD-SID la quota proteica raccomandata è: "Un introito proteico effettivo tra gli 0,8 e i 1,0 g/kg è consigliato nei pazienti diabetici con grado iniziale di nefropatia, mentre in pazienti con nefropatia conclamata è indicato un introito proteico non superiore a 0,8 g/kg al di (Livello della prova VI, Forza della raccomandazione B)".

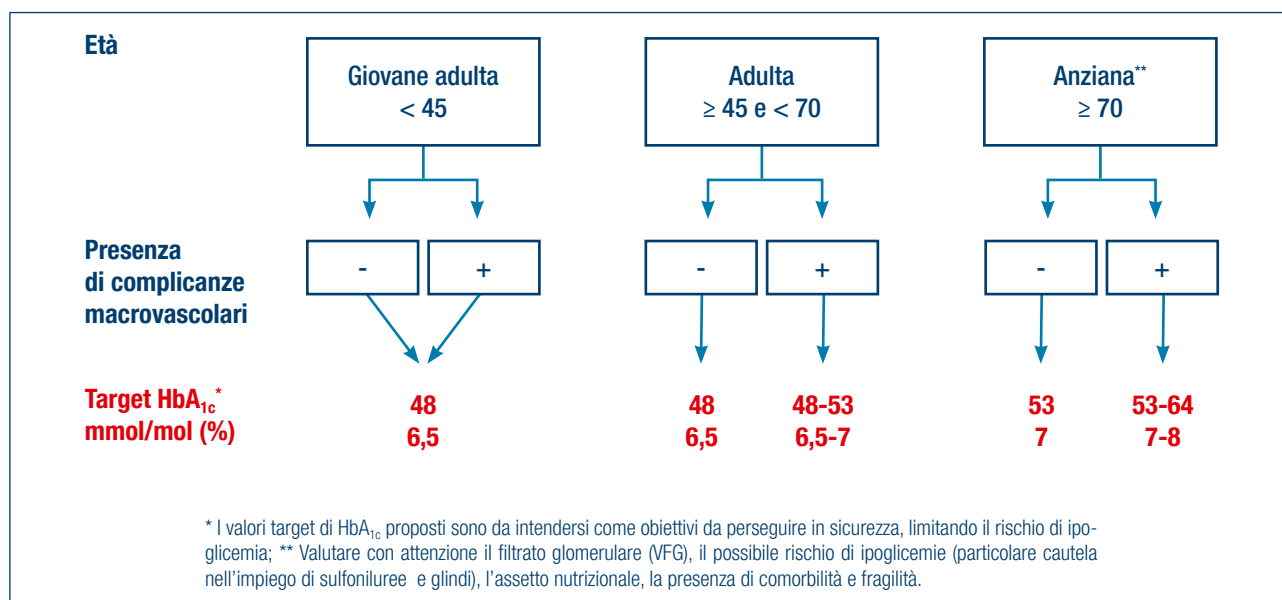


Figura 1.

Parametri per l'inquadramento/caratterizzazione del paziente con diabete tipo 2.

**Tabella I.** Stadi della malattia renale cronica.

STADIO	DESCRIZIONE	GFR (ml/min per 1,73 m <sup>2</sup> )
1	Danno renale* con GFR normale o aumentato	≥ 90
2	Danno renale* con GFR lievemente ridotto	60-89
3	Moderata riduzione del GFR	30-59
4	Grave riduzione del GFR	15-29
5	Insufficienza renale terminale	< 15 o dialisi

\* Il danno renale è definito dalla presenza di anomalie del sedimento urinario, ematochimiche, anatomopatologiche o degli esami strumentali.

## Step 4. Il secondo controllo dal diabetologo

Al controllo dal diabetologo dopo 3 mesi il paziente porta esami che mostrano un valore di emoglobina glicata ancora non a target 8,2%, anche se leggermente migliorato, con glicemia basale di 143 mg/dl. Lo stile di vita è migliorato attraverso una maggiore adesione alla dieta e lo svolgimento di attività fisica più regolare.

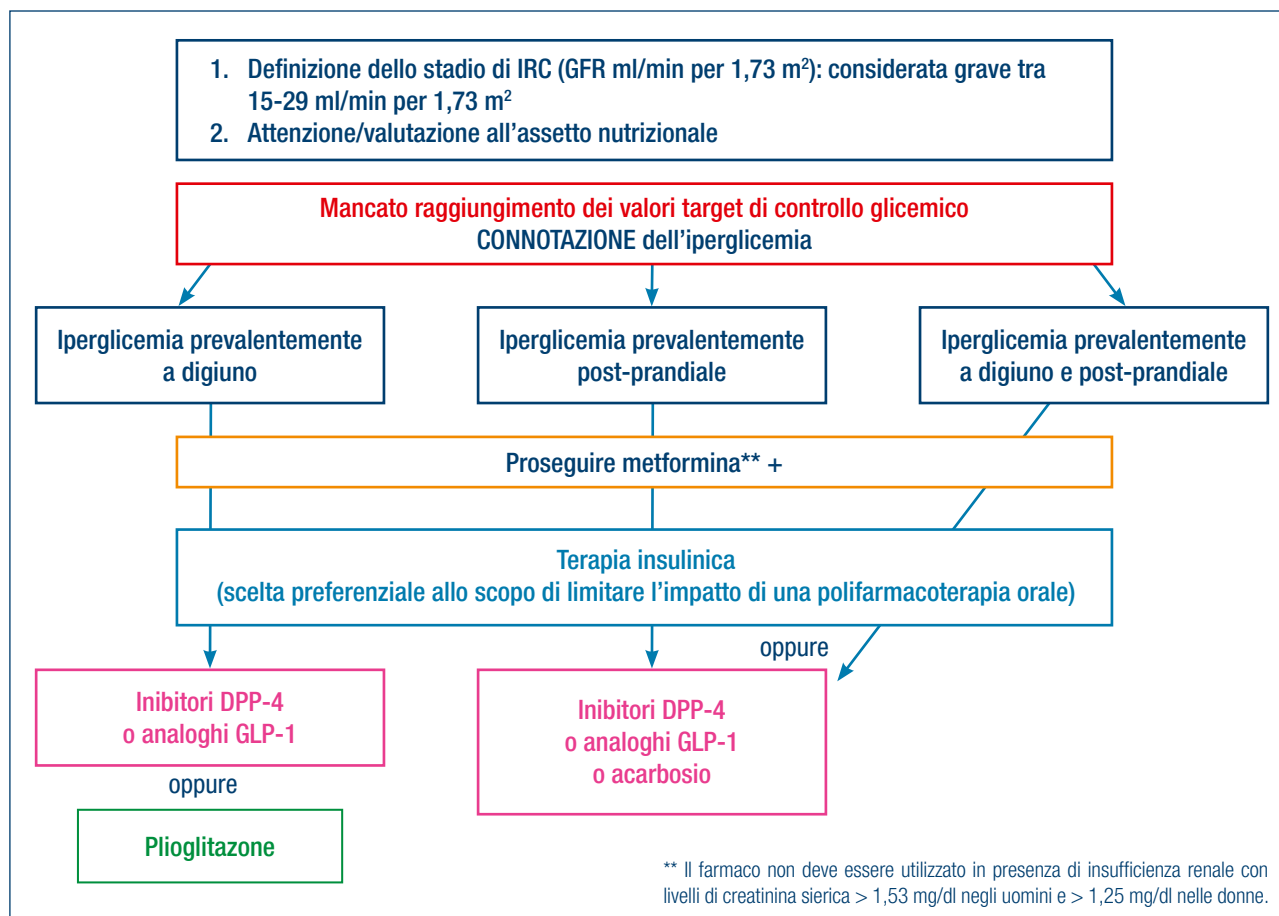
Il peso è leggermente diminuito: 79 kg.

I controlli domiciliari della glicemia mostrano valori elevati a digiuno e nei pre-prandiali, glicemia post-prandiali accettabili con delta pre-post sempre negativo.

Esami: creatinina 1,33 mg/dl, GFR 56 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, microalbuminuria 12 mcg/mg; colesterolo totale 187 mg/dl, HDL 40 mg/dL, trigliceridi 100 mg/dl, C-LDL (calcolato) 127 mg/dl.

A questo punto, vista la buona aderenza allo stile di vita il diabetologo decide di aggiungere un secondo farmaco ipoglicemizzante modificando le dosi di metformina:

- rinforzo sullo stile di vita: attività fisica, terapia nutrizionale
- metformina 500 mg 1 cp ai 3 pasti principali;
- pioglitazone 30 mg 1 cp alla sera;
- simvastatina 20 mg 1 cp dopo cena.

**Figura 2.**

Algoritmo terapeutico del paziente diabetico con danno renale.

**Domande**

- Siete d'accordo su mantenere la metformina al dosaggio prescritto?

Insufficienza renale cronica:

- se eGFR (MDRD) > 60 ml/min: dose piena;
- se eGFR (MDRD) = 30-60 ml/min: max 1500 mg/die;
- se eGFR (MDRD) < 30 ml/min: sospendere.

- Siete d'accordo sulla scelta del pioglitazone come farmaco add-on?

Secondo lo schema di personalizzazione della terapia di AMD la scelta terapeutica cade sull'opzione inibitori DPP-4 e analoghi del GLP-1 oppure il pioglitazone. Dato il valore di Hb glicata l'unica opzione percorribile è rappresentata dal pioglitazone.

- Siete d'accordo sulla intensificazione della terapia ipolipemizzante?

Secondo le raccomandazioni presenti negli Standard Italiani 2014 il valore target del colesterolo LDL è < 100 mg/dl (Fig. 2).

**Step 5. Il terzo controllo dal diabetologo**

Dopo 4 mesi il paziente torna al controllo diabetologico.

Lo stile di vita è stato mantenuto: il peso è rimasto stabile.

Il compenso metabolico è nettamente migliorato con il valore di emoglobina ora a target.

La funzione renale è rimasta stabile, il valore del colesterolo LDL ora è a target.

Peso 77 kg, altezza 170 cm, BMI 26,64 kg/m<sup>2</sup>; PA 125/80.

Esami ematochimici: glicemia a digiuno 116 mg/dl, glicemia post prandiale 142 mg/dl, HbA<sub>1c</sub> 6,8 %.

Quadro lipidico corretto con C-LDL a 98 mg/dl.

Microalbuminuria 24 ore: 10 mcg/mg.

Creatinina 1,35 mg/dl, GFR 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>.

**Bibliografia**

- <sup>1</sup> *Standard Italiani per la Cura del Diabete Mellito 2014*. [http://www.aemmedi.it/pages/linee-guida\\_e\\_raccomandazioni/](http://www.aemmedi.it/pages/linee-guida_e_raccomandazioni/)
- <sup>2</sup> Gli algoritmi AMD online. *La personalizzazione della terapia nel diabete tipo 2*. Edizione 2013: Versione italiana - English version.



mina ipoglicemie, non ha effetto sul peso, può essere utilizzato in pazienti con insufficienza epatica o renale (fino a GFR > 25 ml/min). Gli effetti collaterali riguardano soprattutto l'apparato gastrointestinale: diarrea, flatulenza;

- *glinidi: repaglinide*, assunta prima dei pasti (da 0 a 30 min), riduce la prima fase di secrezione insulinica simulandone l'azione, l'HbA<sub>1c</sub> di 0,5-1%. È metabolizzata nel fegato e solo meno del 10% dal rene, caratteristica che la rende uno dei farmaci utilizzati nei pazienti con IRC. Sono in corso studi sull'uso del farmaco in popolazioni di età >75 anni e su pazienti cardiopatici.

Più recentemente si è affermato l'uso di altre molecole:

- *analoghi del GLP-1: exenatide* (BID, LAR), *liraglutide* (QD), *lixisenatide*. Riducono i livelli di glicemia post-prandiale stimolando la secrezione insulinica, rallentando lo svuotamento gastrico, inibendo la secrezione post-prandiale del glucagone, aumentando la sensazione di sazietà. Riducono l'HbA<sub>1c</sub> di 1-2%, hanno bassa incidenza di ipoglicemie e determinano una riduzione del peso corporeo nel tempo (circa 2-5 kg) e della pressione arteriosa. Gli effetti collaterali includono nausea, che può scomparire nel tempo e titolando la somministrazione da basse dosi. Sono presenti studi che riportano casi di pancreatite e insufficienza renale. Così come sono stati pubblicati dati sulla liraglutide che mostrano una maggiore proliferazione delle cellule C e una maggiore frequenza di carcinoma midollare della tiroide;
- *inibitori del DPP-4* (dipeptidil-peptidasi-4): *sitagliptin*, *vildagliptin*, *saxagliptin*, *linagliptin* e *alogliptin*. Inibiscono l'enzima che è responsabile dell'inattivazione del GLP-1 (*glucagon-like peptide-1*) e quindi prolungano gli effetti del GLP-1 stesso e

del GIP (*glucose-mediated insulinotropic polipeptide*). Riducono la glicemia post-prandiale di circa due volte rispetto alla diminuzione della glicemia a digiuno, l'HbA<sub>1c</sub> di 0,6-0,8%, sono neutri sul peso corporeo, non causano ipoglicemia. Possono essere utilizzati anche nell'IRC riducendo la posologia tranne linagliptin che, avendo un'escrezione prevalentemente entero-biliare (90%), non prevede adeguamento della dose nei casi di insufficienza epatica e/o renale. Sono in corso studi relativi alla specificità delle molecole per il recettore e all'uso di tali molecole in terapie prolungate;

- *gliflozine: dapagliflozin*: inibitori della proteina cotrasportatore sodio-glucosio, espressa quasi esclusivamente nel rene e responsabile del riassorbimento di circa il 90% del glucosio a livello urinario. L'inibizione della suddetta proteina determina l'eliminazione di circa il 40% del glucosio con le urine. I dati più recenti dimostrano una riduzione dell'HbA<sub>1c</sub> di circa 0,7-0,8%, del peso corporeo, della pressione arteriosa. Non sono presenti ipoglicemie, ma si evidenziano infezioni più frequenti dell'apparato uro-genitale. Molti studi clinici sono tuttora in corso.

*Insulina*. In relazione al compenso glicemico si può valutare l'inizio della terapia insulinica anche precocemente, oppure in caso non si possa raggiungere o mantenere un adeguato controllo della glicemia con altro tipo di ipoglicemizzante.

La Figura seguente, tratta dagli *Standard italiani per la cura del diabete mellito 2014*, indica come selezionare i diversi ipoglicemizzanti, tenendo conto dei possibili rischi e benefici che ognuno di essi può indurre.

Add on a metformina	Ipoglic.	Peso	Effetti indesid.	CVD	Fattori rischio CV	Scomp. cardiaco	Effetti GI	Costo
Gliptina	1A	1B	Rari	1A	1B	2B (2)	1A	Elevato
A.R. GLP-1	1A	1A	Non indicato in IRC	3B	1A	2B	1C	Elevato
Sulfonilurea o repaglinide	1D	1D	Non indicato in IRC (3)	3C (2)	1B	1B	1A	Basso
Pioglitazione	1A	1D	Fratture	1A	1A	1E	1A	Medio
Acarbosio	1A	1D	Rari	2B	2B	3C	1C	Basso
Gliflozina	1A	1A	Infezioni GU	3C	2B	2B	1A	???
Insulina basale	1D	1A	Rari	1B	1A	1B	1A	Medio

Colori:  
■ effetto o parametro negativo o sconsigliato  
■ effetto o parametro parzialmente negativo o sconsigliato  
■ effetto o parametro positivo o probabilmente positivo  
■ il farmaco non ha effetti significativi sul parametro o viene dato un giudizio neutro

Ⓜ: sigle rappresentano il grado di evidenza (1-5) e di forza (A-E).

## 10° Congresso Regionale della Società Italiana di Medicina Generale Sicilia

Dieci anni per qualsiasi evento sono un traguardo certamente ambizioso e averlo raggiunto rappresenta per il Consiglio Direttivo Siciliano della SIMG un riconoscimento del lavoro svolto in questi anni.

Il Congresso di Siracusa 2014 accompagnato dalla stupenda cornice del centenario delle rappresentazioni classiche ha esitato una serie di novità per una società regionale sempre attenta e pronta a cogliere non solo i mutamenti della società civile ma anche quelli del mondo scientifico e della professione di medico di medicina generale.

*Prima novità:* il Congresso deve essere lo specchio di chi si propone al cambiamento quindi contenimento di tutte le spese superflue, scelta certamente spartana della sede congressuale, inizio all'autofinanziamento.

Lo scenario futuro delle attività congressuali rivolto alla Medicina Generale dovrà tenere certamente conto dei nuovi limiti al finanziamento e l'ipotesi di provare a organizzare un congresso che si basi su fonti di finanziamento collettivo rappresenta una possibilità in grado di garantire forti aspetti di innovazione e autonomia.

*Seconda novità* attuata nelle sessioni dedicate all'area metabolica: tavola rotonda condotta dal responsabile dell'area metabolica regionale, tre minuti a ogni relatore, poche slide molte domande su temi di interesse regionale, continuo confronto con la platea, messaggi chiari da portare a casa.

*Terza novità:* grande collaborazione e dialogo della SIMG Sicilia con il Servizio di Farmaco Vigilanza regionale e con la Società di Farmacia Ospedaliera e con il Dipartimento Regionale del Farmaco.

Come tradizione non sono mancati gli interventi di esperti nazionali su temi di grande attualità quali i nuovi anticoagulanti orali, i costi delle cure primarie, gli aspetti etici dei rapporti con l'industria del farmaco.

Classica inaugurazione nell'aula della provincia nella stupenda cornice di Ortigia alla presenza del Presidente Nazionale e di tutte le autorità Regionali Siciliane.

Appuntamento per tutti i soci nel 2015 a Trapani.

### Umberto Alecci

Medico di Medicina Generale,  
Componente Commissione  
Regionale per il Prontuario  
Terapeutico Ospedaliero/Territoriale  
della Regione Sicilia (PTORS)

#### CORRISPONDENZA

UMBERTO ALECCI  
umalecci@gmail.com

## La metformina non tollerata: possibili soluzioni

**Ilaria Ciullo  
Nicoletta Musacchio**

A.O. Istituti Clinici di Perfezionamento,  
Milano

La metformina è il primo farmaco consigliato nella terapia del diabete mellito tipo 2. L'uso di questo farmaco presenta molti vantaggi: esso infatti riduce l'HbA<sub>1c</sub> di 1-2% e il FPG (glicemia a digiuno) di circa 60-70 mg/dl, non determina ipoglicemia, né incremento ponderale, ha un effetto sul profilo lipidico ed è stato dimostrato ridurre in maniera significativa i rischi correlati alla comparsa di complicanze e il rischio di morte per eventi cardiovascolari. Se ne consiglia l'uso a dosi progressivamente maggiori. Comunque, nonostante la cautela nella modalità di assunzione, si può verificare, nel 5-10% dei pazienti, la comparsa di effetti collaterali come quelli gastrointestinali (crampi, nausea, gonfiore e diarrea) o la comparsa di acidosi in condizioni predisponenti di ipossia tissutale [ipotensione, scompenso cardiaco, BPCO (broncopneumopatia cronica ostruttiva), IRC (insufficienza renale cronica), uso di contrasti iodati, disfunzione epatica, uso di alcolici]. Tali eventi richiedono una riduzione della posologia o la sospensione della metformina.

In questi casi è necessario raggiungere il target terapeutico con altri ipoglicemizzanti, da soli o in associazione, scelti considerando prima di tutto le caratteristiche del paziente (età, presenza di complicanze diabetiche conclamate, di comorbidità e di altre terapie) e tali da garantire la maggiore aderenza (compliance), efficacia e sicurezza. Si distinguono in farmaci che agiscono prevalentemente sulla glicemia a digiuno:

- *sulfaniluree*: oggi sono rappresentate soprattutto dalla gliclazide (minore effetto sui canali del potassio ATP (adenosina trifosfato)-sensibili), sempre meno frequente l'uso della glibenclamide e della glimepiride, associate anche a eventi ipoglicemici più numerosi. Determinano la secrezione di insulina legandosi ai canali del potassio ATP-dipendenti nelle β cellule pancreatiche. La loro azione è prolungata ed è indipendente dai livelli glicemici. Possono ridurre l'HbA<sub>1c</sub> di 1-2%, ma hanno anche diversi effetti collaterali: frequenti ipoglicemie soprattutto nei pazienti anziani o con IRC; incremento ponderale e perdita di efficacia nel tempo. Nei pazienti con sindromi coronariche acute, gli effetti delle sulfaniluree non solo riguardano la chiusura dei canali del potassio ATP-sensibili limitando i benefici del preconditionamento ischemico, ma possono rendere più difficile la diagnosi di ischemia cardiaca;
- *tiazolidinedioni (glitazoni)*: *pioglitazone*, un agonista selettivo del PPAR-γ (*peroxisome proliferator-activated receptor gamma*), famiglia di recettori nucleari, che funziona come fattore di trascrizione attivando la trascrizione di geni coinvolti nel metabolismo dei lipidi e dei carboidrati. Proprio per queste caratteristiche la sua azione potrebbe essere procrastinata nel tempo e stabilizzarsi solo dopo 4-12 settimane. Il pioglitazone riduce l'insulino-resistenza, l'insulina e gli acidi grassi liberi, riduce l'HbA<sub>1c</sub> di 1-1,5%, ha effetto anche sul profilo lipidico (incremento dei livelli di colesterolo-HDL e riduzione dei trigliceridi). Ma questo farmaco possiede effetti collaterali che ne limitano l'uso: incremento ponderale, possibile comparsa di edema, aumento delle transaminasi, aumento del rischio di neoplasia della vescica, comparsa o peggioramento dell'edema maculare diabetico, riduzione della densità ossea con maggiore rischio di frattura in popolazioni predisposte (donne in menopausa), aumento del rischio di scompenso cardiaco (senza incremento di mortalità per insufficienza cardiaca). Tale rischio controindica l'uso nei pazienti con insufficienza cardiaca o a rischio per tale complicanza (NYHA stadio I-IV).

E farmaci che agiscono prevalentemente sulla glicemia post-prandiale:

- *acarbiosio*, inibitore dell'α glucosidasi, che riduce o ritarda la digestione dei carboidrati, senza stimolare ulteriore secrezione di insulina, riduce l'HbA<sub>1c</sub> di 0,6-0,7%, non deter-

### CORRISPONDENZA

ILARIA CIULLO

ilaria.ciullo@icp.mi.it

mina ipoglicemie, non ha effetto sul peso, può essere utilizzato in pazienti con insufficienza epatica o renale (fino a GFR > 25 ml/min). Gli effetti collaterali riguardano soprattutto l'apparato gastrointestinale: diarrea, flatulenza;

- *glinidi: repaglinide*, assunta prima dei pasti (da 0 a 30 min), riduce la prima fase di secrezione insulinica simulandone l'azione, l'HbA<sub>1c</sub> di 0,5-1%. È metabolizzata nel fegato e solo meno del 10% dal rene, caratteristica che la rende uno dei farmaci utilizzati nei pazienti con IRC. Sono in corso studi sull'uso del farmaco in popolazioni di età >75 anni e su pazienti cardiopatici.

Più recentemente si è affermato l'uso di altre molecole:

- *analoghi del GLP-1: exenatide* (BID, LAR), *liraglutide* (QD), *lixisenatide*. Riducono i livelli di glicemia post-prandiale stimolando la secrezione insulinica, rallentando lo svuotamento gastrico, inibendo la secrezione post-prandiale del glucagone, aumentando la sensazione di sazietà. Riducono l'HbA<sub>1c</sub> di 1-2%, hanno bassa incidenza di ipoglicemie e determinano una riduzione del peso corporeo nel tempo (circa 2-5 kg) e della pressione arteriosa. Gli effetti collaterali includono nausea, che può scomparire nel tempo e titolando la somministrazione da basse dosi. Sono presenti studi che riportano casi di pancreatite e insufficienza renale. Così come sono stati pubblicati dati sulla liraglutide che mostrano una maggiore proliferazione delle cellule C e una maggiore frequenza di carcinoma midollare della tiroide;
- *inibitori del DPP-4* (dipeptidil-peptidasi-4): *sitagliptin*, *vildagliptin*, *saxagliptin*, *linagliptin* e *alogliptin*. Inibiscono l'enzima che è responsabile dell'inattivazione del GLP-1 (*glucagon-like peptide-1*) e quindi prolungano gli effetti del GLP-1 stesso e

del GIP (*glucose-mediated insulinotropic polipeptide*). Riducono la glicemia post-prandiale di circa due volte rispetto alla diminuzione della glicemia a digiuno, l'HbA<sub>1c</sub> di 0,6-0,8%, sono neutri sul peso corporeo, non causano ipoglicemia. Possono essere utilizzati anche nell'IRC riducendo la posologia tranne linagliptin che, avendo un'escrezione prevalentemente entero-biliare (90%), non prevede adeguamento della dose nei casi di insufficienza epatica e/o renale. Sono in corso studi relativi alla specificità delle molecole per il recettore e all'uso di tali molecole in terapie prolungate;

- *gliflozine: dapagliflozin*: inibitori della proteina cotrasportatore sodio-glucosio, espressa quasi esclusivamente nel rene e responsabile del riassorbimento di circa il 90% del glucosio a livello urinario. L'inibizione della suddetta proteina determina l'eliminazione di circa il 40% del glucosio con le urine. I dati più recenti dimostrano una riduzione dell'HbA<sub>1c</sub> di circa 0,7-0,8%, del peso corporeo, della pressione arteriosa. Non sono presenti ipoglicemie, ma si evidenziano infezioni più frequenti dell'apparato uro-genitale. Molti studi clinici sono tuttora in corso.

*Insulina*. In relazione al compenso glicemico si può valutare l'inizio della terapia insulinica anche precocemente, oppure in caso non si possa raggiungere o mantenere un adeguato controllo della glicemia con altro tipo di ipoglicemizzante.

La Figura seguente, tratta dagli *Standard italiani per la cura del diabete mellito 2014*, indica come selezionare i diversi ipoglicemizzanti, tenendo conto dei possibili rischi e benefici che ognuno di essi può indurre.

Add on a metformina	Ipoglic.	Peso	Effetti indesid.	CVD	Fattori rischio CV	Scomp. cardiaco	Effetti GI	Costo
Gliptina	1A	1B	Rari	1A	1B	2B (2)	1A	Elevato
A.R. GLP-1	1A	1A	Non indicato in IRC	3B	1A	2B	1C	Elevato
Sulfonilurea o repaglinide	1D	1D	Non indicato in IRC (3)	3C (2)	1B	1B	1A	Basso
Pioglitazione	1A	1D	Fratture	1A	1A	1E	1A	Medio
Acarbosio	1A	1D	Rari	2B	2B	3C	1C	Basso
Gliflozina	1A	1A	Infezioni GU	3C	2B	2B	1A	???
Insulina basale	1D	1A	Rari	1B	1A	1B	1A	Medio

Colori:  
 ■ effetto o parametro negativo o sconsigliato  
 ■ effetto o parametro parzialmente negativo o sconsigliato  
 ■ effetto o parametro positivo o probabilmente positivo  
 ■ il farmaco non ha effetti significativi sul parametro o viene dato un giudizio neutro

Segle: rappresentano il grado di evidenza (1-3) e di forza (A-E).

## Il buon uso del farmaco

L'uso dei farmaci, oltre a generare benefici (effetto terapeutico), può, qualora se ne faccia un uso e una conservazione impropria, procurare effetti indesiderati o mancato effetto terapeutico. Tuttavia anche prendendo i farmaci e seguendo le istruzioni del medico e del farmacista si può incorrere in un cattivo uso.

Dobbiamo tenere presente alcune regole e trasmetterle ai cittadini e ai nostri pazienti. Ad esempio:

1. **seguire le indicazioni indicate dal medico/farmacista o riportate nel foglietto illustrativo che va sempre conservato nella scatola;**
2. **tenere presente che alcuni farmaci, come quelli a base di insulina, interferoni, preparazioni antibiotiche in sciroppo devono essere conservati in frigo;**
3. **non esporre i medicinali alla luce diretta del sole;**
4. **durante i viaggi in auto, d'estate, i medicinali vanno collocati nell'abitacolo condizionato e mai nel bagagliaio. Una borsa termica può essere utile in caso di lunghe trasferte o soste sotto il sole. In aereo, trasportali nel bagaglio a mano;**
5. **fare attenzione a eventuali cambiamenti di colore, consistenza e gusto dei medicinali; ad esempio uno sciroppo diventato acidulo è sicuramente alterato;**
6. **dopo l'uso richiudere bene i tubetti contenenti creme e pomate; per una corretta conservazione prelevi sempre assicurandoti di avere le mani pulite.**

Per le **indicazioni sulle modalità di assunzione** si intende "quante volte al giorno e in quale relazione con i pasti": vicino ai pasti (prima o dopo i pasti) o a stomaco vuoto (2 ore dopo un pasto e almeno un'ora prima del successivo); non solo, è utile ricordare al medico curante, e soprattutto a eventuali specialisti, se si assumono altri farmaci, chiedendo se si possono assumere insieme (un esempio su tutti la levotiroxina va assunta la mattina presto, da sola, almeno 1 ora prima di fare colazione o assumere qualsiasi altro farmaco perché il potere terapeutico scende e anche molto, ad esempio con inibitori PP).

Altro elemento da controllare sempre è la **scadenza e dove** il farmaco va conservato.

Anche **luce** e umidità possono alterare i farmaci, ma la maggior parte dei farmaci in commercio sono confezionati in blister e le compresse sono confettate, caratteristiche che garantiscono ai principi attivi la massima protezione.

La regola della conservazione al buio è comunque sempre valida.

E quando si **supera** la data di scadenza? Questa viene imposta dal ministero della Salute e si riferisce al momento in cui l'efficacia del farmaco, se correttamente conservato, scenderà al di sotto del 95%; tranne che in casi molto particolari assumere un farmaco scaduto da qualche mese non è dannoso per la salute.

Un discorso a parte meritano i **colliri** e le **pomate oftalmiche**, dei quali si sconsiglia l'uso dopo i 20 giorni dall'apertura. La congiuntiva dell'occhio è l'unica membrana priva di difese e sappiamo che dopo molte aperture, entrando in contatto con l'aria, il medicinale rischia di contaminarsi e assumere una carica batterica superiore a quella che i nostri occhi possano sopportare.

**Paola M. Mandelli**

Alcuni farmaci devono essere conservati in **frigorifero** come detto all'inizio, ma pochi sanno che anche alcuni colliri è meglio tenerli in frigo. Sulla confezione è chiaramente indicata la scadenza a prodotto integro. Ma bisogna anche ricordare che le formulazioni liquide sono quelle più a rischio di contaminazione, soprattutto gli sciroppi ad alto contenuto di zuccheri: essendo somministrati per via orale non è richiesta sterilità ma diciamo che entro una mese dovrebbero essere eliminati. Rappresentano un'eccezione gli sciroppi antibiotici "a preparazione istantanea": quelli vanno conservati in frigo e smaltiti entro 2 settimane.

Per bustine, compresse, supposte, capsule e, più in generale, **formulazioni solide** non ci sono particolari precauzioni di conservazione oltre alle solite (luogo fresco, non umido, lontano da calore e luce, eccetera): ci si può tranquillamente riferire alla data di scadenza riportata sulla confezione. Gli errori più comuni nella conservazione dei farmaci riguardano la **temperatura**.

In generale il problema sorge d'estate, quando si superano per lungo tempo i 25 gradi, oppure in zone particolarmente calde. Ma alle nostre latitudini è sufficiente che l'armadietto non sia posizionato sopra un termosifone o vicino a una fonte di calore. I prodotti di uso comune più sensibili alle alte temperature sono quelli a base di enzimi, come i fermenti lattici. E sempre meglio al buio.

Ci sono altre considerazioni da fare sul buon uso dei farmaci.

Con l'aumento di farmaci a disposizione, farmaci equivalenti, co-marketing, farmaci simili è assolutamente necessario:

1. **non aprire più scatole dello stesso farmaco;**
2. **separare i farmaci di uso quotidiano da quelli che si assumono occasionalmente;**
3. **separare i farmaci personali da quelli dei familiari.**

Farmaci diversi potrebbero avere:

- **nomi quasi uguali;**
- **confezioni simili;**
- **dosaggi diversi.**

E quindi indurre all'errore.

In questi casi è importante differenziarli subito scrivendo, per esempio, sulla scatola il nome del farmaco che si è abituati a prendere oppure segnare a cosa serve ed eventualmente chiedere aiuto al farmacista. Se dopo aver preso un farmaco si nota l'insorgenza di un sintomo insolito (ad esempio accelerazione del battito cardiaco o insorgenza di prurito diffuso) bisogna subito riferirlo al medico o al farmacista perché potrebbe essere necessario modificare la terapia.

## SCHEMA RIASSUNTIVO

FORMA FARMACEUTICA	VALIDITÀ
Fiale e siringhe	Pochi minuti
Granulati e polveri da sciogliere	5 giorni
Pomate in vaso	dai 5 ai 15 giorni
Spray e gocce nasali	dai 15 ai 20 giorni
Colliri	dai 15 ai 20 giorni
Gocce e sciroppi	da 1 a 2 mesi
Pomate	da 2 a 3 mesi
Compresse in flaconcino	da 4 a 6 mesi

Si potrebbe così chiudere con semplici e fondamentali regole

- **assumere farmaci solo quando necessari**
- **assumere farmaci nei modi e nei tempi indicati dal medico**
- **per evitare le dimenticanze, le doppie assunzioni, scambi di farmaci, è utile avere a domicilio uno schema di terapia aggiornato**
- **non sospendere mai autonomamente un farmaco**
- **fare attenzione all'associazione contemporanea con altri farmaci non prescritti dal medico (farmaci da banco), con prodotti omeopatici, erboristici o con determinati alimenti**

**TUTTO DIABETE**

**NOTIZIE DAL MONDO DEL FARMACO**

**FOCUS**

**Antonio Staglianò**

Responsabile U.O.S. di Diabetologia,  
Ospedale di Corigliano Calabro,  
ASP 3 Cosenza

**CORRISPONDENZA**

ANTONIO STAGLIANÒ  
staglianoantonio@email.it

# Utilizzo di exenatide LAR in un paziente con diabete mellito tipo 2, ipertensione e iperlipemia

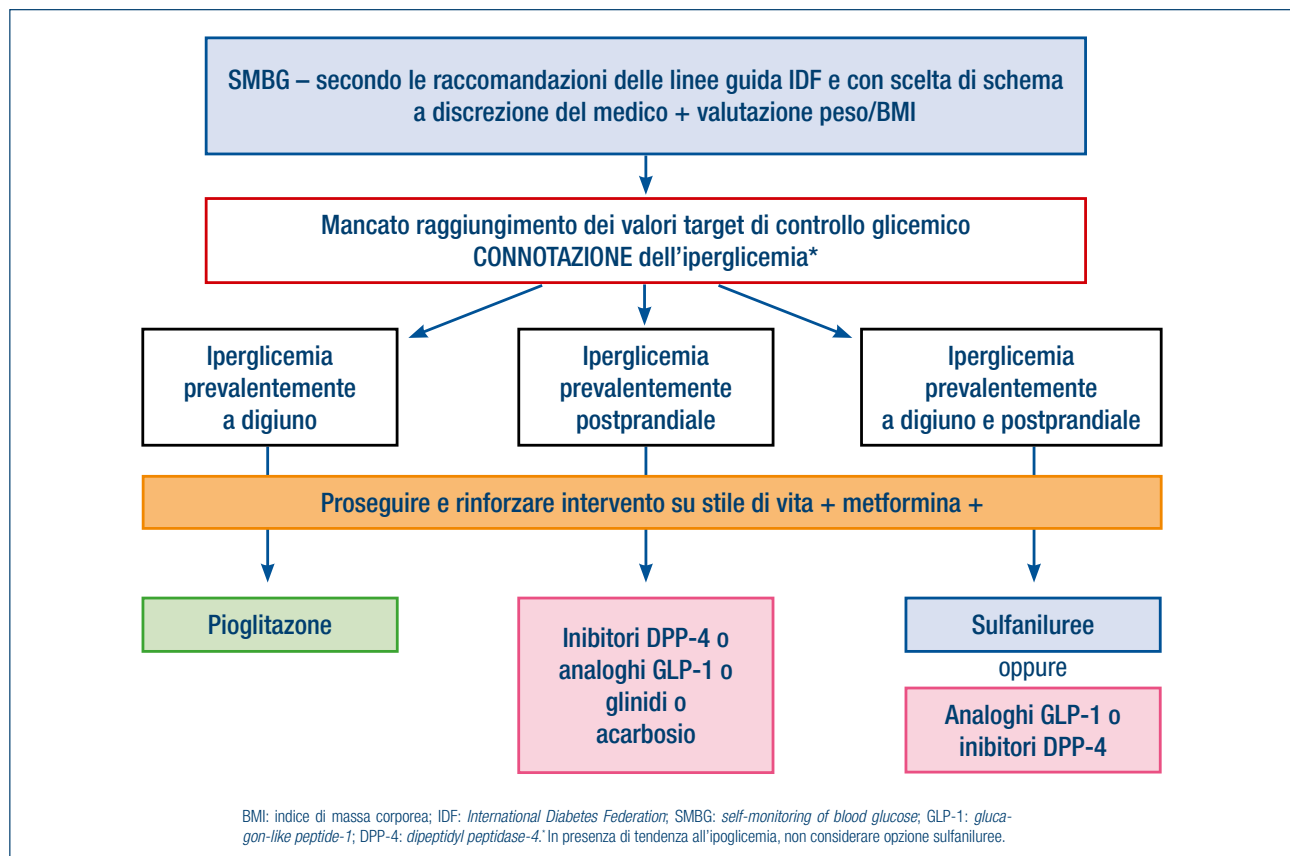
**Descrizione**

Un paziente di 62 anni, sposato, con 3 figli, impiegato in pensione, fumatore, giunge alla mia attenzione. Riferisce di condurre una vita sedentaria e di non praticare alcuno sport. All'esame obiettivo vengono osservati: peso corporeo 91 kg, altezza 177 cm, BMI 29 kg/m<sup>2</sup>, pressione arte-

riosa 145/85 mmHg, azione cardiaca normoritmica, 2° tono aortico rinforzato, frequenza cardiaca 85 bpm, assenza di soffi carotidei, polsi periferici presenti, lievi soffi e fischi su tutto l'ambito polmonare, fremito vocale tattile rinforzato. L'addome risulta globoso, pingue, trattabile e indolente, con margine inferiore epatico debordante dall'arcata costale di 3 cm circa. All'anam-

nesi familiare emerge che il padre affetto da diabete tipo 2 è deceduto a 68 anni per ictus, la madre, cardiopatica, è deceduta a 77 anni per neoplasia mammaria. All'anamnesi remota il paziente riferisce lieve obesità dall'infanzia, orticaria da antibiotici (ampicillina), mentre all'anamnesi prossima emerge quanto segue:

- diabete tipo 2 dall'età di 59 anni,



**Figura 1.**

Algoritmo B: flowchart B2, 2° gradino terapeutico: paziente normopeso o sovrappeso (BMI < 30 kg/m<sup>2</sup>), con un'iperglicemia lieve/moderata (HbA<sub>1c</sub> 6,5-9%).



trattato al momento con metformina 1000 mg 1 cpr al mattino, 1 cpr a pranzo e 1 cpr a cena e limitazioni alimentari generiche;

- stenosi carotidea destra 25% e sinistra 30%, trattata con acido salicilico 100 mg/die;
- ipertensione, trattata con lisinopril 20 mg/die;
- iperlipemia mista, trattata con atorvastatina 20 mg/die;
- enfisema polmonare e insufficienza respiratoria di media entità;
- obesità di media entità;
- eccesso di appetito nelle 24 ore, che, se non soddisfatto, si accompagna a iniziali crisi di panico, irritabilità e insonnia, sintomi che recedono dopo l'assunzione di cibo.

Il paziente esibisce esami ematici che evidenziano i seguenti valori: creatinina 1,15 mg/dl, glicemia 170 mg/dl, GPT 32 UI/L, colesterolo totale 180 mg/dl, colesterolo HDL 48 mg/dl, colesterolo LDL 121 mg/dl, trigliceridi 220 mg/dl, emoglobina glicata 7,6%, microalbuminuria 5,8 mg/die, GOT 27 UI/L; GGT 81 UI/L; CPK 97 UI/L, esame delle urine peso specifico 1023.

## Trattamento

Si richiedono le seguenti visite specialistiche: angiologica con ecocolordoppler dei vasi epiaortici e degli arti inferiori, cardiologica con ECG, oculistica con fundus oculi, diabetologica dopo 30 giorni dall'attuale con gli esami metabolici eseguiti dopo 30 giorni dalla prescrizione. Si prescrivono metformina 1000 mg 1 cpr al mattino, 1 cpr a pranzo e 1 cpr a cena, exenatide LAR 1 fiala da 2 mg sottocute 1 volta a settimana (Fig. 1), atorvastatina 20 mg 1 cpr

dopo cena, omega-3 1000 mg 1 cpr a pranzo e 1 cpr a cena. Si confermano acido salicilico e lisinopril. Si rilascia una dieta da 1600 kcal ipoglicidica e ipolipidica, si consiglia di cessare l'abitudine tabagica e di iniziare un'attività fisica moderata con il consenso dello specialista cardiologo.

## Risultati

Dopo circa 40 giorni dalla prima visita diabetologica il paziente mostra una notevole riduzione dello scompenso metabolico, evidenziato dalla riduzione dei valori glicemici e dell'emoglobina glicosilata, e una normalizzazione della lipemia e delle GGT epatiche (Tab. I).

**Tabella I. Parametri clinico-metabolici rilevati alla prima visita di controllo.**

Peso corporeo	87 kg
Circonferenza vita	95 cm
BMI	27,8 kg/m <sup>2</sup>
Pressione arteriosa	130/80 mmHg
Glicemia	130 mg/dl
Emoglobina glicata	7,1%
Creatinina	1,10 mg/dl
Colesterolo totale	190 mg/dl
Colesterolo HDL	50 mg/dl
Colesterolo LDL	112 mg/dl
Trigliceridi	120 mg/dl
GOT	25 UI/L
GPT	28 UI/L
GGT	45 UI/L
Microalbuminuria	4,5 mg/die
Esame urine	PS 1012

BMI: indice di massa corporea; GGT: gamma glutamil transferasi; GOT: transaminasi glutammico-ossalacetica; GPT: transaminasi glutammico-piruvica; HDL: lipoproteine a elevata densità; LDL: lipoproteine a bassa densità; PS: peso specifico.

Viene pertanto confermata la terapia in atto e si richiede una visita diabetologica di controllo fra 30-40 giorni, unitamente alle risposte delle visite specialistiche richieste nella visita precedente.

## Conclusioni

Il paziente riferisce un notevole miglioramento dell'umore a causa della diminuzione del senso di appetito precedente; sono terminati i risvegli notturni e si evidenzia una recessione delle crisi di aggressività. La dieta e l'inizio dell'attività fisica, unitamente alla terapia, hanno consentito un netto miglioramento dei parametri metabolici. Il paziente non riferisce effetti collaterali. L'assunzione degli omega-3 insieme ad atorvastatina hanno normalizzato l'ipertrigliceridemia, mentre exenatide è stata di ausilio nel consentire la sopportazione della dieta, provocando un aumento della sazietà. Il paziente ha perso 4 kg in 40 giorni, ha facilitato la reazione di sintesi insulinica, si è ridotta l'emoglobina glicata, si è normalizzata la pressione arteriosa, si sono normalizzate le GGT epatiche.

## Bibliografia di riferimento

- Ceriello A, Gallo M, Armentano V, et al. *Personalizing treatment in type 2 diabetes: a self-monitoring of blood glucose inclusive innovative approach*. *Diabetes Technol Ther* 2012;14:373-8.
- AMD-SID. *Standard italiani per la cura del diabete mellito 2009- 2010*. Torino: Editore Infomedica. [http://www.infodiabetes.it/standard\\_di\\_cura/2010\\_linea\\_guida.pdf](http://www.infodiabetes.it/standard_di_cura/2010_linea_guida.pdf)
- Bennett WL, Maruthur NM, Singh S, et al. *Comparative effectiveness and safety of medications for type 2 diabetes: an update including new drugs and 2-drug combinations*. *Ann Intern Med* 2011;154:602-13.

**Cesare Berra**

Responsabile,  
Sezione Malattie Metaboliche,  
Istituto Clinico Humanitas, IRCCS

**CORRISPONDENZA**

CESARE BERRA  
cesare.berra@humanitas.it

**Caso clinico:  
paziente diabetico con glucagonoma**

A.T., uomo, 70 anni con diabete mellito tipo 2 noto dal 2000 in terapia con ipoglicemizzanti orali (metformina e glimepiride) a dosaggio massimale (6 mg/die e 2500 mg/die), ha subito in passato 2 trapianti di cornea ipovisus completo OD; seguito dal 2000 al 2011 da un altro centro, non si hanno informazioni cliniche rilevanti a riguardo.

**2011**

Nel 2011 per comparsa di importante dermatite a livello inguinale e scrotale esegue ambulatorialmente una visita specialistica dermatologica. Viene effettuata una biopsia cutanea il cui esito è compatibile con dermatite eczematosa, patch test (serie fissa + dispersi) negativo e riscontro di iper glucagonemia (380 pg/ml con vn tra 50-150 pg/ml). Gli specialisti dermatologi pongono dunque il sospetto di glucagonoma, richiedendo conseguentemente l'intervento dello specialista endocrinologo.

**Dicembre 2011**

Per tale motivo nel dicembre dello stesso anno il paziente viene ricoverato. Gli esami del sangue evidenziano:

- emoglobina glicata 7,4%;
- cromogranina A 658 ug/L, vn 0-100;
- IGF-1 (*insuline-like growth factor*) 240 ug/ml vn 87-177.

Esegue TAC addome che risulta negativa per la presenza di lesioni focali in regione pancreatica e successivamente un'ecodoscopia duodeno-pancreas conferma l'assenza di lesioni patologiche.

**Febbraio 2012**

Il paziente esegue una nuova *biopsia cutanea*. Il referto evidenzia:

- cute caratterizzata da infiltrato linfo-granulocitario del derma superficiale con diffusi fenomeni di epidermotropismo;
- vacuolizzazione e necrosi puntiforme dei cheratinociti;
- in associazione iperparacheratosi e pustole cornee.

Il suddetto reperto morfologico ha caratteristiche comuni alle dermatiti carenziali (acrodermatite enteropatica, pellagra, ecc.) e, se associato a iper glucagonemia, può riferirsi a eritema necrolitico migrante.

**Maggio 2012**

Esegue PET con traccianti recettoriali (GA68 DOTANOC).

Radiofarmaco: 68Ga-DOTA-NOC.

Attività somministrata: 175 MBq.

L'analisi delle immagini non mostra la presenza di aree di alterata distribuzione del tracciante da riferire a lesioni neoplastiche a elevata espressione della somatostatina (sstr 2,3 e 5). Si segnala accessoriamente la presenza di grossolana formazione nodulare a livello del lobo tiroideo di destra, caratterizzata da area centrale "fredda".

**Dicembre 2012**

Si esegue un'ecografia del collo. Emerge: tiroide in sede, asimmetrica per evidente salienza del lobo destro, il cui parenchima appare totalmente occupato da una nodulazione prevalentemente solida, ipoecogena disomogenea a margini netti e regola-

ri, nell'insieme di 60 x 40 x 30 mm circa con vascolarizzazione intra- e perinodulare; estesa stria fibrocalcifica intranodale e alcune piccole lacune liquide centrali, limpide.

Viene suggerito comunque dal collega endocrinologo trattamento con sandostatina poi non proseguito.

**Settembre 2012**

Giunge alla nostra osservazione per importante scompenso metabolico e presenta i seguenti parametri:

- FPG (glicemia a digiuno) 340 mg/dl;
- FPG postprandiale 287 mg/dl;
- emoglobina glicata 8,7%.

Viene posta indicazione al trattamento con un analogo del GLP-1 (*glucagon-like peptide*) (liraglutide). Il paziente presenta un indice di massa corporea (BMI) di 28, non indicativo di obesità ma solo di sovrappeso. Il trattamento con GLP-1 analogo iniettivo viene normalmente prescritto in pazienti obesi, ma i dati di letteratura e l'esperienza clinica sono concordi nell'indicazione farmacologica anche in pazienti sovrappeso. Una rivalutazione a 2 mesi mostra già un franco miglioramento del compenso metabolico (glicemie capillari domiciliari) sicuramente dovuta al trattamento impostato (scarsa compliance da sempre alla terapia non farmacologica). Infatti, il compenso metabolico prima del trattamento con l'analogo del GLP-1 mostrava un monitoraggio di glicemie capillari mediamente intorno ai 250 mg/dl, dopo 2 mesi la media era di 130-140 mg/dl (sia FPG sia post-prandiale).

## Aprile 2013

Si esegue una visita dermatologica. Il quadro cutaneo appare nel complesso molto migliorato, come anche il compenso metabolico:

- emoglobina glicata 6,1%;
- riduzione della glimepiride a 4 mg/die;
- valore di glucagone 358 pg/ml.

## Luglio 2013

Nuova *biopsia cutanea*: cute caratterizzata da modesta ipercheratosi con blando infiltrato linfo-plasmacellulare nel derma superficiale. Negativa la ricerca di immunoglobuline e frazioni del complemento mediante tecnica di immunofluorescenza diretta.

## Agosto 2013

Al controllo, l'emoglobina glicata risulta stabile a 6,1% nonostante si siano verificati

episodi ipoglicemici. La glimepiride è ridotta a 2 mg/die (il BMI stabile di 28). Il peso non ha subito variazioni, in linea con i dati sull'utilizzo degli analoghi: generalmente perdono peso gli obesi e non i sovrappeso, che però beneficiano degli effetti sulla glicata indipendentemente dal calo ponderale.

## Marzo 2014

Data dell'ultimo follow-up diabetologico:

- emoglobina glicata 6,1%;
- media glicemie 130 mg/dl;
- sintomatologia cutanea stabile non completamente risolta ma tollerabile.

Prosegue la terapia in atto con regolari follow-up ambulatoriali diabetologici.

## Breve discussione del caso clinico

La diagnosi di glucagonoma in questo caso

è tutt'altro che certa, ed era stata effettuata maggiormente in relazione all'esame biotico dermatologico. Il mancato riscontro di una lesione etero produttiva, nonostante gli accertamenti effettuati, pone seri dubbi sulla diagnosi. La scelta del trattamento farmacologico per lo scompenso glicemico (che a sua volta potrebbe essere stato scatenato dal trattamento con somatostatina o dalla presenza della presunta iperproduzione di ormone contro regolatore) ha comunque ottenuto ottimi risultati in termini di compenso metabolico, normalizzando l'emoglobina glicata e riducendo il fabbisogno di terapia con secretagogo, con ottima safety e durabilità. Si è osservato contestualmente anche un netto miglioramento della lesione dermatologica sia in termini di obiettività clinica di sintomatologia e di prelievo istologico. Che le due manifestazioni cliniche fossero davvero legate?

**Lucia Kundisova**

Medico tirocinante,  
Ospedale di Careggi, Firenze

**CORRISPONDENZA**

LUCIA KUNDISOVA  
lucia.kundisova@gmail.com

**Caso clinico:  
casalinga obesa e con diabete**

Lucia M., casalinga di 51 anni divorziata con due figli sposati, è affetta da diabete mellito tipo 2 da circa 5 anni, ex fumatrice di circa 10 sigarette/die, conduce una vita piuttosto sedentaria, dovuta principalmente al suo peso corporeo. La sua alimentazione è sempre stata non controllata, con abusi alimentari anche notturni in relazione al proprio umore (soffre di sindrome ansioso-depressiva da molti anni). Circa un anno fa è stata ricoverata per angina a riposo trattata con angioplastica della interventricolare anteriore con lieve disfunzione ventricolare sinistra.

In anamnesi, oltre alla diagnosi di diabete, riferisce menopausa chirurgica all'età di 41 anni per fibromioma. Giunge alla nostra osservazione dove alla visita e agli esami ematici si rileva:

- BMI 39,4;
- circonferenza vita di 132 cm;
- pressione arteriosa 135/90 mmHg;
- HbA<sub>1c</sub> 8,1%;
- creatinina 1,2 mg/dl;
- glicemia a digiuno 180 mg/dl;
- colesterolo LDL 120 mg/dl.

La terapia prescritta dal medico curante è la seguente: aspirina, idrocloritiade + telmisartan, atorvastatina, glibenclamide + metformina.

La paziente inoltre riferisce saltuarie ipoglicemie che corregge mangiando cioccolata o altri dolci.

La paziente riferisce di avere effettuato diverse diete ipocaloriche con l'unico effetto di aumentare ulteriormente di peso (circa 40 kg negli ultimi 5 anni). Alla paziente viene proposto di partecipare a un corso educativo, con tecniche cognitivo-com-

portamentali di gruppo, dove apprendere semplici regole nutrizionali e di attività fisica adattate al suo stato di salute e alle sue abitudini. Al momento si decide di sostituire la terapia ipoglicemizzante attuale con metformina a dosaggio massimale (3 g/die) e l'associazione sartano + tiazidico con telmisartan 80 mg/die. Inoltre si inizia terapia con citalopram.

Dopo tre mesi, la paziente torna a controllo avendo perso 4 kg e con profili glicemici domiciliari migliorati ma ancora non a target (valori medi 170 mg/dl). I valori di emoglobina glicata si sono ridotti a 7,7% con riduzione dei valori pressori (alla visita 120/75 mmHg).

La paziente pur essendo contenta dei risultati ottenuti riferisce di non poter più sopportare l'elevato peso corporeo, chiedendo il nostro aiuto per questo aspetto. Si propongono alla paziente due alternative:

- chirurgia bariatrica;
- proseguimento delle norme alimentari e di attività fisica con aggiunta in terapia di exenatide LAR.

La chirurgia bariatrica trova il suo razionale nell'elevato BMI della paziente e nelle comorbidità, anche se va tenuto conto del rischio operatorio e della volontà della paziente, che preferirebbe evitare questa scelta. L'opzione non chirurgica potrebbe dare dei risultati alla luce dei primi risultati ottenuti con questa nuova classe di farmaci, tuttavia da dimostrare in quanto non vi sono evidenze a lungo termine. Dovendo comunque trattare lo scompenso metabolico con un ulteriore farmaco e avendo la paziente rifiutato la chirurgia bariatrica, abbiamo scelto di trattarla con exenatide anche per sfruttare gli effetti positivi sul

calo del peso corporeo di questo farmaco. In accordo con la paziente il primo tentativo sarà quello farmacologico e di rinforzo delle norme dietetico-comportamentali. Si istruisce la paziente su rischi e benefici del nuovo farmaco; la paziente apprezza particolarmente la possibilità di fare una terapia settimanale, non inducente ipoglicemie e che potrebbe migliorare notevolmente sia il compenso glicemico, sia il peso corporeo.

Dopo un mese la paziente torna a controllo:

- BMI 36,4;
- circonferenza vita di 120 cm;
- pressione arteriosa 125/70 mmHg;
- HbA<sub>1c</sub> 6,8%;
- la paziente perde altri 3,5 kg (in totale 7,5 kg).

La paziente è visibilmente contenta e con un tono dell'umore migliorato. In relazione al buon controllo glicemico e alla ulteriore riduzione del peso corporeo si decide di proseguire con la terapia intrapresa.

Questo caso clinico si riferisce a una nuova molecola in commercio da poche settimane e pertanto il follow-up è molto breve e non ci permette di trarre conclusioni definitive. Tuttavia i risultati ottenuti sono promettenti e meritano attenzione.

Exenatide LAR fa parte di una nuova categoria di ipoglicemizzanti (long-acting degli analoghi del recettore del GLP-1) che hanno fino a ora mostrato una potenza ipoglicemizzante superiore ad altri farmaci orali, senza indurre ipoglicemie e riducendo significativamente il peso corporeo<sup>1 2</sup>; inoltre possiedono ulteriori potenziali azioni benefiche a livello cardiocircolatorio, in quanto sembrano anche migliorare l'asset-

to lipidico e la pressione arteriosa<sup>3-5</sup>. Tali effetti benefici sono stati postulati in alcune metanalisi di trial di fase 3<sup>1</sup>, ma necessitano di conferme con trial appositamente disegnati che sono già in corso (*Study Looking at Cardiovascular Effects of Exenatide, its Blood Pressure Lowering Effect and its Mechanisms*, University of Nottingham; *Glycaemic Control of Weekly LAPS-Exendin Versus Placebo in Subjects of Type 2 Diabetes*, Hanmi Pharmaceutical Company Limited). La nostra paziente essendo a elevato rischio cardiovascolare, non a target per la HbA<sub>1c</sub> e obesa di grado severo potrebbe

trarre il maggior beneficio da questo nuovo farmaco.

### Bibliografia

- 1 Monami M, Dicembrini I, Nardini C, et al. *Effects of glucagon-like peptide-1 receptor agonists on cardiovascular risk: a meta-analysis of randomized clinical trials*. *Diabetes Obes Metab* 2014;16:38-47.
- 2 Grimm M, Han J, Weaver C, et al. *Efficacy, safety, and tolerability of exenatide once weekly in patients with type 2 diabetes mellitus: an integrated analysis of the DURATION trials*. *Postgradual medicine* 2013;125:47-57.
- 3 Wang B, Zhong J, Lin H, et al. *Blood pressure-lowering effects of GLP-1 receptor agonists exenatide and liraglutide: a meta-analysis of clinical trials*. *Diabetes Obesity and Metabolism* 2013;15:737-49.
- 4 Verge D, López X. *Impact of GLP-1 and GLP-1 receptor agonists on cardiovascular risk factors in type 2 diabetes*. *Curr Diabetes Rev* 2010;6:191-200.
- 5 Meloni AR, DeYoung MB, Han J, et al. *Treatment of patients with type 2 diabetes with exenatide once weekly versus oral glucose-lowering medications or insulin glargine: achievement of glycemic and cardiovascular goals*. *Cardiovasc Diabetol* 2013;12:48.

**Antonio Ceriello**

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

**CORRISPONDENZA**

ANTONIO CERIELLO  
antonio.ceriello@hotmail.it



Accedi  
al video-  
abstract



<http://www.pacinimedica.it/effetti-dellacarbose-sulla-secrezione-del-glp-1/>

La storia delle incretine comincia nel 1930, con la definizione di "incretina", cioè "Intestine Secretion Insulin", ma si deve giungere al 1960 per avere la conferma farmacologica dell'azione delle stesse; nel 1970 si parla di "asse enteroinsulare" e si scopre il prodotto del gene proglucagone negli anni '80.

Per "azione incretinica" si intende la fisiologica risposta insulinica a un carico di glucosio per os che è maggiore rispetto alla somministrazione di glucosio in vena; cioè l'assunzione di zuccheri per via orale, quindi fisiologica, dà una risposta insulinemica maggiore. Ora, affinché essa si compia, si ha una serie di modificazioni dentro la beta cellula pancreatica; innanzitutto si bloccano i canali del potassio creandosi una differenza di potenziale all'interno della cellula che consente l'apertura dei canali del calcio e la degranulazione dei granuli d'insulina. Il maggior ormone della classe delle incretine è il GLP-1 (*glucagon like peptide 1*). Il GLP-1 è un ormone prodotto naturalmente dall'intestino e rilasciato in misura insufficiente nella persona con diabete. Il GLP-1 "prepara" l'organismo ad accogliere i carboidrati agendo a quattro livelli:

- pre-avvertendo la cellula beta del pancreas in modo che si prepari a produrre una sufficiente quantità di insulina;
- pre-avvertendo la cellula alfa del pancreas in modo che si riduca la produzione di glucagone e il fegato smetta di rilasciare glucosio nel sangue;

**Effetti dell'acarbose sulla secrezione del GLP-1**

- rallentando il processo di digestione in modo che il transito dei carboidrati nell'intestino risulti graduale;
- attivando nel cervello i centri della sazietà.

Il GLP-1 è prodotto dalle cellule del tubo digerente, soprattutto in seguito all'assunzione di un pasto. Il GLP-1 è molto interessante perché agisce a vari livelli preparando l'organismo ad assorbire il glucosio in arrivo con l'ingestione del pasto. Le beta-cellule, che nel pancreas producono insulina, normalmente aumentano la produzione di questo ormone non appena la glicemia inizia ad aumentare. Grazie all'azione del GLP-1 le beta-cellule si preparano tempestivamente, prima dell'aumento della glicemia in seguito al pasto, al rilascio di insulina. Nel diabete i sistemi di segnale precoce come il GLP-1 funzionano male. La produzione d'insulina è insufficiente, e inoltre aumenta la produzione di glucagone (che alza la glicemia e che il GLP-1 dovrebbe ridurre). Per effetto di questi meccanismi, la glicemia sale in modo eccessivo dopo l'assunzione del pasto, comportando quei picchi glicemici che i pazienti con diabete ben conoscono e temono. Il GLP-1 agisce anche sullo stomaco rallentando lo svuotamento dello stesso. Questo è importante per mantenere un corretto equilibrio glicemico, perché, rallentando lo svuotamento gastrico, il GLP-1 rende più graduale l'assorbimento dei carboidrati nel sangue. Inoltre la precoce sensazione di stomaco pieno fa sì che ci si senta sazi prima e quindi si riduce l'assunzione del cibo. Il GLP-1 ha un effetto anche sui centri che nel cervello generano o ritardano la sensazione di sazietà favorendo una minore introduzione di

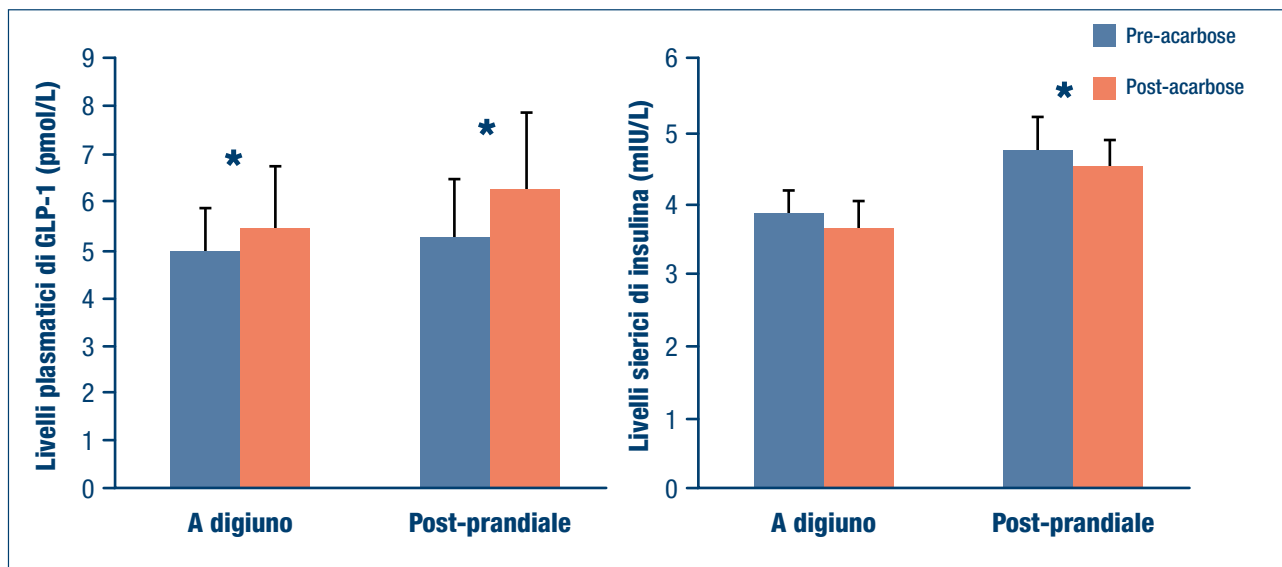
calorie e quindi facilitando la perdita di peso corporeo. In sintesi, ristabilendo un buon funzionamento del GLP-1 si ottengono effetti in termini sia di riduzione di emoglobina glicata, sia di peso. Si parla mediamente, di una *perdita di 3-5 chili che tende a mantenersi se non addirittura ad aumentare con il passare del tempo.*

Più recentemente numerose evidenze dimostrano che il GLP-1 ha effetti benefici sul peso corporeo, sulla pressione arteriosa e sul profilo lipidico, che rappresentano tre tra i più importanti fattori di rischio cardiovascolare. È stato anche osservato che il GLP-1 migliora i livelli di biomarcatori dell'infiammazione, contribuendo verosimilmente a un profilo di espressione genica più favorevole a livello endoteliale. È stato in parte anche chiarito come il GLP-1 sia in grado di modulare la disfunzione endoteliale: ridurrebbe la disfunzione endoteliale indotta dalle citochine infiammatorie e dall'iperglicemia modificando l'espressione delle molecole di adesione VCAM e ICAM da parte delle cellule endoteliali e l'adesione dei monociti all'endotelio.

Alla luce di queste premesse è evidente che un aumento dei livelli di GLP-1 è un evento augurabile nel corso della terapia del diabete. Come noto, vi sono farmaci specifici che, aumentando i livelli di GLP-1 circolante o essendone degli analoghi di sintesi, sono oggi usati nella terapia del diabete.

È però di sicuro interesse che anche l'acarbose, oltre a ridurre la glicemia postprandiale con un meccanismo di inibizione delle alfa-glucosidasi intestinali, possa aumentare i livelli circolanti del GLP-1.

In uno studio cross-over, 100 mg di acarbose



**Figura 1.**

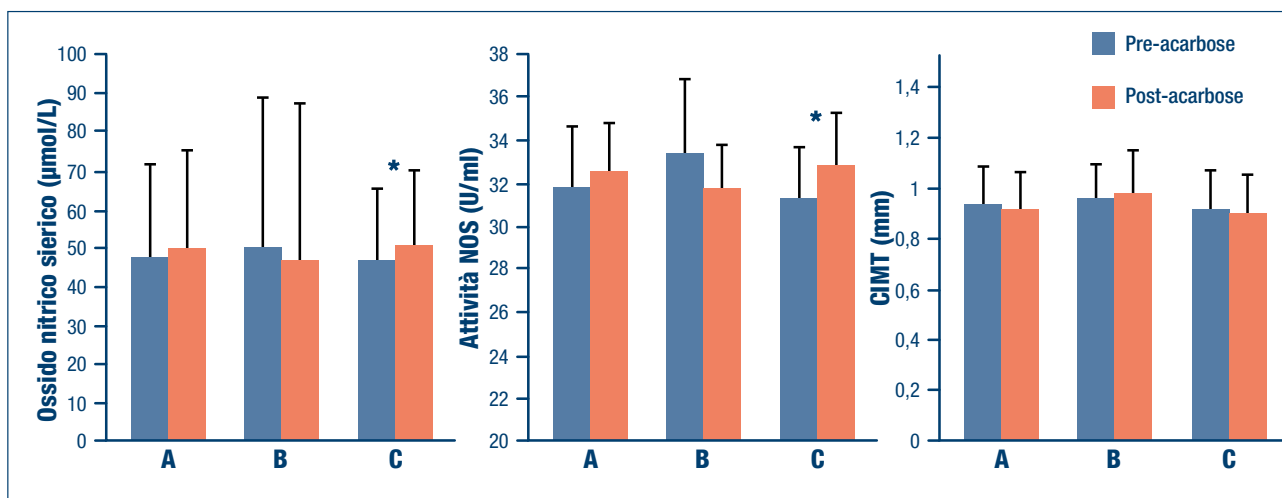
Valori medi di GLP-1 e insulina sierica pre- e post-trattamento con acarbose. I valori di insulina sierica sono trasformati in logaritmo naturale; \*  $p < 0,05$  per la differenza tra i trattamenti pre- e post-acarbose (da Zheng et al., 2013, mod.).

o placebo sono stati somministrati simultaneamente con 100 g di saccarosio a 11 diabetici tipo 2 scarsamente controllati con dieta e sulfaniluree. Dopo un incremento a 15 min del GLP-1 in entrambe le condizioni, il rilascio di GLP-1 è stato più prolungato nel tempo nel gruppo acarbose. Simili risultati erano stati ottenuti anche nei soggetti normali.

In un altro studio condotto in 24 soggetti con diabete tipo 2 neo-diagnosticati, al basale e dopo 24 settimane di intervento,

ai tempi 0 e 120 minuti di un pasto misto standard con acarbose o placebo, sono stati misurati i livelli plasmatici di GLP-1, NO e NOS. È stato anche misurato l'ispessimento medio-intimale carotideo prima e dopo 24 settimane di trattamento. Alla fine dello studio, nei pazienti in terapia con acarbose, sia a digiuno sia a 120 minuti, i livelli di GLP-1 erano significativamente aumentati (Fig. 1). Questo aumento postprandiale del GLP-1 era seguito da un significativo

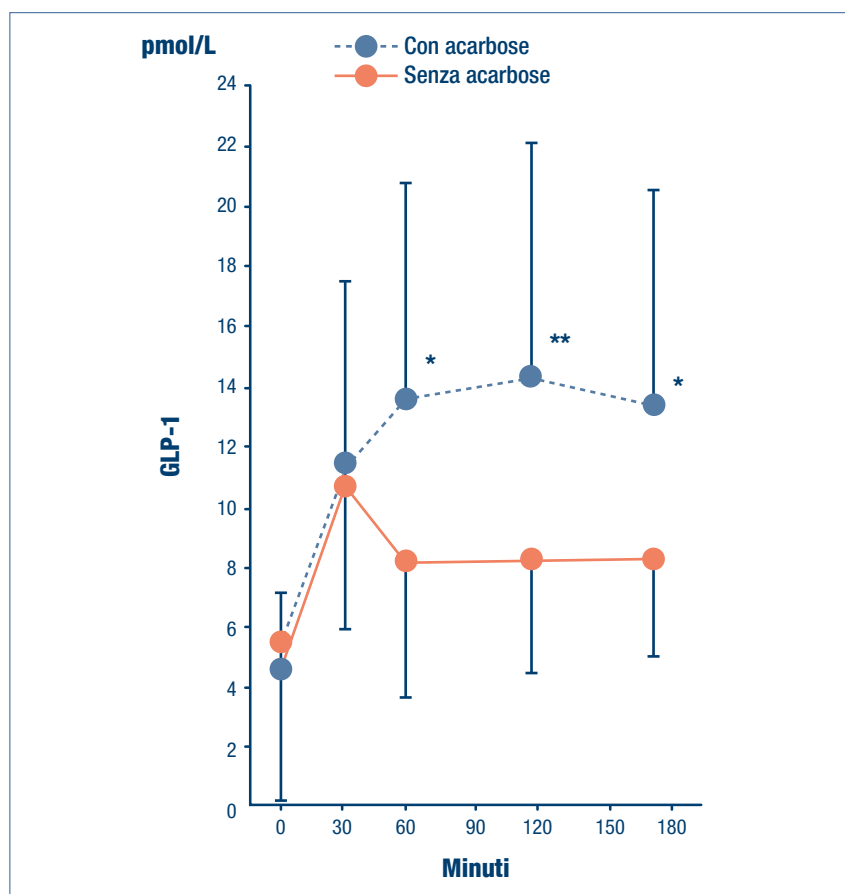
incremento dei livelli di NO e dell'attività di NOS risultavano anche positivamente correlate al GLP-1 (Fig. 2). Anche se l'ispessimento medio-intimale carotideo non è stato significativamente modificato dopo il trattamento con acarbose, una diminuzione dello stesso era comunque negativamente correlata con l'aumento di GLP-1 (Fig. 2). È rilevante che simili risultati siano stati confermati con altri due inibitori delle alfa-glucosidasi, miglitolo e voglibose. È in-



**Figura 2.**

Differenza di ossido nitrico sierico, attività NOS e CIMT tra il trattamento pre- e post-acarbose.

NOS: ossido nitrico sintasi; CIMT: carotide spessore intima-media; A: tutti i soggetti, B: soggetti con ridotti livelli postprandiali di GLP-1 dopo trattamento con acarbose; C: soggetti con aumentati livelli postprandiali di GLP-1 dopo trattamento con acarbose; \*  $p < 0,05$  per la differenza tra la prima e trattamento post-acarbose (da Zheng et al., 2013, mod.).



**Figura 3.**

Effetti dell'aggiunta di acarbose all'alogliptin sui livelli di GLP-1 (da Kusunoki et al., 2013, mod.).

teressante, inoltre, che il rilascio di GLP-1 sembra essere influenzato da meccanismi indiretti (risposta subito dopo saccarosio) e per contatto luminale diretto con le cellule della mucosa intestinale endocrine inferiori (risposta in ritardo con acarbose).

Una menzione a parte merita il possibile effetto della combinazione tra l'acarbose e un inibitore della DPP-IV sulla secrezione di GLP-1. In uno studio acarbose è stato somministrato a 300 mg/die in pazienti con diabete mellito tipo 2 che erano già

in terapia con 25 mg/die di alogliptin. Un pasto standard è stato condotto per monitorare i cambiamenti nella secrezione di insulina e i valori attivi di GLP-1. L'aggiunta di acarbose ha indotto un significativo aumento dei livelli di GLP-1 in risposta al pasto rispetto al solo uso di alogliptin (Fig. 3).

È senz'altro degno di nota che gli studi dimostrano un effetto amplificante sulla secrezione del GLP-1 quando questi acarbose e un inibitore della DPP-IV sono

combinati, suggerendo che in terapia l'acarbose possa offrire ulteriori vantaggi se aggiunto alla terapia con un inibitore della DPP-IV e viceversa.

### Bibliografia di riferimento

- Enç FY, Imeryüz N, Akin L, et al. *Inhibition of gastric emptying by acarbose is correlated with GLP-1 response and accompanied by CCK release.* Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol 2001;281:G752-63.
- Göke B1, Fuder H, Wieckhorst G, et al. *Voglibose (AO-128) is an efficient alpha-glucosidase inhibitor and mobilizes the endogenous GLP-1 reserve.* Digestion 1995;56:493-501.
- Kusunoki Y, Katsuno T, Myojin M, et al. *Effect of additional administration of acarbose on blood glucose fluctuations and postprandial hyperglycemia in patients with type 2 diabetes mellitus under treatment with alogliptin.* Endocr J 2013;60:431-9.
- Lee A, Patrick P, Wishart J, et al. *The effects of miglitol on glucagon-like peptide-1 secretion and appetite sensations in obese type 2 diabetics.* Diabetes Obes Metab 2002;4:329-35.
- Qualmann C, Nauck MA, Holst JJ, et al. *Glucagon-like peptide 1 (7-36 amide) secretion in response to luminal sucrose from the upper and lower gut. A study using alpha-glucosidase inhibition (acarbose).* Scand J Gastroenterol 1995;30:892-6.
- Scheen AJ, Van Gaal LF. *Combating the dual burden: therapeutic targeting of common pathways in obesity and type 2 diabetes.* Lancet Diabetes Endocrinol 2014, in press
- Seifarth C, Bergmann J, Holst JJ, et al. *Prolonged and enhanced secretion of glucagon-like peptide 1 (7-36 amide) after oral sucrose due to alpha-glucosidase inhibition (acarbose) in type 2 diabetic patients.* Diabet Med 1998;15:485-91.
- Zheng MY, Yang JH, Shan CY, et al. *Effects of 24-week treatment with acarbose on glucagon-like peptide 1 in newly diagnosed type 2 diabetic patients: a preliminary report.* Cardiovasc Diabetol 2013;12:73.



# GLP-1 Receptor Agonists: dalla farmacologia alla pratica clinica

Report dal XXV Congresso Nazionale della Società Italiana di Diabetologia, Bologna 29 Maggio 2014

**Maria Chiara Rossi**

Dipartimento di Farmacologia Clinica ed Epidemiologia, Fondazione Mario Negri Sud, Santa Maria Imbaro (CH)

**CORRISPONDENZA**

MARIA CHIARA ROSSI  
mrossi@negrisud.it

## Riassunto

Gli agonisti recettoriali del GLP-1 rappresentano una delle più innovative classi di farmaci da impiegare nella cura del diabete tipo 2 quando la metformina da sola non è più sufficiente a garantire un buon controllo metabolico. Oggi sono disponibili diverse molecole all'interno di questa classe di farmaci, la cui efficacia e sicurezza sono state documentate in numerosi studi clinici randomizzati. Inoltre, un altro aspetto da considerare può essere la difficoltà nello scegliere tra le diverse molecole di questa classe se non se ne conoscono a fondo le differenze nelle caratteristiche farmacocinetiche e le lievi, ma in qualche caso significative, differenze sui benefici clinici che da queste derivano. Sono stati questi i temi trattati all'interno del simposio tenutosi a Bologna il 29 maggio 2014, durante il XXV Congresso Nazionale della Società Italiana di Diabetologia, che ha visto la partecipazione di tre riconosciuti specialisti diabetologi. Il simposio ha offerto una chiave di lettura dei dati di letteratura più recenti per orientarsi nella scelta delle molecole più adeguate in base ai benefici desiderati su controllo metabolico, peso corporeo e tollerabilità del trattamento.

## PAROLE CHIAVE

**Diabete tipo 2, GLP-1 Receptor Agonists**

Nell'ambito del simposio aziendale Novo Nordisk tenutosi al XXV Congresso Nazionale della Società Italiana di Diabetologia (Bologna, 28-31 maggio 2014) dal titolo "Terapia del diabete: innovazione, persona-

lizzazione e future prospettive", i professori Agostino Consoli (Chieti) e Giorgio Sesti (Catanzaro), moderati dal prof. Sebastiano Squatrito (Catania), si sono confrontati sul tema "GLP-1 Receptor Agonists: dalla farmacologia alla pratica clinica".

Il dibattito è partito su una delle aree di incertezza più attuali della corrente pratica clinica, ovvero quale sia la terapia più razionale per il diabete tipo 2 (DM2) dopo il fallimento secondario della metformina alle massime dosi. La risposta non è affatto scontata, in quanto oggi esistono numerose classi di farmaci ipoglicemizzanti tra cui orientarsi per ritagliare una terapia personalizzata su ogni paziente, in base al target glicemico considerato più appropriato e in base al rischio di ipoglicemia di base. In ogni caso, qualsiasi sia la scelta, gli speaker hanno concordato su quali fossero i principali aggettivi che devono imprescindibilmente caratterizzare una moderna terapia per il DM2. Il trattamento deve essere:

- "razionale", ovvero il più possibile fisiologico;
- "precoce", per preservare il più a lungo possibile la funzionalità beta-cellulare;
- "durevole", per mantenere nel tempo l'efficacia e ridurre la necessità di intensificazioni terapeutiche che aumentano la complessità del trattamento e ne minano la sicurezza;
- "sicuro", per facilitare la gestione e l'accettazione da parte del paziente di una terapia cronica.

I peculiari meccanismi di azione e i dati clinici a oggi disponibili rendono gli agonisti recettoriali del GLP1 (GLP1-RA) una delle classi di farmaci che meglio rispondono a

tutti questi requisiti. Infatti, questi farmaci mimano l'azione degli ormoni incretinici endogeni, sia stimolando la secrezione insulinica con una risposta glucosio-dipendente, sia inibendo il rilascio di glucagone<sup>1</sup>. Ciò determina un miglioramento del controllo metabolico accanto a una serie di importanti benefici aggiuntivi, tra i quali:

- riduzione del rischio di ipoglicemie: i farmaci incretinici si differenziano dagli altri farmaci secretagoghi nell'indurre il rischio di ipoglicemie in virtù della capacità di stimolazione del rilascio di insulina in quantità glucosio-dipendente;
- preservazione della funzione beta-cellulare: i farmaci incretinici sono in grado di preservare la massa e il trofismo della beta-cellula, stimolarne la proliferazione e la differenziazione e inibirne l'apoptosi;
- riduzione del peso corporeo: i GLP1-RA rallentano la velocità di svuotamento gastrico e determinano un aumento del senso di sazietà con un'azione a livello del sistema nervoso centrale.

Per quanto riguarda la tollerabilità, i GLP1-RA sono associati a disturbi gastrointestinali, che tuttavia cessano dopo le prime settimane di trattamento<sup>1</sup>.

Oggi, le maggiori difficoltà legate alla somministrazione dei GLP1-RA riguardano due aspetti principali:

- la mancata rimborsabilità dei GLP1-RA secondo le più recenti normative dell'Agenzia Italiana del Farmaco, salvo in specifiche categorie di pazienti 2-4;
- la difficoltà nell'orientarsi tra le diverse molecole disponibili della stessa classe di farmaci.

Viene ribadito nel dibattito come la man-

cata rimborsabilità dei GLP1-RA sia percepita dalla comunità dei diabetologi italiani come una limitazione per la pratica clinica, in quanto questo preclude la possibilità di scegliere su criteri puramente clinici quali siano, tra tutte le opzioni terapeutiche disponibili, quelle più appropriate per i diversi pazienti. Inoltre, l'introduzione di un criterio di tipo "economico" nelle scelte prescrittive crea disequaglianze e inequità di accesso ai trattamenti più innovativi da parte dei pazienti. Questo è quindi un punto su cui le società scientifiche sono state chiamate a intervenire.

Per quanto riguarda la scelta della molecola, grazie all'accumulo di dati di confronto tra i diversi GLP1-RA oggi disponibili, si sono delineate meglio le differenze in termini di azione su glicemia a digiuno, glicemia post-prandiale, emoglobina glicosilata, peso corporeo e tollerabilità.

Per offrire una panoramica completa sullo stato dell'arte, sono state quindi confrontate e discusse le strutture chimiche, i profili di azione e i risultati dei trial clinici randomizzati di confronto testa a testa tra exenatide, exenatide a rilascio modificato (LAR), liraglutide, lixisenatide e albiglutide.

È stato ribadito come il grado di omologia della struttura chimica del farmaco con il GLP-1 nativo sia importante, in quanto alla base dell'immunogenicità del farmaco e, soprattutto, della durata di azione che a sua volta è determinante sul raggiungimento dello steady-state e sulla maneggevolezza della terapia. Oggi è possibile riconoscere due gruppi di GLP1-RA: gli "short-acting" (GLP-1 nativo, exenatide, lixisenatide) oppure i "long-acting" (liraglutide, exenatide LAR, albiglutide). Il profilo farmacocinetico dei farmaci e la stabilità di concentrazione sono legati essenzialmente all'emivita e quindi alla modalità di somministrazione, che per le diverse molecole oscilla tra due iniezioni al giorno a una iniezione una vol-

ta a settimana (Tab. I). La "pulsatilità" della concentrazione ematica per i diversi composti è stata schematizzata nella Figura 1. Andamenti sinusoidali della concentrazione sono maggiormente garantiti dalle short-acting e, tra le long-acting, da liraglutide, ovvero dai farmaci che vengono somministrati giornalmente, mentre sono le long-acting che mantengono nei diversi giorni la concentrazione ematica costantemente più elevata.

In che modo queste differenze nel diverso profilo farmacocinetico influiscono sull'efficacia clinica e la sicurezza dei farmaci? Le diverse molecole sono state confrontate in termini di glicemia a digiuno, glicemia post-prandiale, HbA<sub>1c</sub>, riduzione del peso corporeo e tollerabilità in sei studi di confronto testa a testa<sup>6-10</sup> (Tab. II).

Per quanto riguarda la glicemia a digiuno, in tutti i bracci dei diversi studi considerati è possibile osservare riduzioni dei livelli medi di glicemia a digiuno, con oscillazioni comprese tra -0,3 a -2,3 mmol/l. In generale, le molecole long-acting si sono rivelate più efficaci di quelle short-acting nei diversi studi che hanno evidenziato riduzioni della glicemia a digiuno fra -0,3 e -1,61 mmol/l con le short-acting e fra -0,6 e -2,3 mmol/l con le long-acting. Ciò può essere legato appunto all'entità e stabilità della concentrazione ematica di principio attivo raggiunto nel tempo con le long-acting. Anche nel confronto tra le diverse long-acting esistono comunque minime ma in alcuni casi significative differenze nell'entità della riduzione<sup>9,10</sup>. Sia nello studio DURATION-6<sup>9</sup> sia nello studio HARMONY-7, l'utilizzo di liraglutide si è associato a un decremento di glicemia a digiuno più marcato sia rispetto all'utilizzo di exenatide LAR, con un divario di 0,4 mmol/l, sia rispetto all'utilizzo di albiglutide, con un divario di 0,46 mmol/l (Tab. II). Ciò può essere spiegato dal fatto che liraglutide somministrata una volta al

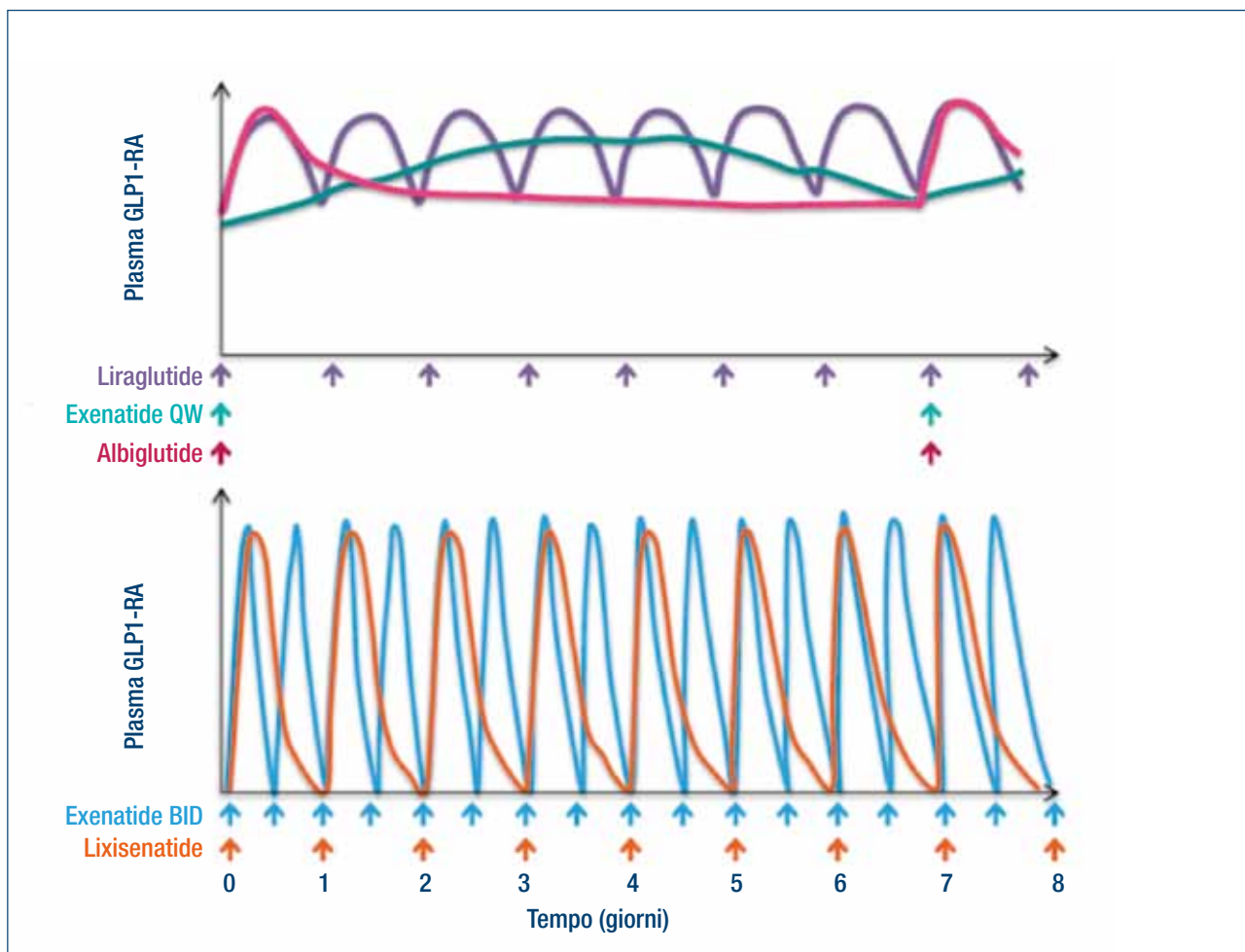
giorno sembra garantire una minore variabilità nella concentrazione nei diversi giorni della settimana rispetto a exenatide LAR o ad albiglutide, la cui concentrazione tende a ridursi progressivamente nell'arco dei sette giorni (Fig. 1).

Per quanto riguarda la glicemia post-prandiale, tutte le molecole di questa classe di farmaci hanno un effetto positivo su questo importante componente del controllo metabolico, grazie alla simultanea regolazione glucosio-dipendente, sia dell'insulina sia del glucagone e alla ridotta velocità di svuotamento gastrico che influisce sul picco iperglicemico<sup>11</sup>. Ma come si differenziano le short- e le long-acting su questo parametro? Nello studio LEAD-6<sup>5</sup>, in cui si confrontavano exenatide e liraglutide, dall'esame dei profili glicemici a 7 punti derivanti dall'automonitoraggio si è evidenziato come la differenza stimata tra i due bracci nei livelli di glicemia post-colazione fosse di 1,33 mmol/l e quella nei livelli post-cena fosse di 1,01 mmol/l a favore di exenatide, mentre non si evidenziavano differenze nei livelli post-pranzo. Lo stesso tipo di risultato è emerso anche dallo studio DURATION-1<sup>6</sup>, in cui exenatide produceva una riduzione più marcata di glicemia post-prandiale rispetto a exenatide LAR, soprattutto in concomitanza della colazione e della cena. Nello stesso studio, è stato testato in un sottogruppo di pazienti la velocità di svuotamento gastrico che è risultato significativamente rallentato con exenatide, ma non con exenatide LAR. Il leggero vantaggio delle short-acting sul controllo della glicemia post-prandiale è quindi spiegabile con un'azione più marcata del farmaco in corrispondenza del pasto prima del quale viene somministrato, cioè quando si ha il picco di concentrazione ematica.

Sul controllo glicemico complessivo, ovvero sull'emoglobina glicosilata, gli agonisti a più lunga durata di azione hanno un'effi-

**Tabella I.** Classificazione dei diversi GLP1-RA.

	EMIVITA	CLASSIFICAZIONE	SOMMINISTRAZIONE
GLP-1 nativo	2-3 minuti	Short-acting	-
Exenatide	2,4 ore	Short-acting	2 volte al giorno
Lixisenatide	1,5-4,5 ore	Short-acting	1 volta al giorno
Liraglutide	13 ore	Intermediate/long-acting	1 volta al giorno
Exenatide LAR	> 24 ore	Long-acting	1 volta a settimana
Albiglutide	6-7 giorni	Long-acting	1 volta a settimana



**Figura 1.**

Schematizzazione del profilo farmacocinetico dei diversi GLP-1-RA nell'arco degli otto giorni.

cacia modestamente ma sistematicamente maggiore rispetto alle molecole di più breve durata. Infatti le riduzioni medie di  $HbA_{1c}$  ottenute nei diversi studi (escludendo lo studio NCT01175473 con un follow-up di 28 giorni) con le short-acting oscillano tra -0,8 a -1,5%, mentre oscillano tra -0,8 e -1,9% con le long-acting. D'altra parte, le long-acting non sono tutte egualmente efficaci sulla riduzione di  $HbA_{1c}$ . Negli studi DURATION-6 e HARMONY-7<sup>9 10</sup>, disegnati come studi di non-inferiorità (sulla base di una margine di non-inferiorità sulla riduzione dell' $HbA_{1c}$  di 0,25 e 0,3%) tra due diverse molecole long-acting, liraglutide ha prodotto miglioramenti più marcati sia rispetto a exenatide LAR, sia rispetto ad albiglutide e in nessuno dei due studi è stato raggiunto il margine di non-inferiorità. Anche in questo caso la potenza di azione può essere spiegata dai livelli ematici costantemente

più elevati garantiti da liraglutide nell'arco dei diversi giorni della settimana.

Anche sul peso corporeo emergono in tutti gli studi benefici importanti con i diversi agonisti, con riduzioni comprese tra 2 e 4 kg (Tab. II). Nello studio GetGoalX<sup>8</sup> si evidenziano riduzioni di peso corporeo di circa 2 kg già dopo soli 28 giorni di trattamento, con un effetto più marcato per il trattamento long-acting (liraglutide) rispetto alla short-acting (lixisenatide). A parte questa differenza di effetto sul breve periodo, su follow-up più prolungati gli effetti sul peso corporeo risultano analoghi con tutti gli agonisti, sia short-acting sia long-acting.

Ma guardando alle evidenze emerse dai trial, quello che è in sostanza un miglior profilo di efficacia dei long-acting si accompagna anche a un maggior numero di effetti collaterali e a una minore tollerabilità? Un importante indicatore di questo concetto è

rappresentato dalla nausea, l'effetto collaterale sicuramente più comune per questa classe di farmaci. La percentuale di pazienti che hanno riferito nausea a seguito del trattamento è tendenzialmente maggiore nei bracci trattati con le long-acting (Tab. II) e ciò secondo i relatori è, tanto quanto l'efficacia del farmaco, connesso con le caratteristiche farmacocinetiche e la stabilità di concentrazione ematica di farmaco. In ogni caso, questo effetto si manifesta solo nelle prime settimane di trattamento ed è causa di sospensione della terapia in un numero molto limitato di casi.

La Tabella III è stata mostrata nel corso del simposio per riassumere in maniera molto schematica i punti di forza delle molecole short- e long-acting sui diversi parametri. I relatori hanno concluso quindi concluso che:

- i GLP1-RA rappresentano un importan-

**Tabella II.** Principali risultati dei trial clinici randomizzati di confronto testa a testa (in ordine cronologico per data di pubblicazione).

STUDIO	REFERENZA	N	DURATA DEL FOLLOW-UP	TRATTAMENTI A CONFRONTO	TASSO DI DROP-OUT (%)	GLICEMIA A DIGIUNO (mmol/L)	HbA <sub>1c</sub> (%)	PESO CORPOREO (kg)	NAUSEA (%)
DURATION-1 (studio di non-inferiorità)	5	295	30 settimane	Exenatide LAR 2 mg 1 volta a settimana 10 mug exenatide 2 volte al giorno	13,5	-2,3	-1,9	-3,7	26,4
LEAD-6	6	464	26 settimane	Liraglutide 1,8 mg 1 volta al giorno Exenatide 10 microg 2 volte al giorno	11,2	p < 0,0001 -1,4	p = 0,0023 -1,5	p = 0,89 -3,6	34,5
NCT01175473	7	148	28 giorni	Lixisenatide 1 volta al giorno (10 µg nelle settimane 1 e 2, poi 20 µg) Liraglutide 1 volta al giorno (0,6 mg settimana 1, 1,2 mg settimana 2, poi 1,8 mg)	3%	-0,3	-0,32	-1,6	ND
GetGoal-X (non inferiorità)	8	634	24 settimane	Lixisenatide 20 µg 1 volta al giorno (n = 318) Exenatide 10 µg 2 volte al giorno	12,9	-1,22	-0,79	-2,96	24,5
DURATION-6 (non-inferiorità)	9	911	26 settimane	Exenatide LAR (2 mg) Liraglutide 1 volta al giorno (1,8 mg)	14,2	-1,45	-0,96	-3,98	35,1
HARMONY-7 (non-inferiorità)	10	841	32 settimane	Albiglutide 30 mg 1 volta a settimana titolata a 50 mg alla settimana 6 Liraglutide 0,6 mg 1 volta al giorno titolata a 1,2 mg alla settimana 1 e a 1,8 mg alla settimana 2	13,2	p = ND -1,76	p = ND -1,28	p = ND -2,68	9
					13,1	-2,12	-1,48	-3,57	21
					13,7	ND	p = 0,02 -0,78	ND	9,9
					16,2	-1,68	-0,99	-2,2	29,2
						p = 0,0048	ND	p < 0,0001	p < 0,0001

**Tabella III.** Agonisti del GLP-1 "short-acting" e "long-acting". Il giudizio sintetico dei relatori.

	SHORT-ACTING	LONG-ACTING
FBG	+	+++
PPG	+++	++
HbA <sub>1c</sub>	++	+++
Peso corporeo	++	++
Svuotamento gastrico	+++	+
Secrezione di glucagone a digiuno	+/neutral	++
Effetti gastrointestinali	++	+
Compliance	+	++

te passo avanti nella terapia del DM2 ed è doveroso garantire un accesso equo ai trattamenti a tutti i pazienti che possono beneficiarne;

- le lievi ma sistematiche differenze che possono esistere sul profilo di efficacia e sicurezza tra le diverse molecole sono spiegabili dalle caratteristiche farmacocinetiche;
- una concentrazione ematica più costante nelle 24 ore si traduce in una efficacia analoga del farmaco in corrispondenza di tutti i pasti della giornata, anche se si paga un prezzo in termini di tollerabilità nel primo periodo di trattamento;
- a parità di efficacia glicometabolica, quando si sceglie un farmaco cronico per il DM2 è molto importante valutare gli effetti sugli end-point secondari, soprattutto sul peso corporeo.

## Bibliografia

- <sup>1</sup> Nicolucci A, Rossi MC. *Incretin-based therapies: a new potential treatment approach to overcome clinical inertia in type 2 diabetes*. Acta Biomed 2008;79:184-91.
- <sup>2</sup> Gazzetta Ufficiale, Serie generale n. 271 del 19/11/2013.
- <sup>3</sup> Gazzetta Ufficiale, Serie generale n. 272 del 20/11/2013.
- <sup>4</sup> Gazzetta Ufficiale, Serie generale n. 273 del 21/11/2013.
- <sup>5</sup> Drucker DJ, Buse JB, Taylor K, et al.; DURATION-1 Study Group. *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.
- <sup>6</sup> Buse JB, Rosenstock J, Sesti G, et al.; LEAD-6 Study Group. *Liraglutide once a day versus exenatide twice a day for type 2 diabetes: a 26-week randomised, parallel-group, multinational, open-label trial (LEAD-6)*. Lancet 2009;374:39-47.
- <sup>7</sup> Kapitzka C, Forst T, Coester HV, et al. *Pharmacodynamic characteristics of lixisenatide once daily versus liraglutide once daily in patients with type 2 diabetes insufficiently controlled on metformin*. Diabetes Obes Metab 2013;15:642-9.
- <sup>8</sup> Rosenstock J, Raccach D, Korányi L, et al. *Efficacy and safety of lixisenatide once daily versus exenatide twice daily in type 2 diabetes inadequately controlled on metformin: a 24-week, randomized, open-label, active-controlled study (GetGoal-X)*. Diabetes Care 2013;36:2945-51.
- <sup>9</sup> 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 2013;381:117-24.
- <sup>10</sup> Pratley RE, Nauck MA, Barnett AH, et al.; HARMONY 7 study group. *Once-weekly albiglutide versus once-daily liraglutide in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on oral drugs (HARMONY 7): a randomised, open-label, multicentre, non-inferiority phase 3 study*. Lancet Diabetes Endocrinol 2014;2:289-97.
- <sup>11</sup> Jones KL, Horowitz M, Carney BI, et al. *Gastric emptying in early noninsulin-dependent diabetes mellitus*. J Nucl Med 1996;37:1643-1648.

La pubblicazione di questo articolo è stata realizzata con la collaborazione di Airon Communication e supportata da un contributo non condizionante di Novo Nordisk

**Maria Chiara Rossi**

Dipartimento di Farmacologia Clinica ed Epidemiologia, Fondazione Mario Negri Sud, Santa Maria Imbaro (CH)

**CORRISPONDENZA**

MARIA CHIARA ROSSI  
mrossi@negrisud.it

**Impatto dell'ipoglicemia e nuove prospettive per il trattamento del diabete**

*Report dal XXV Congresso Nazionale della Società Italiana di Diabetologia, Bologna 29 Maggio 2014*

**Riassunto**

Nell'ambito del XXV Congresso Nazionale della Società Italiana di Diabetologia (Bologna, 28-31 maggio 2014) si è tenuto il simposio dal titolo "Terapia del diabete: innovazione, personalizzazione e future prospettive". Al centro del dibattito, l'impatto clinico, sociale ed economico delle ipoglicemie e le prospettive del trattamento farmacologico.

L'ipoglicemia è un evento ancora frequente, soprattutto nei bambini e negli anziani, e rappresenta la principale barriera al raggiungimento dei target metabolici desiderati. L'ipoglicemia severa ha rilevanti ricadute cliniche, quali un aumentato rischio di mortalità e di demenza. Non solo l'ipoglicemia severa, ma anche quella sintomatica, ha un impatto negativo sulla qualità di vita. L'Italia è uno dei Paesi europei con la più alta percentuale di pazienti che dichiara di vivere con la paura dell'ipoglicemia. L'ipoglicemia grava anche a livello economico, sia sul sistema sanitario con i costi dei ricoveri, ma anche sulla società con i costi indiretti e la perdita di produttività.

Il progresso della cura del diabete nei prossimi anni dipenderà fortemente dalla capacità di ridurre il tasso di ipoglicemia, sia nel diabete tipo 1 sia nel diabete tipo 2. Lo sviluppo delle tecnologie e, in tempi più rapidi, l'immissione in commercio di nuove insuline basali in grado di minimizzare il rischio di eventi ipoglicemici rappresentano le prospettive terapeutiche più concrete per affrontare questo problema.

**PAROLE CHIAVE**

**Incidenza di ipoglicemia, qualità di vita, costi dell'ipoglicemia, degludec**

È con una citazione di P.E. Cryer "*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 avrebbero valori di HbA<sub>1c</sub> normali per tutta la vita*", Claude Bernard Lecture, ADA Annual Meeting 2001) che si è aperto il simposio aziendale Novo Nordisk nell'ambito del XXV Congresso Nazionale della Società Italiana di Diabetologia (Bologna 28-31 Maggio 2014) dal titolo "Terapia del diabete: innovazione, personalizzazione e future prospettive". Tre esperti del settore diabetologico, Gian Paolo Fadini (Padova), Antonio Nicolucci (Chieti) ed Edoardo Mannucci (Firenze) si sono confrontati sul tema dell'impatto clinico, sociale ed economico delle ipoglicemie e delle innovazioni nella terapia insulinica. Il presente report vuole fornire un riassunto dei dati presentati, del quadro complessivo emerso e delle prospettive offerte per fronteggiare il problema ipoglicemia nei prossimi anni.

**Quadro epidemiologico**

Il dott. Nicolucci ha fornito dati epidemiologici per dare le dimensioni del problema ipoglicemia in Italia, avendo a disposizione stime molto recenti sull'incidenza di ipoglicemia nel nostro Paese. Lo studio HYPOS-1<sup>1</sup> ha documentato nel diabete tipo 2 un'incidenza annua di 9,0 episodi di ipoglicemia severa per 100 pazienti/anno, ma questo numero sale a 15,0 per le persone con età superiore a 65 anni. Questo dato è confermato anche dallo studio HYSBERG<sup>2</sup>

specificamente rivolto alla popolazione anziana (Tab. I). Questi tassi di incidenza sono largamente superiori a quelli riscontrati negli studi ACCORD<sup>3</sup>, ADVANCE<sup>4</sup> e VADT<sup>5</sup> (rispettivamente 3,1, 7,0 e 12,0 episodi di ipoglicemia severa per 100 pazienti/anno), ovvero nei trial che testavano approcci di trattamento intensivi per raggiungere target metabolici particolarmente stringenti.

Anche per il diabete tipo 1 lo studio HYPOS-1<sup>6</sup> ci ha offerto delle stime aggiornate sull'incidenza di ipoglicemia severa negli adulti: 49 episodi per 100 pazienti anno (Tab. I), con il 16,5% delle persone che sperimenta almeno un episodio nel corso di un anno. Anche in età pediatrica esistono dati italiani recenti. Lo studio SHIP-D<sup>7</sup> ha mostrato un'incidenza di 7,7 ipoglicemie severe per 100 persone/anno nella popolazione sotto i 18 anni, ma con tassi praticamente doppi se si considera la fascia di età tra 0 e 5 anni (Tab. I).

Le ipoglicemie severe destano particolari preoccupazioni nelle popolazioni più fragili, rappresentate dagli anziani e dai bambini. A questo riguardo, una nota di ottimismo deriva da una recente analisi dei database amministrativi della regione Puglia<sup>9</sup>, che documenta come dal 2003 al 2011 il tasso di ospedalizzazioni per ipoglicemia severa si sia notevolmente ridotto in queste fasce di età, mentre è rimasto sostanzialmente immutato nella popolazione adulta di età 40-70 anni, che rappresenta quella maggiormente rappresentata fra le persone che necessitano di ricovero a causa di ipoglicemia. Questo dato conferma come l'ipoglicemia rappresenti un problema per l'intero spettro della popolazione con diabete.

**Tabella I.** Incidenza di ipoglicemia severa nel diabete tipo 1 (T1DM) e nel diabete tipo 2 (T2DM) in Italia.

STUDIO	REF	POPOLAZIONE	N	INCIDENZA PER 100 PY	% SOGGETTI CON $\geq 1$ EPISODIO/ANNO
HYPOS-1	1	T2DM	2023	9,0	4,7%
HYPOS-1	1	T2DM $\geq 75$ aa	381	15,0	6,0%
HYSBERG	2	T2DM $\geq 65$ aa	1323	14,9	8,1%
HYPOS-1	6	T1DM $> 18$ aa	206	49,0	16,5%
SHIP-D	7	T1DM $\leq 18$ aa	2025	7,7	5,0%
SHIP-D	7	$< 5$ aa	74	13,3	9,3%
SHIP-D	7	5-9,9 aa	472	9,9	7,2%
SHIP-D	7	10-1,9 aa	877	5,8	3,8%
SHIP-D	7	15-18 aa	602	7,8	4,7%

Il dott. Fadini ha sottolineato come anche l'incidenza di ipoglicemia notturna rappresenti un problema. Studi basati sull'utilizzo del monitoraggio continuo del glucosio<sup>10</sup> hanno documentato come nel diabete tipo 1 si verificano 20-40 episodi di ipoglicemia notturna nell'arco di 48 ore e il tempo speso con valori sotto 3 mmol/mol oscilla tra 33 e 240 minuti.

## I fattori di rischio per l'ipoglicemia

I fattori di rischio per l'ipoglicemia sono molti, quali ad esempio i bassi livelli di HbA<sub>1c</sub>, il diabete di lunga durata, la scarsa educazione terapeutica, la presenza di neuropatia autonoma, l'*hypoglycaemia unawareness* e la terapia con beta-bloccanti non selettivi, ma sicuramente il fattore che pesa di più sul rischio di ipoglicemia è la terapia ipoglicemizante. In particolare:

- la terapia insulinica multiiniettiva;
- l'utilizzo di secretagoghi di vecchia generazione.

In uno studio su 126 casi di ricovero per ipoglicemia nel paziente con DM2 pubblicato nel 2008, è risultato che solo nel 50% dei casi i pazienti erano in trattamento con insulina; nell'altro 50% dei casi i pazienti erano trattati con ipoglicemizanti orali e tra questi il 68% assumeva sulfaniluree di vecchia generazione<sup>11</sup>. Nello stesso studio si evidenziava come la percentuale di soggetti in coma ipoglicemico fosse significativamente più alta nel gruppo trattato con agenti orali rispetto a quelli trattati con insulina e come per questo gruppo fosse an-

che più lunga la durata dell'episodio ipoglicemico e la durata della degenza.

Alla base di questi dati c'è, evidentemente, un problema di appropriatezza del trattamento. Gli Annali AMD<sup>12</sup> mostrano come oltre un terzo dei pazienti con diabete tipo 2 con età sopra i 75 anni e con GFR  $< 60$  ml/min sia trattato con sulfaniluree e come, tra i soggetti con età sopra i 75 anni trattati con sulfaniluree, quasi il 50% assumeva sulfaniluree di vecchia generazione (glibenclamide). Anche uno studio recente di Marchesini<sup>13</sup> ha dato rilevanza al problema. Dall'analisi dei dati di accesso al pronto soccorso per ipoglicemia, il 36% dei casi era trattato con iporali, di questi l'80% era trattato con sulfaniluree e, di questi, il 61% assumeva glibenclamide.

## Impatto clinico

L'ipoglicemia ha un notevole impatto clinico. Innanzitutto l'ipoglicemia si associa a un eccesso di rischio di mortalità. In uno studio sulla mortalità a 2 anni dal ricovero per ipoglicemia iatrogena, il tasso di mortalità totale è risultato del 42,3%<sup>11</sup>. In questo studio uno dei principali correlati della mortalità è risultata la demenza, che si associa a un rischio di oltre 4 volte maggiore di decesso. D'altra parte, tra ipoglicemia e demenza è stata documentata l'esistenza di un'associazione bidirezionale<sup>14</sup>.

L'ipoglicemia può avere ripercussioni negative anche su altre funzioni neurologiche. La storia di ipoglicemia attenua infatti la capacità di risposta controregolatoria agli episodi successivi (*unawareness*)<sup>15</sup>.

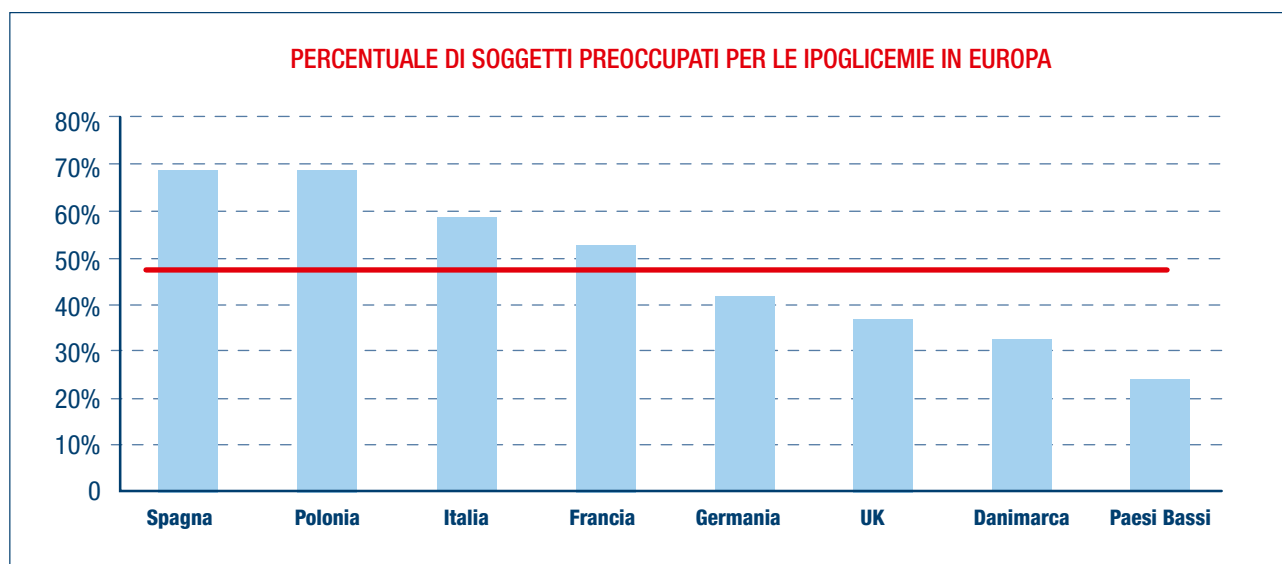
Anche le ipoglicemie notturne, spesso asintomatiche, hanno un loro peso in termini di impatto clinico, in quanto è dimostrata la loro associazione ad aritmogenicità, disfunzione endoteliale, discoagulopatia<sup>16</sup>.

Non si può trascurare, infine, il concetto della risposta iperglicemica compensatoria che segue ogni episodio di ipoglicemia che aumenta lo stress ossidativo<sup>17</sup>.

## Impatto sociale

Le persone in trattamento per il diabete, specie se con insulina, tendono a essere più preoccupate per le ipoglicemie che per le complicanze a lungo termine della malattia. Tale preoccupazione è spesso responsabile di scarsa adesione alle terapie o di comportamenti errati di compensazione, determinando di fatto un peggior controllo metabolico. Lo studio HYPOS-1<sup>18</sup> ha descritto come sia nel diabete tipo 1 sia nel diabete tipo 2 circa 1 paziente su 9 salti l'assunzione della dose di farmaco successiva all'episodio di ipoglicemia e come il 52% dei soggetti con diabete tipo 1 e il 27% di quelli tipo 2 riducano autonomamente la dose di farmaco. Comportamenti compensatori errati sono molto frequenti fra gli adolescenti e i giovani adulti, ma anche fra i genitori di bambini affetti da diabete, rendendo particolarmente difficile il raggiungimento dei target terapeutici stabiliti nelle fasce di età più giovani<sup>19</sup>.

Il verificarsi di episodi di ipoglicemia ha un impatto negativo su molti aspetti della vita quotidiana, quali l'attività lavorativa, la vita sociale, la guida, la pratica sportiva, le at-



**Figura 1.**

Impatto sociale delle ipoglicemie. DAWN2. L'Italia è uno dei Paesi europei in cui è più alta la proporzione di persone con diabete che vive con la paura delle ipoglicemie.

tività del tempo libero e il sonno. Lo studio HYSBERG<sup>2</sup> ha mostrato come i soggetti con diabete che assistono altre persone hanno una maggiore frequenza di ipoglicemia rispetto a quelli che non assistono nessuno (95% vs. 60%); questo dato sottolinea come l'ipoglicemia sia un problema che grava non solo sui pazienti, ma anche sulle persone assistite dai pazienti. Per quanto riguarda invece la guida, solo il 20% dei pazienti con esperienza di ipoglicemia severa ha dichiarato di guidare l'automobile, contro il 55% dei soggetti senza episodi. Anche la frequenza percepita di episodi sintomatici ha un impatto sulla guida. Hanno infatti dichiarato di guidare l'automobile circa il 60% dei soggetti senza ipoglicemie lievi, il 50% dei soggetti con 1-3 episodi e il 35% dei soggetti con più di 3 episodi registrati nel corso delle ultime 4 settimane.

I pazienti tendono in generale a riportare una qualità di vita tanto più bassa, quanto più severi sono i sintomi di ipoglicemia riferiti. Lo studio HYPOS-1 ha fatto emergere come la percezione dello stato di salute generale, il benessere psicologico, il peso percepito del diabete e la paura dell'ipoglicemia, valutati attraverso questionari validati, sia peggiori nelle persone con storia di ipoglicemia. In particolare lo studio sottolinea come non solo le ipoglicemie severe ma anche quelle lievi, se frequenti, abbiano un forte impatto negativo sulla qualità di vita<sup>3,20</sup>.

Lo studio DAWN2, in aggiunta, ha dimostrato che l'Italia è uno dei paesi europei in cui è più alta la percentuale di pazienti che dichiara di essere preoccupato dell'ipoglicemia (59%) (Fig. 1). Nel nostro Paese, inoltre, la paura dell'ipoglicemia è particolarmente frequente anche tra i familiari delle persone con diabete: il 64% è spaventato dalla possibilità che la loro persona amata possa avere un episodio di ipoglicemia<sup>21,22</sup>.

## Impatto economico

Il dott. Fadini ha sottolineato come i farmaci endocrini siano al secondo posto (dopo gli agenti ematologici) nella classifica dei farmaci con più alto tasso di accessi al pronto soccorso e di ospedalizzazioni per eventi avversi correlati ai farmaci; in questo ambito, il 94,7% di tutte le emergenze è rappresentato dai ricoveri per ipoglicemia<sup>23</sup>. Il dott. Nicolucci, sulla base dei dati della regione Puglia<sup>9</sup>, ha evidenziato una riduzione dell'incidenza complessiva di ricoveri per ipoglicemia severa pari al 42% nel periodo 2003-2011, ma nello stesso tempo i costi complessivi sono aumentati del 32%. I dati della Regione Puglia indicano un costo medio per paziente di € 2,326 quando l'episodio di ipoglicemia è riportato sulla SDO come diagnosi principale e un costo di € 3,489 quando l'episodio è riportato come

diagnosi secondaria; traslando i dati della Puglia all'intera nazione risulterebbero circa 19.000 ricoveri per ipoglicemia ai quali corrisponderebbe una spesa per il SSN italiano di circa 57 milioni di euro ogni anno. Per quanto riguarda i costi indiretti, ad oggi non sono disponibili dati italiani. Tuttavia, per avere un'idea dell'entità del problema si può far riferimento a uno studio condotto in 4 Paesi (USA, Germania, Francia, Gran Bretagna)<sup>24</sup>. Fra coloro che hanno segnalato un episodio di ipoglicemia minore durante le ore lavorative, il 18,3% ha riferito un'assenza dal lavoro per una media di 9,9 ore. Fra coloro che hanno avuto un episodio al di fuori dell'orario di lavoro, il 22,7% è arrivato tardi o non si è recato al lavoro. La perdita di produttività è stata massima per gli episodi notturni, con una media di 14,7 ore di lavoro perse. I costi indiretti erano compresi fra 26 e 55 dollari per episodio, cui si aggiungono i costi *out of pocket* per il paziente; questi, moltiplicati per il numero di pazienti e per il numero di episodi/paziente, si traducono in un costo medio per paziente/anno di 2294 \$ (range 1939-2986).

## Prospettive nel trattamento del diabete

La strategia chiave per ridurre l'impatto clinico, sociale ed economico delle ipogli-



cemie è migliorare la sicurezza dei trattamenti ipoglicemizzanti. Il dott. Fadini ha sottolineato le principali evidenze scientifiche che possono aiutare nella scelta del trattamento. Uno studio di Zinman<sup>25</sup> ha, ad esempio, mostrato come le diverse classi di farmaci ipoglicemizzanti non abbiano tutte la stessa probabilità di determinare il raggiungimento di un target composito clinicamente rilevante come “HbA<sub>1c</sub> sotto 7% + no aumento di peso + no ipoglicemia” (più frequente nei trattati farmaci incretinici che con insulina, secretagoghi o tiazolidinioni). Altri studi invece sono stati utili per sottolineare come le diverse insuline basali non siano del tutto equivalenti in termini di rischio di ipoglicemia (soprattutto notturna, meno frequente con detemir che con glargine)<sup>26</sup> o in termini di variabilità intra-individuale della concentrazione<sup>27</sup>.

Anche il dott. Mannucci, nell'ultima parte del simposio, è concorde nel ritenere che i progressi della terapia del diabete si muovano su due strade parallele:

- lo sviluppo tecnologico;
- l'evoluzione formulativa delle insuline.

Lo sviluppo tecnologico è legato essenzialmente all'utilizzo e alla diffusione di strumenti sempre più avanzati, dai microinfusori, ai sensori per il monitoraggio continuo, fino ad arrivare alla combinazione dei due strumenti (sistemi ad ansa chiusa o pan-

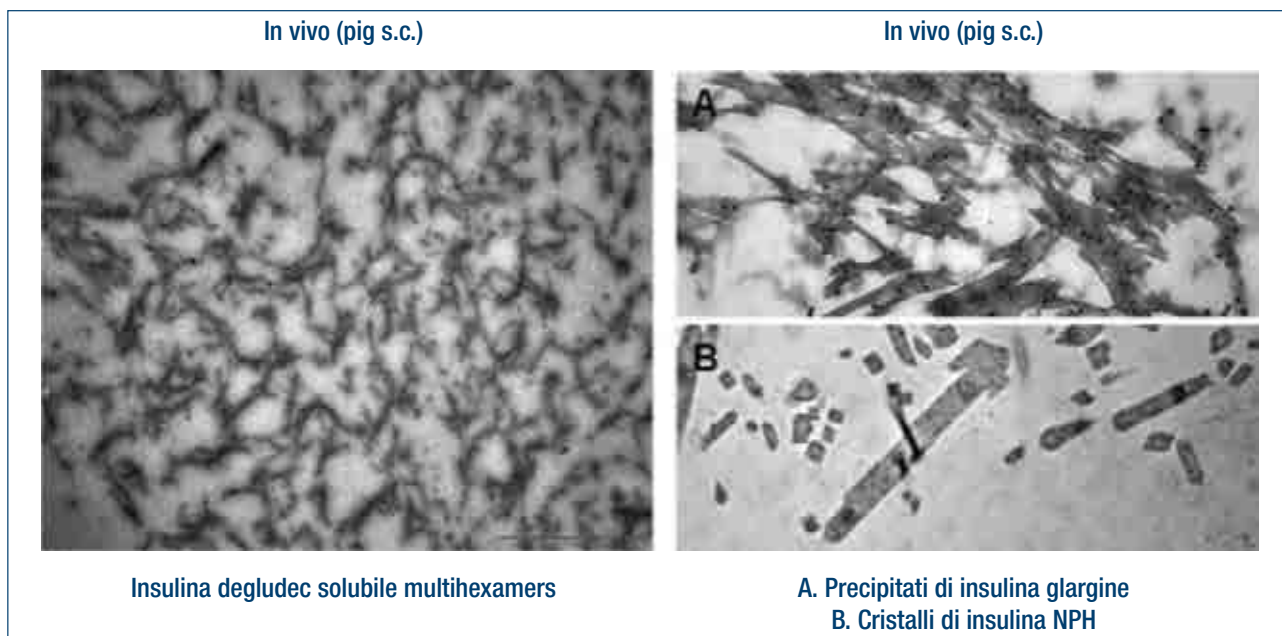
creas artificiale). Il sistema ad ansa chiusa rappresenta la principale sfida tecnologica di questi anni, ma purtroppo permangono due problemi principali:

- I sensori attuali sono in grado di rilevare solo i livelli di glucosio interstiziale periferico e non il glucosio portale venoso, con rischio di inaffidabilità delle misurazioni;
- la secrezione insulinica della beta-cellula sana è regolata non solo dal glucosio, ma da almeno altri 30 fattori. Gli algoritmi oggi sviluppati non riescono a tenere conto di tale complessità fisiologica. Un recente trial ha dimostrato che un sistema ad ansa chiusa può ridurre il rischio di ipoglicemia notturna rispetto ai tradizionali microinfusori, ma non può avere la stessa efficacia durante il giorno perché l'algoritmo non riesce a essere sufficientemente flessibile nell'adattare le dosi di insulina alla dieta e allo stile di vita dei pazienti<sup>28</sup>.

Per quanto riguarda l'insulina, il paradigma della terapia del diabete è uno schema basal-bolus che riesca a riprodurre il profilo glicemico più fisiologico possibile. Con l'introduzione degli analoghi rapidi aspart, lispro e glulisina, che hanno quasi radicalmente sostituito l'insulina regolare umana nella pratica clinica, il controllo metabolico è migliorato con una concomitante ri-

duzione delle ipoglicemie soprattutto diurne<sup>29</sup>. Sul fronte delle insuline prandiali da utilizzare nell'ambito di una terapia basal-bolus, secondo il dott. Mannucci, sono stati raggiunti risultati ottimali (eventuali insuline ad azione ancora più rapida potrebbero essere utili solo per la terapia con microinfusore).

Per le insuline basali, invece, esiste ancora un margine di miglioramento, nonostante il cambiamento epocale avvenuto circa 10 anni fa con l'introduzione degli analoghi lenti che hanno rimpiazzato quasi totalmente nella pratica clinica l'insulina NPH. L'azione prolungata di NPH è dovuta alla presenza di molecole di protamina che favoriscono la formazione di cristalloidi che si dissolvono sottocute e rilasciano lentamente il farmaco. L'insulina glargine, esattamente come NPH, forma un deposito di cristalloidi nel sottocute e ciò ne determina il suo lento assorbimento. NPH e glargine differiscono per le caratteristiche tecniche della formulazione; rispetto a NPH, glargine ha rappresentato una rivoluzione perché è una insulina perfettamente solubile nella fiala. La prima tende a sedimentare nella fiala e non assicura la riproducibilità del dosaggio quanto glargine. La superiorità degli analoghi lenti nel ridurre il rischio di ipoglicemie rispetto a NPH è stata di-



**Figura 2.**

Insulina degludec. Immagine dei cristalloidi sottocutanei di degludec e confronto con glargine e NPH.

mostrata anche in due meta-analisi dello stesso dott. Mannucci<sup>30,31</sup>: nel diabete tipo 1 il rischio di avere almeno un episodio di ipoglicemia notturna era più basso del 27% con gli analoghi rispetto a NPH, mentre il rischio di avere almeno un episodio di ipoglicemia severa era più basso del 31%; nel diabete tipo 2, gli analoghi erano associati a una probabilità ridotta di ipoglicemia notturna e sintomatica rispettivamente del 54% e del 31% rispetto a NPH. In questo ambito, dal punto di vista formulativo, un'ulteriore evoluzione è rappresentata dall'insulina degludec<sup>32</sup>, una insulina perfettamente solubile nella fiala che, una volta iniettata per via sottocutanea, forma dei multiesameri solubili a rilascio ancora più lento e regolare di glargine e detemir (Fig. 2). L'insulina degludec garantisce una emivita circa doppia rispetto a glargine, di 24 ore. Lo steady state di concentrazione nelle 24 ore viene raggiunto dopo 4 giorni di somministrazione<sup>33</sup>. Con glargine sono invece sufficienti 3 giorni, ma le oscillazioni di concentrazione sono più marcate nell'arco della giornata rispetto a degludec<sup>34</sup>. Minori oscillazioni di concentrazione corrispondono, a parità di controllo metabolico, a minori ipoglicemie. Proprio in virtù di queste caratteristiche, degludec determina a parità di miglioramento del controllo metabolico un rischio più basso di ipoglicemie rispetto agli analoghi lenti dell'insulina, come ormai dimostrato da diverse sperimentazioni cliniche controllate condotte sia sul diabete tipo 1 sia tipo 2<sup>35-38</sup>.

Complessivamente, in una recente meta-analisi pubblicata dal dott. Mannucci, che includeva 5 studi su soggetti con diabete tipo 1 e 2, l'uso di degludec è risultato associato a un rischio di ipoglicemie sintomatiche del 5% più basso rispetto a glargine, mentre il rischio di episodi notturni era più basso del 30%<sup>39</sup>.

In conclusione, il progresso della cura del diabete nei prossimi anni dipenderà fortemente dalla capacità di ridurre l'impatto clinico, sociale ed economico delle ipoglicemie, sia nel diabete tipo 1 sia nel diabete tipo 2. Lo sviluppo delle tecnologie e, in tempi più rapidi, l'immissione in commercio di nuove insuline basali rappresentano le prospettive terapeutiche più concrete per affrontare questo problema.

## Bibliografia

- Giorda CB, Ozzello A, Gentile S, et al., on behalf of the HYPOS-1 Study Group. *Incidence and correlates of hypoglycemia in type 2 diabetes. The Hypos-1 Study.* J Diabetes Metab 2014;5:3
- Nicolucci A, Pintaudi B, Rossi M, et al. *The social impact of severe hypoglycemia in elderly patients with type 2 diabetes.* 22<sup>nd</sup> World Diabetes Congress IDF, 2-6 December, Melbourne, Australia 2012, p. P-1886.
- Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group. *Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes.* N Engl J Med 2008;358:2545-9.
- ADVANCE Collaborative Group. *Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes.* N Engl J Med 2008;358:2560-72.
- Duckworth W, Abraira C, Moritz T, et al.; VADT Investigators. *Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes.* N Engl J Med 2009;360:129-39.
- Aglialoro A, Antenucci D, Armentano V, et al. *Incidenza di ipoglicemie severe e sintomatiche nel diabete di tipo 1: lo studio HYPOS-1.* In: Atti XIX Congresso Nazionale Associazione Medici Diabetologi, Roma 29 maggio-1 giugno 2013.
- Cherubini V, Pintaudi B, Rossi MC, et al; SHIP-D Study Group. *Severe hypoglycemia and ketoacidosis over one year in Italian pediatric population with type 1 diabetes mellitus: a multicenter retrospective observational study.* Nutr Metab Cardiovasc Dis 2014;24:538-46.
- DCCT Research Group. *The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus.* N Engl J Med. 1993;329:977-86.
- De Berardis G, Robusto F, D'Ettore A, et al. *Incidenza dei ricoveri per ipoglicemia e costi associati nelle persone con diabete mellito.* Informazione sui Farmaci 2014;1:8-13.
- Wentholt IM, Maran A, Masurel N, et al. *Nocturnal hypoglycaemia in Type 1 diabetic patients, assessed with continuous glucose monitoring: frequency, duration and associations.* Diabet Med 2007;24:527-32.
- 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.
- Boemi M, Candido R, Felace G, et al. *Le Monografie degli Annali AMD 2011: Anziani con diabete.* Edizioni Kino Torino 2012.
- Marchesini G, Veronese G, Forlani G, et al., SIMEU Study Group. *Retrospective analysis of the burden of drug-induced hypoglycaemia in diabetes (SIMEU Study).* Diabetologia 2013;56(Suppl. 1):S84,188.
- Yaffe K, Falvey CM, Hamilton N, et al.; Health ABC Study. *Association between hypoglycemia and dementia in a biracial cohort of older adults with diabetes mellitus.* JAMA Intern Med 2013;173:1300-6.
- Dagogo-Jack SE, Craft S, Cryer PE. *Hypoglycemia-associated autonomic failure in insulin-dependent diabetes mellitus. Recent antecedent hypoglycemia reduces autonomic responses to, symptoms of, and defense against subsequent hypoglycemia.* J Clin Invest 1993;91:819-28.
- Chow E, Bernjak A, Williams S, et al. *Risk of cardiac arrhythmias during hypoglycemia in patients with type 2 diabetes and cardiovascular risk.* Diabetes 2014;63:1738-47.
- Albiero M, Poncina N, Tjwa M, et al. *Diabetes causes bone marrow autonomic neuropathy and impairs stem cell mobilization via dysregulated p66Shc and Sirt1.* Diabetes 2014;63:1353-65.
- Gentile S, Chiambretti A, Cucinotta D, et al., on behalf of the HYPOS-1 Study Group. *Behavioral changes and psychological impact of symptomatic hypoglycemia: HYPOS-1 study.* 22<sup>nd</sup> World Diabetes Congress IDF, 2-6 December, Melbourne, Australia 2013, p. PD-0959.
- Barnett AH, Craddock S, Fisher M, et al. *Key considerations around the risks and consequences of hypoglycaemia in people with type 2 diabetes.* Int J Clin Pract 2010;64:1121-9.
- Rossi MC, Gentile S, Iannarelli R, et al. *Incidenza di ipoglicemie severe e sintomatiche nel diabete di tipo 2: lo studio HYPOS-1.* In: Atti XIX Congresso Nazionale Associazione Medici Diabetologi, Roma 29 maggio-1 giugno 2013.
- Nicolucci A, Kovacs Burns K, et al.; DAWN2 Study Group. *Diabetes Attitudes, Wishes and Needs second study (DAWN2™): cross-national benchmarking of diabetes-related psychosocial outcomes for people with diabetes.* Diabet Med 2013;30:767-77.
- Kovacs Burns K, Nicolucci A, Holt RI, et al.; DAWN2 Study Group. *Diabetes Attitudes, Wishes and Needs second study (DAWN2™): cross-national benchmarking indicators for family members living with people with diabetes.* Diabet Med 2013;30:778-88.
- 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.

- <sup>24</sup> Brod M, Christensen T, Thomsen TL, et al. *The impact of non-severe hypoglycemic events on work productivity and diabetes management.* Value Health 2011;14:665-71.
- <sup>25</sup> 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.
- <sup>26</sup> 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.
- <sup>27</sup> Heise T, Nosek L, Rønn BB, et al. *Lower within-subject variability of insulin detemir in comparison to NPH insulin and insulin glargine in people with type 1 diabetes.* Diabetes 2004;53:1614-20.
- <sup>28</sup> Capel I, Rigla M, García-Sáez G, Rodríguez-Herrero A, et al. *Artificial pancreas using a personalized rule-based controller achieves overnight normoglycemia in patients with type 1 diabetes.* Diabetes Technol Ther 2014;16:172-9.
- <sup>29</sup> Mannucci E, Monami M, Marchionni N. *Short-acting insulin analogues vs. regular human insulin in type 2 diabetes: a meta-analysis.* Diabetes Obes Metab 2009;11:53-9.
- <sup>30</sup> Monami M, Marchionni N, Mannucci E. *Long-acting insulin analogues vs. NPH human insulin in type 1 diabetes. A meta-analysis.* Diabetes Obes Metab 2009;11:372-8.
- <sup>31</sup> Monami M, Marchionni N, Mannucci E. *Long-acting insulin analogues versus NPH human insulin in type 2 diabetes: a meta-analysis.* Diabetes Res Clin Pract 2008;81:184-9.
- <sup>32</sup> Seested T, Havelund S, Jonassen IB, et al. *Ultrastructural visualisation of insulin degludec multi-hexamers in the subcutaneous depot in vivo supports a unique mechanism of protraction.* Diabetes 2012;61(Suppl. 1):A250:980-P.
- <sup>33</sup> Heise T, Nosek L, Coester H, et al. *Steady state is reached within two or three days of once-daily administration of ultra-long-acting insulin degludec.* Diabetes 2012;61(Suppl. 1):A259:1013-P.
- <sup>34</sup> 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.
- <sup>35</sup> Birkeland KI, Home PD, Wendisch U, et al. *Insulin degludec in type 1 diabetes: a randomized controlled trial of a new-generation ultra-long-acting insulin compared with insulin glargine.* Diabetes Care 2011;34:661-5.
- <sup>36</sup> Heller S, Buse J, Fisher M, Garg S, et al.; BEGIN Basal-Bolus Type 1 Trial Investigators. *Insulin degludec, an ultra-longacting basal insulin, versus insulin glargine in basal-bolus treatment with mealtime insulin aspart in type 1 diabetes (BEGIN Basal-Bolus Type 1): a phase 3, randomised, open-label, treat-to-target non-inferiority trial.* Lancet 2012;379:1489.
- <sup>37</sup> Garber AJ, King AB, Del Prato S, et al; NN1250-3582 (BEGIN BB T2D) Trial Investigators. *Insulin degludec, an ultra-longacting basal insulin, versus insulin glargine in basal-bolus treatment with mealtime insulin aspart in type 2 diabetes (BEGIN Basal-Bolus Type 2): a phase 3, randomised, open-label, treat-to-target non-inferiority trial.* Lancet 2012;379:1498-507.
- <sup>38</sup> Zinman B, Philis-Tsimikas A, Cariou B, et al; NN1250-3579 (BEGIN Once Long) Trial Investigators. *Insulin degludec versus insulin glargine in insulin-naive patients with type 2 diabetes: a 1-year, randomized, treat-to-target trial (BEGIN Once Long).* Diabetes Care 2012;35:2464-71.
- <sup>39</sup> Monami M, Mannucci E. *Efficacy and safety of degludec insulin: a meta-analysis of randomised trials.* Curr Med Res Opin 2013;29:1-4.

La pubblicazione di questo articolo è stata realizzata con la collaborazione di Airon Communication e supportata da un contributo non condizionante di Novo Nordisk

## Paolo Di Bartolo

Direttore UO di Diabetologia  
Provincia di Ravenna,  
AUSL della Romagna

### CORRISPONDENZA

PAOLO DI BARTOLO  
p.dibartolo@ausl.ra.it

## Riassunto

Canagliflozin è un inibitore del co-trasportatore sodio-glucosio di tipo 2 (SGLT2) per il trattamento del diabete mellito tipo 2. Somministrato per via orale, agisce riducendo a livello renale il riassorbimento del glucosio, determinandone così la sua eliminazione con le urine: il risultato è la riduzione dei livelli di glucosio plasmatico. Canagliflozin ha dimostrato di migliorare il controllo glicemico in numerosi studi randomizzati verso placebo o verso controllo attivo sia in monoterapia sia in associazione a metformina e/o ad altri ipoglicemizzanti, compresa l'insulina. Oltre alla riduzione dei parametri glicemici, ha dimostrato la sua efficacia anche nel ridurre il peso corporeo. Canagliflozin ha un basso rischio di determinare ipoglicemia e ha dimostrato un buon profilo di tollerabilità. Gli eventi avversi più frequenti emersi negli studi clinici sono: infezioni micotiche genitali in particolare nelle femmine, infezioni del tratto urinario e aumento della minzione. Per lo specifico meccanismo d'azione a livello renale, la risposta alla terapia con canagliflozin si riduce con la progressione dell'insufficienza renale. Ha un modesto effetto sui lipidi sierici: aumento delle LDL e riduzione dei trigliceridi, aumento delle HDL. La maggior parte dei pazienti possono beneficiare di una modesta riduzione della pressione arteriosa. Attualmente è in corso uno studio per valutare la sicurezza cardiovascolare di canagliflozin (*Canagliflozin Cardiovascular Assessment Study*, CANVAS) i cui dati preliminari indicano un'assenza di rischio cardiovascolare. In sintesi, canagliflozin grazie al suo meccanismo d'azione unico,

# Canagliflozin: una nuova opportunità terapeutica nel diabete tipo 2

indipendente dall'azione e dalla secrezione di insulina, è un'utile opzione terapeutica per la gestione del diabete mellito tipo 2, in particolare quando somministrato come terapia aggiuntiva ad altri ipoglicemizzanti.

## Introduzione

Il diabete mellito tipo 2 (DMT2) è causato dalla perdita della regolazione endogena del glucosio, che porta a iperglicemia a digiuno alla quale si sovrappone un'iperglicemia post-prandiale.

Gli interventi finalizzati al ripristino delle concentrazioni del glucosio prossime a quelli fisiologiche possono determinare ipoglicemie che si aggiungono alle già presenti fluttuazioni della glicemia<sup>1</sup>.

Il diabete è associato a elevata morbilità e mortalità, compresa l'insufficienza renale, riduzione della vista e cecità, malattie cardiovascolari e amputazioni degli arti inferiori. Dal momento che il rischio delle complicanze macro- e microvascolari è correlato allo scarso controllo glicemico, valutato mediante i valori di emoglobina glicata (HbA<sub>1c</sub>), le linee guida raccomandano, tranne in selezionati casi, valori target inferiori a 7,0% di HbA<sub>1c</sub>, ottenuti associando all'intervento sullo stile di vita una terapia farmacologica. In particolare, laddove un solo farmaco non determina il raggiungimento degli obiettivi prefissati si passa all'associazione di più farmaci ipoglicemizzanti<sup>2</sup>.

A oggi, sono disponibili diversi farmaci ipoglicemizzanti e di questi la quasi totalità agisce con un meccanismo che stimola la produzione di insulina o ne migliora la sensibilità a livello di tessuti periferici<sup>2</sup>. Canagliflozin (Invokana<sup>™</sup>) è un inibitore del

co-trasportatore di tipo 2 del sodio-glucosio (SGLT2) presente a livello del primo tratto del tubulo contorto prossimale e agisce mediante un meccanismo d'azione indipendente dall'insulina. Canagliflozin, già commercializzato negli USA da oltre un anno, è stato recentemente approvato in Europa ed è in corso l'approvazione nel nostro Paese<sup>3</sup>.

Tale articolo vuole rivedere le caratteristiche farmacologiche, di efficacia e di tollerabilità di canagliflozin nella gestione del paziente con DMT2.

## Proprietà farmacodinamiche

Canagliflozin inibendo selettivamente gli SGLT2, proteine presenti nel tubulo prossimale renale e responsabili del riassorbimento del 90% del glucosio filtrato nel rene, determina una riduzione del riassorbimento del glucosio e l'abbassamento della soglia renale<sup>4</sup>. Canagliflozin induce l'escrezione renale di glucosio con conseguente riduzione dei livelli plasmatici di glucosio. L'eliminazione di glucosio attraverso le urine determina la perdita di calorie che si associa alla riduzione del peso corporeo e a un effetto diuretico osmotico che si accompagna a una modesta riduzione della pressione sanguigna<sup>3</sup>.

Canagliflozin ha dimostrato in vitro una selettività per gli SGLT2 ~160 volte superiore a quella per gli SGLT1, che sono responsabili dell'assorbimento del glucosio nel tratto intestinale, e del 10% del glucosio filtrato nel rene<sup>6</sup>. Studi clinici di fase II hanno evidenziato un effetto di canagliflozin alle dosi

superiori a 200 mg nel ridurre la glicemia postprandiale. Questo effetto può essere correlato ad un'azione locale transitoria sugli SGLT1 a livello del lume intestinale precedente all'assorbimento sistemico di canagliflozin<sup>6</sup>.

Dopo somministrazione giornaliera singola o multipla di canagliflozin in pazienti con DMT2, si assiste a una riduzione dose-dipendente della soglia renale del glucosio (RTg) presente già alla prima somministrazione e mantenuta con una singola somministrazione giornaliera. Con la dose di 300 mg la RTg, partendo da un valore di circa ~240 mg/dL, si riduce a ~70-90 mg/dL, rimanendo comunque a livelli superiori rispetto a quelli in cui compaiono i sintomi di ipoglicemia. Pertanto non è atteso un aumentato rischio di ipoglicemia a seguito dell'assunzione di canagliflozin. La riduzione della RTg si associa a un aumento dose-dipendente dell'escrezione urinaria di glucosio e a una riduzione dei valori medi di glucosio nelle 24 ore rispetto a placebo<sup>7</sup>.

Diversi studi clinici con canagliflozin, in monoterapia o in terapia add-on in pazienti con DMT2, hanno dimostrato anche un miglioramento della funzionalità  $\beta$ -cellulare, mediante parametri come la velocità di secrezione insulinica in risposta a un pasto misto, la valutazione del modello di omeostasi per la funzione  $\beta$ -cellulare, la quota di proinsulina e insulina presente. Tale risultato è probabilmente dovuto a una riduzione della glucostossicità, fattore importante per la progressione della malattia diabetica<sup>3</sup>.

## Proprietà farmacocinetiche

La biodisponibilità media assoluta di canagliflozin somministrato per via orale è ~65% e la farmacocinetica non è influenzata dall'assunzione di un pasto grasso. Sebbene possa essere assunto indipendentemente dai pasti, la sua assunzione prima del primo pasto del mattino permette un effetto sui picchi glicemici plasmatici postprandiali, grazie alla sua azione locale a livello intestinale<sup>4,5</sup>.

Il picco medio delle concentrazioni plasmatiche di canagliflozin (Cmax), somministrato alle dosi raccomandate, è rag-

giunto dopo 1-2 ore e il suo valore, così come l'area sotto la curva concentrazione plasmatica-tempo (AUC), aumenta in modo dose-correlato<sup>4,5</sup>.

Dopo 7 giorni di trattamento giornaliero con 100 mg o 300 mg di canagliflozin in pazienti con DMT2, si raggiungono valori di emivita di eliminazione media ( $T_{1/2}$ ) rispettivamente di 13,7 e 14,9 h. Lo steady state è raggiunto dopo 4-5 giorni di trattamento. Canagliflozin è sottoposto a esteso metabolismo soprattutto attraverso glucuronidazione a opera della glucuronosiltransferasi (UGT) 2B4 e 1A9 a metaboliti O-glucuronidi inattivi M5 ed M7 rispettivamente. Dopo singola somministrazione orale di [<sup>14</sup>C]Canagliflozin in soggetti sani, il 41,5 e il 10,2% è eliminato nelle feci rispettivamente, come canagliflozin e metaboliti, e il ~33% è eliminato con le urine soprattutto come metaboliti O-glucuronidi. Meno dell'1% della dose è eliminata come farmaco non metabolizzato attraverso le urine<sup>4,5</sup>.

La farmacocinetica di canagliflozin non è influenzata in modo clinicamente significativo da età, peso corporeo, razza o genere<sup>4,5</sup>.

## Popolazioni speciali

Nei pazienti con insufficienza renale di grado lieve (eGFR 60 < 90 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>), moderato (eGFR 30 < 60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>) o grave (eGFR 15 < 30 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>) e trattati con canagliflozin, la Cmax non è alterata in modo clinicamente significativo in confronto ai soggetti con normale funzionalità renale. I valori di AUC sono aumentati del 15, 29 e 53% rispettivamente nei soggetti con insufficienza renale di grado lieve, moderato o grave rispetto ai soggetti sani<sup>4,5</sup>. La risposta farmacodinamica a canagliflozin decresce con l'aumentare del grado di insufficienza renale e una percentuale maggiore di eventi avversi correlati con la riduzione di volume plasmatico è emersa nei pazienti con eGFR < 60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>, soprattutto alla dose di 300 mg. In generale, per i pazienti con valori di eGFR compresi tra 45 e 60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>, la dose di canagliflozin dovrebbe essere limitata al 100 mg/die e canagliflozin non è raccomandato per l'uso nei pazienti con eGFR persistentemente < 45 mL/min/1,73 m<sup>2,3</sup>.

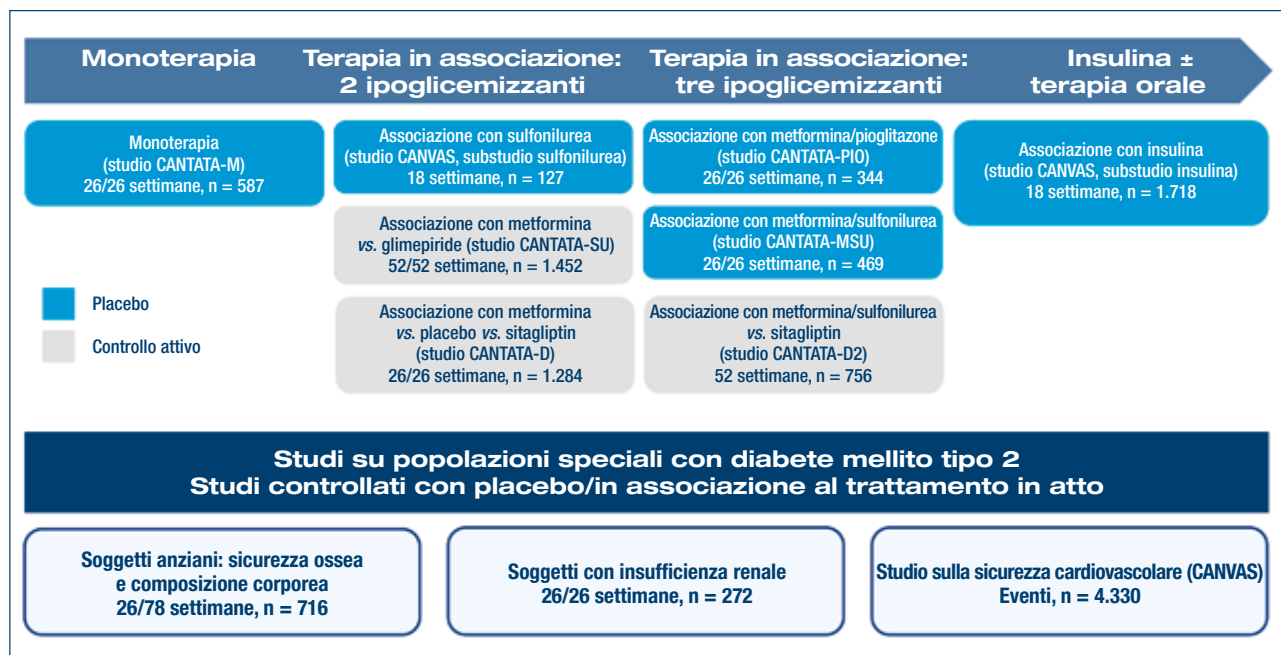
## Efficacia clinica

Diversi studi clinici hanno valutato l'efficacia di canagliflozin nei pazienti con DMT2, compreso il suo impiego in monoterapia, in terapia aggiuntiva alla sola metformina, a metformina più altri ipoglicemizzanti, e all'insulina (Fig. 1).

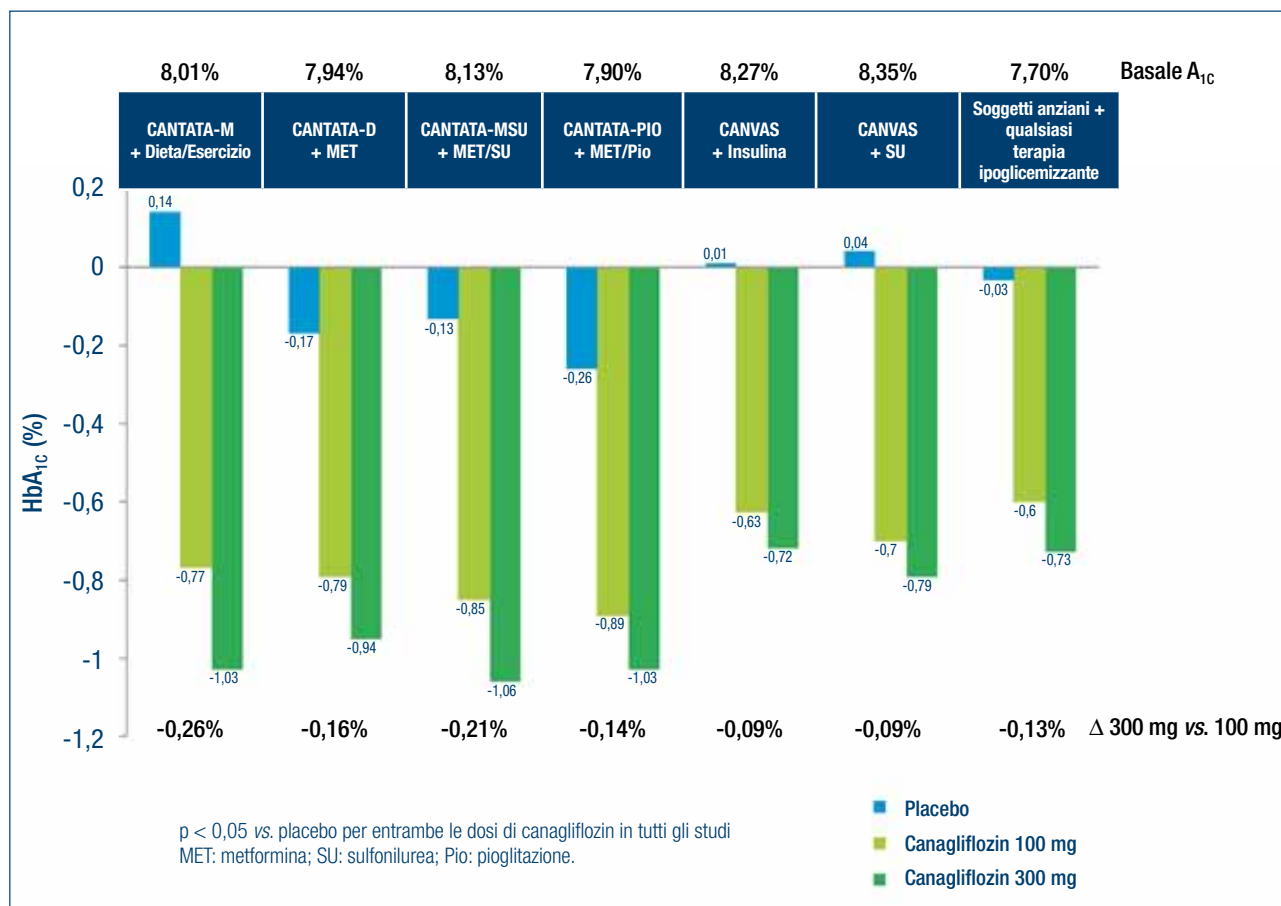
### Monoterapia

È stata dimostrata l'efficacia di canagliflozin in monoterapia alle dosi di 100 mg e 300 mg, una volta al giorno in pazienti con diabete mellito non sufficientemente controllati con la sola dieta e l'esercizio fisico, in uno studio randomizzato, in doppio cieco, placebo controllato della durata di 26 settimane seguito da un periodo di estensione di altre 26 settimane (CANTATA-M)<sup>8</sup>. Sono stati inclusi 584 soggetti adulti (18-80 anni, età media 55,4 anni) con valori di HbA<sub>1c</sub> al basale  $\geq 7,0\%$  e  $\leq 10,0\%$  (valore medio 8,0%). Dopo 26 settimane è risultata una variazione di HbA<sub>1c</sub> rispetto al basale di -0,77, -1,03% per la dose di 100 mg, 300 mg rispettivamente (entrambi  $p < 0,001$  vs. placebo) e +0,14% per il placebo (Fig. 2). La percentuale di pazienti che hanno raggiunto il valore soglia di HbA<sub>1c</sub> < 7,0% è risultata di 44,5, 62,4 e 20,6 per canagliflozin 100 mg, 300 mg e placebo ( $p < 0,001$  vs. placebo), e i valori di glicemia a digiuno (FPG) sono risultati ridotti rispetto al basale con una differenza verso placebo di -2,0 e -2,4 mmol/L ( $p < 0,001$  vs. placebo) rispettivamente. I livelli di glicemia post-prandiali (PPG) a 2 h dopo il test di tolleranza a un pasto misto si sono ridotti rispetto al basale di 2,4 e 3,3 mmol/L nei due gruppi trattati con canagliflozin e aumentati nel gruppo placebo ( $p < 0,001$  vs. placebo). Anche il peso corporeo è risultato ridotto in entrambi i gruppi trattati con canagliflozin (2,5 e 3,4 kg rispetto al basale). In generale i benefici osservati nei parametri glicemici e nel peso corporeo sono comparsi nelle prime 6 settimane di trattamento.

Lo studio ha compreso anche un substudio in cui sono stati inclusi pazienti con livelli glicemici elevati (HbA<sub>1c</sub> > 10% e  $\leq 12\%$ ). In questa popolazione dopo 26 settimane di trattamento si è osservata una riduzione marcata dell'HbA<sub>1c</sub>: -2,13 e -2,56% nei pazienti trattati con canagliflozin 100 mg e



**Figura 1.**  
Overview degli studi clinici con canagliflozin.



**Figura 2.**  
Variazione dell'HbA<sub>1c</sub> rispetto al basale negli studi di confronto verso placebo (escludendo dallo studio i pazienti con insufficienza renale cronica).

300 mg rispettivamente. Anche negli altri parametri glicemici (FPG e PPG) si è osservata una riduzione marcata.

Nella fase di estensione dello studio con canagliflozin in monoterapia, si è osservata dopo 52 settimane una riduzione dell'HbA<sub>1c</sub> rispetto al basale di 0,81 e 1,11% nei gruppi trattati con la dose di 100 mg e 300 mg rispettivamente, dimostrando che l'effetto ipoglicemizzante si mantiene nel tempo. Inoltre, oltre metà dei soggetti trattati con canagliflozin alla dose di 100 mg e due terzi dei soggetti trattati con la dose di 300 mg, ha raggiunto dopo 52 settimane valori di HbA<sub>1c</sub> < 7,0%. La FPG e la riduzione del peso corporeo raggiunti dopo 52 settimane sono risultati in linea con quanto osservato nelle prime 26 settimane<sup>9</sup>.

### **Terapia aggiuntiva a metformina**

L'efficacia di canagliflozin alle dosi di 100 mg e 300 mg una volta al giorno in pazienti (18-80 anni, età media 55,5 anni) con DMT2 non sufficientemente controllati dalla terapia con metformina alla dose  $\geq 2000$  mg/die, è stata valutata in due studi clinici randomizzati in doppio cieco (CANTATA-D e CANTATA-SU)<sup>10,11</sup>.

Nello studio CANTATA-D sono stati randomizzati i pazienti con valori di HbA<sub>1c</sub>  $\geq 7,0\%$  e  $\leq 10,5\%$  nonostante la terapia con metformina, per assumere, in aggiunta a metformina, canagliflozin 100 mg, canagliflozin 300 mg, sitagliptin 100 mg o placebo una volta al giorno per 26 settimane.

Le variazioni dopo 26 settimane rispetto al basale dell'HbA<sub>1c</sub> sono risultate di -0,79 e -0,94% nei gruppi trattati con canagliflozin 100 mg e 300 mg rispettivamente ( $p < 0,001$  vs. placebo) (Fig. 2), -0,82% nel gruppo trattato con sitagliptin 100 mg e -0,17% nel gruppo placebo. Il 46 e il 58% dei pazienti trattati con canagliflozin 100 mg e 300 mg rispettivamente, il 55% dei pazienti trattati con sitagliptin 100 mg e il 30% dei pazienti trattati con placebo, ha raggiunto dopo 26 settimane la soglia target del 7,0% di HbA<sub>1c</sub> ( $p < 0,001$  vs. placebo). In tutti e tre i gruppi in trattamento si è osservato una riduzione della FPG, mentre solo nei gruppi trattati con canagliflozin e non nel gruppo trattato con sitagliptin si è osservato una riduzione del peso corporeo.

Dopo 26 settimane di trattamento i pazienti

trattati con placebo sono passati a sitagliptin 100 mg e non sono stati inclusi nell'analisi conclusiva prevista dopo 52 settimane, mentre il confronto tra canagliflozin e sitagliptin è stato effettuato dopo 52 settimane solo su quei soggetti che sono stati randomizzati sin dall'inizio dello studio nel rispettivo gruppo<sup>10</sup>.

Dopo 52 settimane sono state osservate variazioni di HbA<sub>1c</sub> di -0,73, -0,88 e -0,73% rispettivamente per canagliflozin 100 mg, 300 mg e sitagliptin 100 mg. È stata dimostrata la non-inferiorità di entrambi i dosaggi di canagliflozin vs. sitagliptin in base a criteri pre-specificati (limite superiore dell'intervallo di confidenza [IC] al 95% della differenza tra gruppi < 0,3%). A un'analisi successiva è stata dimostrata la superiorità di canagliflozin 300 mg vs. sitagliptin 100 mg nel ridurre l'HbA<sub>1c</sub> a 52 settimane (-0,15%; 95% IC -0,27, -0,03). Inoltre, le variazioni dal basale alla settimana 52 del peso corporeo sono risultate significativamente maggiori con canagliflozin 100 e 300 mg rispetto a sitagliptin (-3,8 e -4,2 vs. -1,3%,  $p < 0,001$  per entrambi i confronti).

Lo studio CANTATA-SU è uno studio di non-inferiorità a 52 settimane in cui i pazienti con valori di HbA<sub>1c</sub> compresi tra 7,0% e 9,5%, nonostante la terapia con metformina, sono stati randomizzati ad assumere, oltre alla metformina, canagliflozin 100 mg o 300 mg o glicemipride titolato a 6 o 8 mg (dose massima raccomandata) una volta al giorno<sup>11</sup>. L'analisi primaria ha previsto la non inferiorità di canagliflozin vs. glicemipride nella riduzione di HbA<sub>1c</sub> a 52 settimane in base ai criteri pre-specificati (limite superiore del 95% dell'IC per la differenza tra i gruppi di trattamento < 0,3%) e, in caso di non inferiorità, analisi successiva per dimostrare la superiorità in base a criteri pre-specificati.

I risultati dello studio CANTATA-SU hanno dimostrato che, dopo 52 settimane di trattamento, entrambi i dosaggi di canagliflozin in terapia aggiuntiva a metformina, sono risultati non inferiori a glicemipride nel ridurre l'HbA<sub>1c</sub> e l'analisi statistica successiva ha dimostrato la superiorità della dose di 300 mg rispetto a glicemipride (95% IC -0,22; -0,02 vs. glicemipride). Partendo da valori basali medi di HbA<sub>1c</sub> di 7,8% in tutti e tre i gruppi, le riduzioni rispetto al placebo

sono state di -0,82 e -0,93% per canagliflozin 100 mg e 300 mg rispettivamente, e -0,81% per glicemipride. La percentuale di pazienti che ha raggiunto il livello target di HbA<sub>1c</sub> (< 7,0%) è risultata del 54, 56 e 60% per canagliflozin 100 mg, canagliflozin 300 mg e glicemipride rispettivamente. Le riduzioni della FPG sono risultate superiori per canagliflozin rispetto a glicemipride e nei gruppi trattati con canagliflozin si è evidenziata una riduzione del peso corporeo maggiore rispetto al modesto incremento osservato nel gruppo glicemipride.

### **Terapia aggiuntiva a metformina più altri ipoglicemizzanti orali**

Nello studio CANTATA-MSU, canagliflozin alle dosi di 100 mg e di 300 mg in pazienti con DMT2 (età media 56,8 anni), con insufficiente controllo glicemico (HbA<sub>1c</sub>  $\geq 7,0$  e  $\leq 10,5\%$ ), nonostante il trattamento con metformina ( $\geq 2000$  mg/die) più sulfonilurea (almeno metà della dose massima), ha dimostrato dopo 26 settimane di trattamento una significativa riduzione ( $p < 0,001$ ) dell'HbA<sub>1c</sub>, della FPG e del peso corporeo rispetto al placebo<sup>12</sup>. Le variazioni di HbA<sub>1c</sub> rispetto al placebo dopo 26 settimane sono risultate -0,85 e -1,06% per i due dosaggi di canagliflozin, e di -0,13% nel gruppo trattato con placebo (Fig. 2), e una significativa percentuale di pazienti ha raggiunto dopo 26 settimane la dose soglia di HbA<sub>1c</sub> (< 7,0%): 43,2, 56,6 e 18,0% rispettivamente nei gruppi trattati, oltre a metformina e sulfonilurea, con canagliflozin 100 mg, 300 mg e placebo. L'analisi dei sottogruppi ha dimostrato che le riduzioni maggiori dei livelli di HbA<sub>1c</sub> si sono osservate in quei soggetti con valori di HbA<sub>1c</sub> più elevati al basale. Allo stesso modo la riduzione della FPG e del peso corporeo, osservate nei gruppi trattati con canagliflozin, sono risultate statisticamente significative ( $p < 0,001$ ) rispetto al gruppo placebo (con la sola metformina più sulfonilurea).

Dopo il periodo di estensione, di ulteriori 26 settimane, dello studio CANTATA-MSU, sono stati valutati i diversi parametri glicemici e il peso corporeo, confermando i risultati emersi dopo le prime 26 settimane del periodo principale. Per esempio la variazione dell'HbA<sub>1c</sub> è risultata dopo 52

settimane di -0,74 e -0,96% e +0,01% per canagliflozin 100 mg, 300 mg e placebo rispettivamente. Allo stesso modo il peso corporeo è risultato ridotto in media di 2,0, 3,1 e 1,0 kg nei tre gruppi di trattamento rispettivamente.

Nello studio di non inferiorità CANTATA-D2 di 52 settimane, canagliflozin 300 mg è stato confrontato verso sitagliptin 100 mg in soggetti (età media 56,7 anni) con DMT2 non sufficientemente controllati ( $HbA_{1c} \geq 7,0\%$  e  $\leq 10,5\%$ ) con metformina e sulfonilurea. Le variazioni dell' $HbA_{1c}$  dal basale a 52 settimane sono risultate di -1,03% per canagliflozin e -0,66% per sitagliptin<sup>13</sup> (Fig. 3). È stata dimostrata la non inferiorità di canagliflozin 300 mg vs. sitagliptin 100 mg (limite superiore del 95% dell'IC della differenza tra gruppi inferiore del limite pre-specificato dello 0,3%) e con un'analisi successiva ne è stata dimostrata la superiorità. Inoltre, canagliflozin 300 mg/die è stato associato a un significativo ( $p < 0,001$ ) miglioramento del FPG (Fig. 4) e del peso corporeo rispetto a sitagliptin. Allo stesso modo una percentuale maggiore di pazienti trattati con canagliflozin rispetto

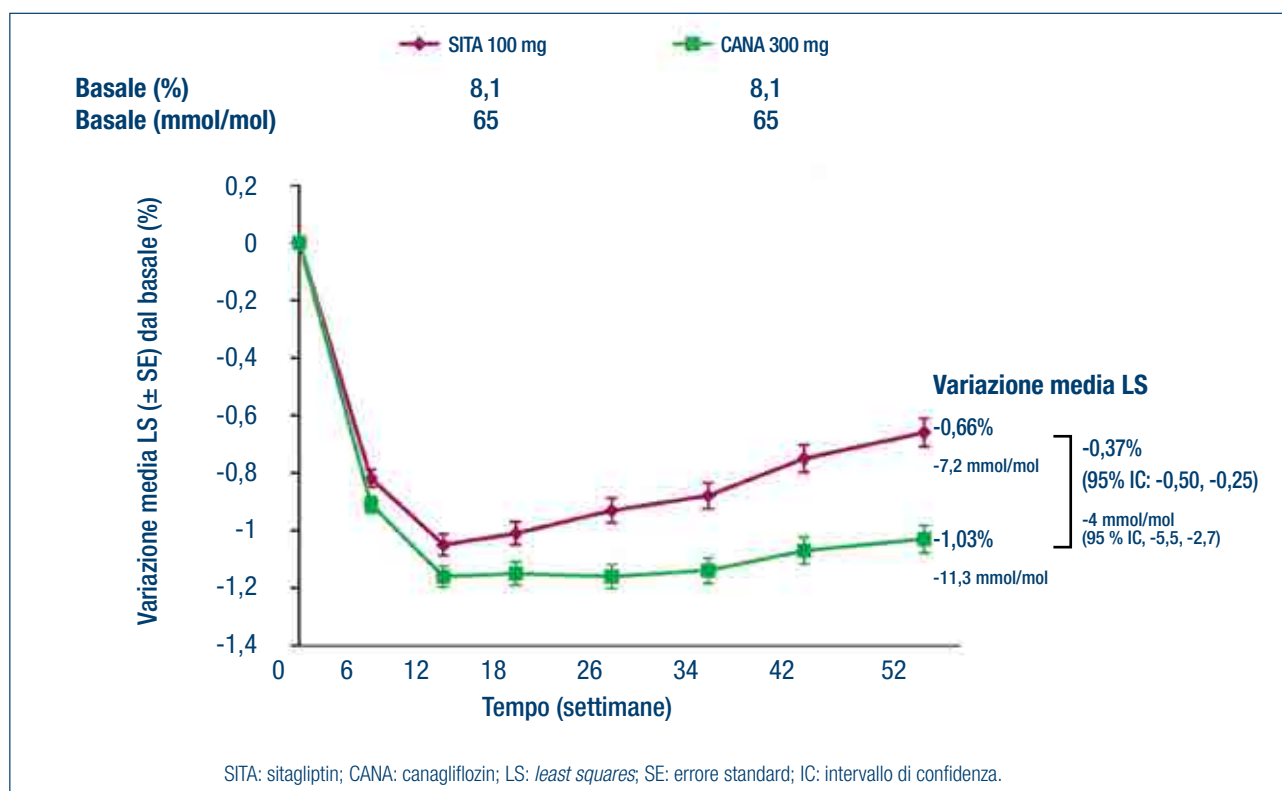
a sitagliptin ha raggiunto il livello soglia ( $< 7,0\%$ ) di  $HbA_{1c}$ .

Canagliflozin 100 mg e 300 mg/die ha migliorato i parametri glicemici e il peso corporeo in pazienti con DMT2 non sufficientemente controllati con pioglitazone aggiunto a metformina in uno studio di 26 settimane, randomizzato, in doppio cieco, controllato verso placebo e nel periodo di estensione di 26 settimane<sup>14</sup>. La variazione rispetto al basale dell' $HbA_{1c}$  è risultata di -0,89 e -1,03% nei gruppi trattati con canagliflozin 100 mg e 300 mg/die rispettivamente, e -0,26% nel gruppo placebo ( $p < 0,001$  vs. placebo per entrambi i gruppi canagliflozin) (Fig. 3). Per i tre gruppi la percentuale di pazienti con  $HbA_{1c} < 7,0\%$  dopo 26 settimane di trattamento era di 46,9, 64,3 e 32,5% rispettivamente ( $p < 0,01$  e  $p < 0,001$  per canagliflozin 100 mg e 300 mg vs. placebo rispettivamente). Dopo 52 settimane il 52,2% dei pazienti trattati con canagliflozin 100 mg e il 66,1% dei pazienti trattati con canagliflozin 300 mg avevano valori di  $HbA_{1c} < 7,0\%$ . Rispetto al basale dopo 52 settimane l' $HbA_{1c}$  è stata ridotta dello 0,92% e il peso corporeo del

2,7% nel gruppo canagliflozin 100 mg/die, dell'1,03 ( $HbA_{1c}$ ) e del 3,7% (peso corporeo) nel gruppo canagliflozin 300 mg/die.

### Terapia aggiuntiva a insulina

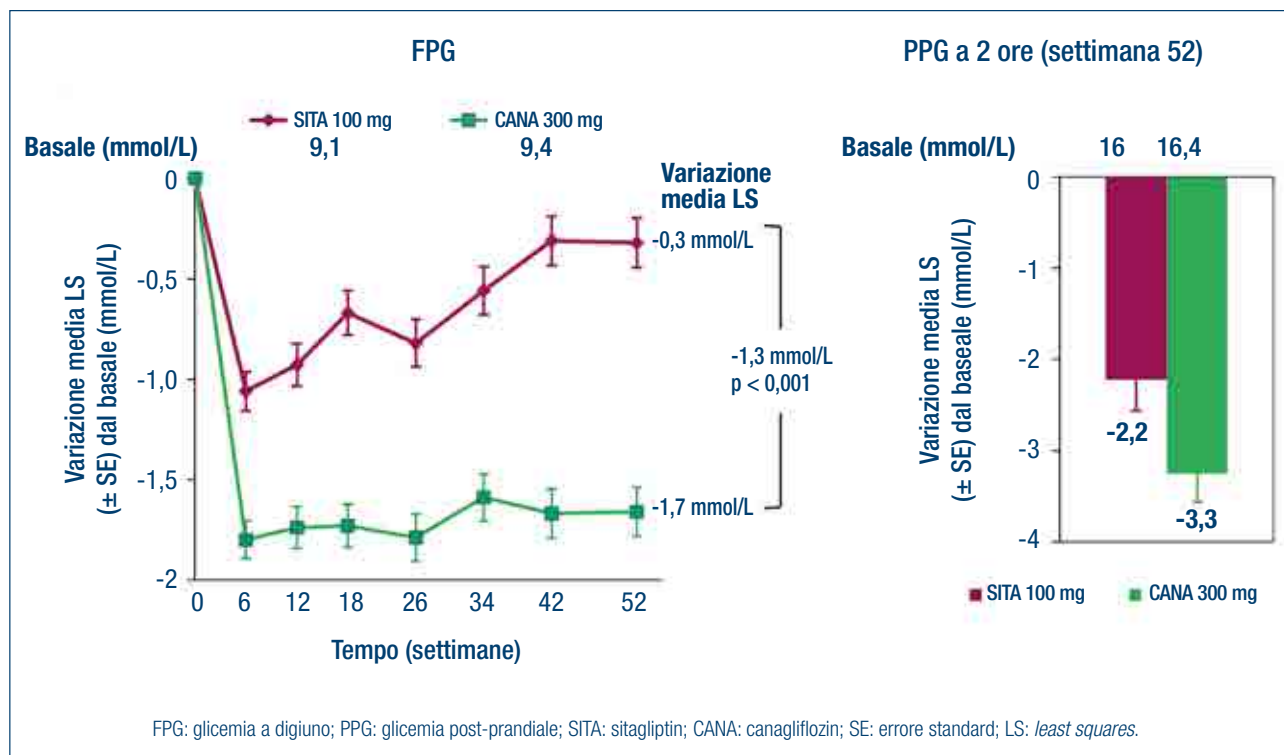
Lo studio CANVAS (*Canagliflozin Cardiovascular Assessment Study*), studio randomizzato, in doppio cieco, controllato vs. placebo, attualmente in corso, è stato disegnato per valutare gli effetti di canagliflozin sul rischio di malattia cardiovascolare, oltre alla sua sicurezza e tollerabilità nei pazienti con DMT2 non sufficientemente controllati e con aumentato rischio cardiovascolare<sup>15</sup>. I pazienti (età media 63 anni) sono stati randomizzati in tre gruppi di trattamento (canagliflozin 100 mg, canagliflozin 300 mg e placebo) e stratificati al basale in funzione della terapia ipoglicemizzante in corso. In un sottogruppo di pazienti trattati con insulina ( $\geq 30$  unità/die), con o senza ipoglicemizzanti orali di base, sono stati valutati per 18 settimane parametri secondari come l'efficacia e l'effetto sul peso corporeo. I risultati hanno dimostrato che canagliflo-



**Figura 3.**

Variazione dell' $HbA_{1c}$  rispetto al basale nello studio di confronto verso sitagliptin (da Scherthaner et al., 2013, mod.)<sup>13</sup>.





**Figura 4.**

Variatione glicemia a digiuno e post prandiale rispetto al basale nello studio di confronto verso sitagliptin (da Scherthner et al., 2013, mod.)<sup>13</sup>.

zin ha ridotto l'HbA<sub>1c</sub> e il peso corporeo in modo statisticamente significativo rispetto al placebo in questa popolazione di pazienti ad alto rischio<sup>4,5</sup>.

### Terapia aggiuntiva ad altri ipoglicemizzanti

Lo studio CANVAS, precedentemente descritto, ha previsto altri sottogruppi e altre post-hoc analisi in funzione della terapia di base: sulfoniluree, inibitori della DPP-4 (*dipeptidyl peptidase-4*), agonisti GLP-1 (*glucagon-like peptide-1*) ognuno da solo o associato ad altre terapie ipoglicemizzanti<sup>16,17</sup>. Nel sottogruppo in trattamento con inibitori della DPP-4, la variazione rispetto al basale osservata dopo 18 settimane con l'aggiunta di canagliflozin 100 mg è risultata di -0,46 e -0,64% nel gruppo trattato con canagliflozin 300 mg e +0,10% nel gruppo placebo. Nel sottogruppo di trattamento con agonisti GLP-1 la variazione dopo 18 settimane di trattamento con l'aggiunta di canagliflozin è risultata, rispetto al basale, -0,83% con canagliflozin 100 mg/die, -0,89% con canagliflozin 300 mg/die e +0,17% con il placebo.

In entrambi i sottogruppi e con entrambi i regimi di trattamento con canagliflozin si è osservata rispetto al placebo una riduzione del peso corporeo statisticamente significativa.

### Effetti extraglicemici

#### Peso corporeo

Canagliflozin ha dimostrato di poter favorire una perdita di peso significativa quando somministrato sia in monoterapia sia in associazione con altri agenti ipoglicemizzanti. Negli studi clinici al dosaggio di 100 mg canagliflozin ha determinato una riduzione di peso rispetto al basale compresa fra 1,9 e 3,7 kg, mentre al dosaggio di 300 mg il calo di peso ottenuto è risultato compreso fra 2,3 e 4 kg<sup>3</sup>. Negli studi di confronto con altri agenti ipoglicemizzanti la differenza nel calo di peso fra i gruppi è risultata essere, quando comparata con glimepiride, per canagliflozin 100 mg pari a -4,4 kg e per canagliflozin 300 mg -4,7 kg. Canagliflozin al dosaggio di 300 mg/die è risultato, inoltre, significativamente più efficace di sitagliptin nel

determinare un calo ponderale -2,4 kg. È stato osservato come la perdita di peso determinata da canagliflozin, 2/3 dei quali di massa grassa, sia inferiore rispetto quanto atteso in funzione della perdita energetica determinata dalla glicosuria. Questa condizione potrebbe essere attribuibile a un'iperfagia compensatoria o a un'aumentata produzione endogena di glucosio mediata da un aumento della secrezione di glucagone. In base a ciò si può ipotizzare come l'azione di canagliflozin sul peso possa essere più marcata nel caso di associazione con altri agenti ipoglicemizzanti, in grado di sopprimere la neoglucogenesi epatica, come la metformina, o di sopprimere la produzione di glucagone, come gli inibitori DPP-4 o agonisti analoghi GLP-1<sup>3</sup>. In un contesto ove solo una terapia iniettiva e ad alto costo, quale quella con analoghi-agonisti del GLP-1, risulta in grado di agire favorevolmente sia sul controllo ponderale, sia su quello glicemico, la disponibilità di una "semplice" terapia orale in grado di condizionare un esito favorevole in entrambe queste dimensioni, apre

ovviamente nuovi scenari e opportunità per le persone con DMT2.

### Fattori di rischio cardiovascolari

Canagliflozin ha dimostrato negli studi registrativi di condizionare sia in monoterapia sia in associazione una variazione favorevole del profilo lipidico caratterizzata da un incremento modesto delle LDL, dell'HDL e da una lieve riduzione dei trigliceridi<sup>4,5</sup>. I valori pressori sia sistolici sia diastolici sono risultati diminuiti, effetto verosimilmente determinato dall'aumento della diuresi osmotica<sup>5</sup>.

## Safety

### Ipoglicemie

Come le altre molecole appartenenti alla stessa classe<sup>19</sup>, anche il canagliflozin è caratterizzato da un basso rischio di ipoglicemia, la cui incidenza varia in funzione della terapia ipoglicemizzante alla quale viene associato. L'incidenza in monoterapia o in terapia di associazione con metformina o pioglitazone è risultata bassa, compresa tra il 3 e il 6,2%, e non differente rispetto al placebo, ma significativamente inferiore rispetto a glimepiride (5,6 e 4,9 vs. 34,2%;  $p < 0,0001$  per entrambi i dosaggi di canagliflozin)<sup>4</sup>. Gli eventi di ipoglicemia severa in queste condizioni di uso sono rari. Quando canagliflozin viene, invece, associato a farmaci noti per determinare ipoglicemie, sulfoniluree o insulina, l'incidenza dell'ipoglicemia può diventare relativamente alta. In add on a metformina + sulfonilurea l'ipoglicemia è stata riportata nel 27,4, 30,1 e 15,4% dei pazienti arruolati rispettivamente a canagliflozin 100 mg, canagliflozin 300 mg o a placebo<sup>4</sup>. Quando utilizzati in associazione con insulina canagliflozin 100 mg, canagliflozin 300 mg e placebo sono risultati caratterizzati da un'incidenza di ipoglicemia del 49,3, 48,6 e 36,8%. L'incidenza di ipoglicemia severa è risultata in questa condizione di uso, nei due dosaggi e nel placebo, pari a 1,8, 2,7 e 2,5%<sup>4</sup>.

### Altri eventi avversi

La Tabella I riporta gli eventi avversi più comuni associati all'uso di canagliflozin. Come per le altre molecole della cate-

**Tabella I.** Reazioni avverse in 4 studi di 26 settimane placebo controllati, riportati in pazienti trattati con canagliflozin (Invokana™)  $\geq 2$ <sup>4</sup>.

REAZIONI AVVERSE	PLACEBO N = 646	INVOKANA™ 100 mg N = 833	INVOKANA™ 300 mg N = 834
Infezioni micotiche femminili	3,2%	10,4%	11,4%
Infezioni del tratto urinario	4%	5,9%	4,3%
Urinazione aumentata	0,8%	5,3%	4,6%
Infezioni micotiche maschili	0,6%	4,2%	3,7%
Prurito vulvovaginale	0%	1,6%	3%
Sete	0,2%	2,8%	2,3%
Costipazione	0,9%	1,8%	2,3%
Nausea	1,5%	2,2%	2,3%

ria<sup>19</sup> le micosi genitali nella donna, le infezioni del tratto urinario e la poliuria, rappresentano gli effetti maggiormente riferiti. Tali eventi sono evidentemente legati al meccanismo di azione del farmaco. Le micosi genitali sono risultate in tutti i trial più frequenti rispetto al placebo e prevalentemente sono state riferite come lievi o moderate, con pochi casi riferiti come seri e quindi con la necessità di abbandono della terapia<sup>20</sup>. Le infezioni micotiche genitali associate all'uso di canagliflozin sono risultate generalmente sensibili alla terapia antimicotica topica o orale. La durata media dei sintomi dopo l'inizio della terapia con canagliflozin è risultata essere pari a 7 giorni. Nelle donne che hanno sviluppato infezioni micotiche genitali, il 21% ha riferito più di un episodio, mentre nei maschi tali eventi sono risultati meno frequenti soprattutto nella popolazione non circonscisa (0,7 vs. 5,7%).

Le infezioni del tratto urinario non sono sempre sintomatiche e, come riportato in Tabella I, sono meno frequenti rispetto alle micosi nelle donne, appaiono non dose-dipendenti e generalmente di lieve entità (pochi eventi seri con necessità di sospendere la terapia, 0,1-0,2%)<sup>20</sup>.

### Sicurezza cardiovascolare

Sono attualmente in corso studi quali il CANVAS, il CANVAS-R e il CREDENCE (*Canagliflozin and Renal Events in Diabetes with Established Nephropathy Clinical Evaluation*) che hanno l'obiettivo di chiarire la sicurezza e la tollerabilità di canagliflozin nei pazienti ad alto rischio cardiovascolare in quanto i dati

provenienti da metanalisi su 10 trial randomizzati non consentono di trarre conclusioni in merito<sup>19</sup>.

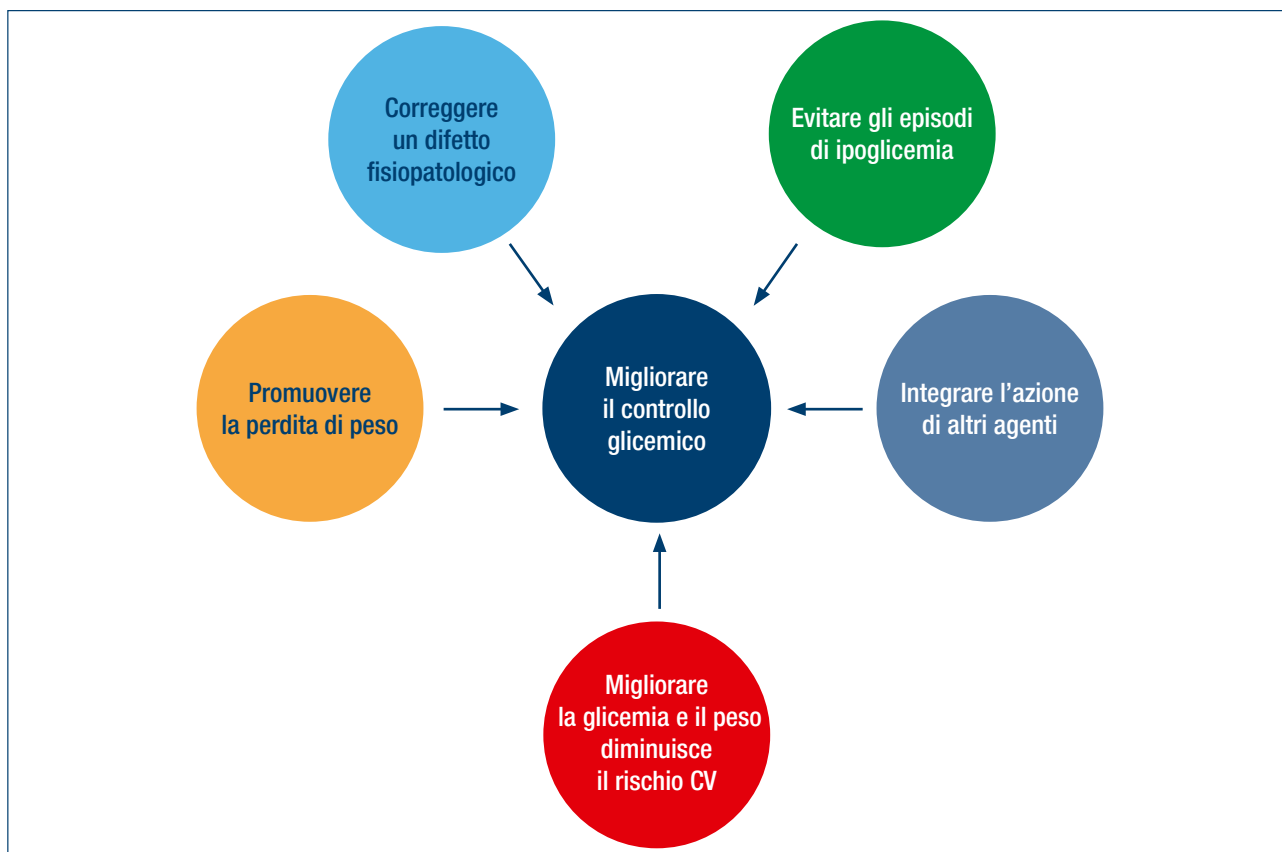
## Utilizzo di canagliflozin in popolazioni speciali

### Pazienti con compromissione della funzione renale

Nei soggetti con funzione renale normale o lievemente compromessa, sono stati registrati episodi di importante riduzione del filtrato glomerulare nel 2,0, 4,1 e 2,1% con canagliflozin 100, 300 mg o placebo<sup>4</sup>, mentre nei soggetti con moderata insufficienza renale l'incidenza di tali episodi è risultata più elevata, 18,0 e 22,5% vs. 6,9% del placebo.

Negli studi considerati si è evidenziato nelle prime tre settimane di trattamento una riduzione del filtrato glomerulare che nelle settimane successive è progressivamente migliorato sino a raggiungere valori di funzionalità renale paragonabili a quelli osservati all'inizio del periodo di trattamento<sup>22</sup>. Nei pazienti con moderata insufficienza renale si può sviluppare una moderata iperkaliemia, il cui rischio è più elevato in presenza di elevati livelli di potassio al basale, di terapie con diuretici risparmiatori di potassio o farmaci che interferiscono sull'asse renina-angiotensina-aldosterone<sup>4</sup>.

In termini di efficacia sul compenso glicemico, per lo specifico meccanismo d'azione a livello renale, la risposta alla terapia con canagliflozin si riduce con la progressione dell'insufficienza renale. In una pooled analisi di 4 studi randomizzati vs.



**Figura 5.**

Gli inibitori del SGLT2: andare incontro ai bisogni insoddisfatti dei diabetici tipo 2 <sup>24</sup>.

placebo in un'ampia popolazione con clearance creatinina compresa fra 30 e 60 ml/min è stata osservata una riduzione della glicata, quando corretta per il gruppo placebo di -0,37 e -0,47 per canagliflozin 100 e 300 rispettivamente <sup>3</sup>.

Ovviamente al peggiorare della funzione renale pare ragionevole adattare progressivamente la dose del farmaco: in generale canagliflozin deve essere, per quanto detto, utilizzato al dosaggio di 100 mg in caso di clearance creatinina < 60 ml/min e non utilizzato in caso di riduzione della stessa al di sotto dei 45 ml/min <sup>3</sup>.

### **Pazienti anziani**

Pochi sono i dati disponibili nei pazienti anziani, infatti l'età media negli studi di registrazione dei pazienti arruolati è compresa fra i 53 e 55 anni, se si esclude lo studio CANVAS condotto su una popolazione ad alto rischio cardiovascolare e con età media di 63 anni. Comunque una pooled ana-

lisi di 4 studi randomizzati ha dimostrato che i risultati ottenuti in termini di riduzione dell'HbA<sub>1c</sub> e peso corporeo in una popolazione con età < ai 65 anni, sono sovrapponibili a quelli ottenuti in un gruppo di pazienti con età > 65 <sup>22</sup>.

### **Posizione del canagliflozin nell'algoritmo terapeutico per il DMT2**

EMA ha approvato l'uso di canagliflozin in monoterapia o in terapia di associazione con altri ipoglicemizzanti nel DMT2. Nel giugno del 2014 il *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) ha prodotto delle raccomandazioni sull'impiego di canagliflozin nel DMT2 <sup>23</sup>. In questo documento il NICE raccomanda l'introduzione di canagliflozin in associazione a metformina nei pazienti a elevato rischio di ipoglicemia

o quando le sulfoniluree non sono tollerate. Canagliflozin viene altresì raccomandato in triplice terapia con metformina più una sulfonilurea o add-on all'insulina con o senza altri agenti ipoglicemizzanti.

Il dosaggio iniziale di canagliflozin è di 100 mg/die, preferibilmente prima della colazione. Nei soggetti dove i 100 mg non si siano dimostrati in grado di portare il paziente al target, il dosaggio potrà essere titolato a 300 mg. In caso di insufficienza renale, clearance creatinina < 60 ml/min, il dosaggio consigliato è di 100 mg, con non utilizzo o sospensione del farmaco in caso di insufficienza renale severa, clearance creatinina < 45 ml/min. Il dosaggio non dovrà essere modificato in caso di insufficienza epatica lieve o moderata, mentre non è raccomandato nei pazienti con forme più gravi di epatopatia <sup>3-5</sup>.

In conclusione, canagliflozin grazie al suo profilo di efficacia anche sull'iperglicemia a digiuno e post-prandiale e al favorevole profilo di sicurezza emerso dagli studi

registratori e ipotizzato anche sulla base delle osservazioni nei soggetti con glicemia familiare, rappresenta una semplice e innovativa opportunità terapeutica per il paziente con DMT2.

Canagliflozin oltre a soddisfare quei requisiti idealmente richiesti a un ipoglicemizzante orale (Fig. 5), apre nuovi orizzonti alla comprensione della fisiopatologia del DMT2.

## Bibliografia

- Cappola AR. *Controlling the metabolic roller coaster in diabetes*. JAMA 2014;311:2277-8.
- Standard italiani per la cura del diabete mellito 2014. [www.infodiabetes.it/pages/standard\\_di\\_cura](http://www.infodiabetes.it/pages/standard_di_cura).
- Plosker GL. *Canagliflozin: a review of its use in patients with type 2 diabetes mellitus*. Drugs 2014;74:807-24.
- Janssen Pharmaceuticals Inc. *Invokana™ (canagliflozin) tablets for oral use: US prescribing information*. Titusville, NJ: Janssen Pharmaceuticals, Inc 2013. Available from: <http://www.janssenmd.com/pdf/invokana/PI-INVOKANA.pdf>.
- European Medicines Agency. *Invokana™ 100 and 300 mg filmcoated tablets: summary of product characteristics* (2013). [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/002649/WC500156456.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002649/WC500156456.pdf).
- Neumiller JJ, White JR, Campbell RK. *Sodium-glucose cotransport inhibitors: progress and therapeutic potential in type 2 diabetes mellitus*. Drugs 2010;70:377-85.
- Devineni D, Curtin CR, Polidori D, et al. *Pharmacokinetics and pharmacodynamics of canagliflozin, a sodium glucose co-transporter inhibitor, in subjects with type 2 diabetes mellitus*. J Clin Pharmacol 2013;53:601-10.
- Stenlof K, Cefalu WT, Kim KA, et al. *Efficacy and safety of canagliflozin monotherapy in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled with diet and exercise*. Diabetes Obes Metab 2013;15:372-82.
- Stenlof K, Cefalu WT, Kim KA, et al. *Long-term efficacy and safety of canagliflozin monotherapy in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with diet and exercise: findings from the 52-week CANTATA-M study*. Curr Med Res Opin 2014;30:163-75.
- Lavalle-Gonzalez FJ, Januszewicz A, Davidson J, et al. *Efficacy and safety of canagliflozin compared with placebo and sitagliptin in patients with type 2 diabetes on background metformin monotherapy: a randomised trial*. Diabetologia 2013;56:2582-92.
- Cefalu WT, Leiter LA, Yoon K-H, et al. *Efficacy and safety of canagliflozin versus glimepiride in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin (CANTATA-SU): 52 week results from a randomised, double-blind, phase 3 noninferiority trial*. Lancet. 2013;382:941-50.
- Wilding JP, Charpentier G, Hollander P, et al. *Efficacy and safety of canagliflozin in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled with metformin and sulphonylurea: a randomised trial*. Int J Clin Pract 2013;67:1267-87.
- Scherthaner G, Gross JL, Rosenstock J, et al. *Canagliflozin compared with sitagliptin for patients with type 2 diabetes who do not have adequate glycemic control with metformin plus sulphonylurea: a 52-week randomized trial*. Diabetes Care 2013;36:2508-15.
- Forst T, Guthrie R, Goldenberg R, et al. *Efficacy and safety of canagliflozin over 52 weeks in patients with type 2 diabetes on background metformin and pioglitazone*. Diabetes Obes Metab 2014;16:467-77.
- Neal B, Perkovic V, de Zeeuw D, et al. *Rationale, design, and baseline characteristics of the canagliflozin cardiovascular assessment study (CANVAS) – a randomized placebo-controlled trial*. Am Heart J 2013;166:217.e11-223.e11.
- Fulcher G, Matthews DR, Perkovic V, et al. *Canagliflozin (CAN) in subjects with type 2 diabetes mellitus (T2DM) inadequately controlled on sulphonylurea (SU) monotherapy: a CANVAS substudy (abstract no. 1124-P)*. In: 73rd annual scientific sessions of the American Diabetes Association, Chicago, 21-25 June 2013.
- Wysham C, Woo VC, Mathieu C, et al. *Canagliflozin (CAN) added on to dipeptidyl peptidase-4 inhibitors (DPP-4i) or glucagon-like peptide-1 (GLP-1) agonists with or without other antihyperglycemic agents (AHAs) in type 2 diabetes mellitus (T2DM) (abstract no. 1080-P)*. In: 73rd annual scientific sessions of the American Diabetes Association, Chicago, 21-25 June 2013.
- Vasilakou D, Karagiannis T, Athanasiadou E, et al. *Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors for type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis*. Ann Intern Med 2013;159:262-74.
- Vasilakou D, Karagiannis T, Athanasiadou E, et al. *Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors for type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis*. Ann Intern Med 2013;159:262-74.
- Nyirjesy P, Sobel JD, Fung A, et al. *Genital mycotic infections with canagliflozin, a sodium glucose co-transporter 2 inhibitor, in patients with type 2 diabetes mellitus: a pooled analysis of clinical studies*. Curr Med Res Opin 2014;30:1109-19.
- Yale JF, Bakris G, Cariou B, et al. *Efficacy and safety of canagliflozin in subjects with type 2 diabetes and chronic kidney disease*. Diabetes Obes Metab 2013;15:463-73.
- Sinclair A, Bode B, Harris S, et al. *Efficacy and safety of canagliflozin compared with placebo in older patients with type 2 diabetes mellitus: a pooled analysis of clinical studies*. BMC Endocr Disord 2014;14:37.
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE). *Canagliflozin in combination therapy for treating type 2 diabetes*. <http://www.nice.org.uk/guidance/ta315/resources/guidance-canagliflozin-in-combination-therapy-for-treating-type2-diabetes-pdf>.
- Diabetes in control*. <http://www.diabetesincontrol.com/articles/54-feature/16186-sglit2-inhibition-a-novel-treatment-strategy-for-type-2-diabetes>.

## Flessibilità del momento di somministrazione di lixisenatide nei pazienti con diabete mellito tipo 2: risultati dello studio MAIN MEAL

**Angela Dardano,  
Stefano Del Prato**

Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Sezione di Diabetologia e Malattie del Metabolismo; Università di Pisa

**CORRISPONDENZA**

ANGELA DARDANO  
angidardano@gmail.com

Il diabete mellito tipo 2 (DMT2) è una malattia particolarmente eterogenea; può insorgere a tutte le età, interessa soprattutto, ma non solo, soggetti in sovrappeso se non obesi, coinvolge persone con diverso grado di educazione, differenti abitudini di vita e di lavoro e così via. L'eterogeneità della malattia riguarda, in particolare, i meccanismi fisiopatologici che, oltre ai classici difetti di secrezione e azione dell'insulina, includono anche il ruolo di un'inappropriata secrezione di glucagone, la produzione di acidi grassi liberi e citochine da parte di un tessuto adiposo quando in eccesso, un aumento del riassorbimento di glucosio a livello del tubulo renale e difetti, ancora da chiarire, nell'azione di integrazione del sistema nervoso centrale <sup>1</sup>.

Questa complessità patogenetica si riflette in una caratteristica progressione della malattia, in larga parte imputabile a una graduale e continua perdita della funzione beta-cellulare, sulla quale insistono le perturbazioni metaboliche sostenute dai vari meccanismi patogenetici.

Un quadro fisiopatologico di questo tipo ha almeno due implicazioni sul piano terapeutico: da una parte l'esigenza di combinare terapie che sfruttino la complementarietà dei meccanismi d'azione diversi, dall'altra la necessità di una progressiva intensificazione della terapia al fine di garantire un controllo glicemico sufficiente a ridurre il rischio delle complicanze croniche della malattia.

Tipicamente, il trattamento farmacologico della persona con diabete inizia (unitamente con le opportune modifiche dello stile di vita) con la metformina, alla quale vengono, via via, associati altri antidiabetici orali. Con

il tempo, però, anche il trattamento combinato con più antidiabetici orali può fallire. In questi casi, è prassi terapeutica introdurre un'iniezione di insulina basale, generalmente somministrata nella tarda serata, con l'obiettivo di ripristinare il profilo glicemico notturno, così da garantire una significativa riduzione della glicemia a digiuno e un positivo effetto di trascinamento o *carry over* sul controllo glicemico nel resto della giornata <sup>2</sup>. Peraltro, con il passare del tempo e la progressiva perdita di capacità di secrezione insulinica in occasione del pasto, la glicemia post-prandiale tende a peggiorare, in funzione anche di una concomitante iperglucagonemia, non più adeguatamente soppressa e della conseguente insufficiente inibizione della produzione epatica di glucosio. Il controllo della glicemia post-prandiale richiede, a questo punto, l'introduzione, nell'algoritmo terapeutico, di un analogo rapido dell'insulina (basal/plus) <sup>2</sup>, solitamente in occasione del pasto con la maggiore escursione glicemica per essere, con il passare del tempo, estesa a tutti e 3 i pasti principali, arrivando così allo schema intensivo multi-iniettivo (basal/bolus). Questo approccio, potenzialmente molto efficace, ha però l'effetto indesiderato di esporre la persona con DMT2 a un aumentato rischio di ipoglicemia e a un progressivo aumento del peso corporeo <sup>2</sup>.

Tale processo terapeutico ha subito una revisione con la più recente introduzione degli agonisti del recettore del GLP-1 (*glucagon-like peptide-1*). Questi farmaci esercitano un controllo glicemico attraverso la stimolazione della secrezione insulinica da parte delle beta cellule e la con-

comitante soppressione della secrezione di glucagone <sup>3</sup>. L'azione sulla secrezione ormonale pancreatica è glucosio-dipendente, una caratteristica che conferisce a questi farmaci un interessante profilo di sicurezza, soprattutto nei confronti del rischio di ipoglicemia. Oggetto di speculazione rimane, invece, la possibilità che nell'uomo gli agonisti del recettore del GLP-1 possano esercitare un effetto di preservazione della massa beta-cellulare e, quindi, della secrezione insulinica, così come osservato in studi pre-clinici.

A questi effetti, tipicamente pancreatici, gli agonisti recettoriali del GLP-1 associano altri effetti di potenziale interesse nel trattamento della persona con DMT2. Tra questi effetti extra-pancreatici di particolare rilevanza sono il calo ponderale (in media 3-5 kg), il rallentamento dello svuotamento gastrico e la conseguente riduzione delle escursioni glicemiche post-prandiali, mentre ancora oggetto di verifica, se non di studio, sono i potenziali effetti a livello cardiovascolare, endoteliale e neuro-cognitivo. Nella fase iniziale, gli agonisti del recettore del GLP-1 sono stati posizionati negli algoritmi terapeutici come terapie di seconda o di terza linea (in generale, dopo fallimento della sola metformina o dell'associazione di metformina + sulfonilurea o pioglitazone) e come scelta alternativa all'insulina stessa. Di recente, peraltro, sono apparsi sempre più evidenti i vantaggi dell'associazione terapeutica di analoghi dell'insulina basale e agonisti del recettore del GLP-1, grazie a un favorevole meccanismo d'azione, complementare e sinergico, delle due soluzioni terapeutiche <sup>4</sup>.

Dal punto di vista farmacocinetico/farma-

codinamico, gli agonisti del recettore del GLP-1 vengono classificati in "long-acting" (liraglutide, exenatide LAR, albiglutide, dulaglutide, semaglutide) e "short-acting" (exenatide e lixisenatide) <sup>5</sup>. Le principali differenze sono rappresentate dalla durata d'azione e dall'effetto sui diversi meccanismi di controllo dell'omeostasi glucidica (Tab. I). Gli agonisti "short-acting" hanno un'emivita di 2-4 ore e attivano il recettore del GLP-1 per circa 6 ore dopo ciascuna iniezione. Come atteso, quindi, l'effetto sulla glicemia a digiuno e sulla secrezione di insulina a digiuno può essere meno pronunciato. Al contrario, il rapido incremento dei livelli plasmatici degli agonisti "short-acting", dopo l'iniezione, determina un più evidente ritardo nello svuotamento gastrico, oltre alle azioni proprie del farmaco sulla secrezione degli ormoni pancreatici. Grazie a questa cinetica, gli agonisti "short-acting" possono esercitare un effetto più marcato sulla glicemia post-prandiale. Al contrario, gli agonisti "long-acting" presentano un'emivita più lunga (da 12 ore a diversi giorni), con concentrazioni plasmatiche che raggiungono, rispetto agli analoghi rapidi, valori di picco meno elevati, ma più persistenti.

Più recente è l'introduzione di lixisenatide, un nuovo agonista, potente e selettivo, del recettore del GLP-1, la cui struttura è basata su quella di exendina-4 (exenatide), modificata all'estremità C-terminale con 6 residui di lisina, in grado di resistere alla degradazione fisiologica dell'enzima dipeptidil-peptidasi 4. Lixisenatide è dotata di breve emivita (circa 3 ore), ma, grazie all'elevata affinità recettoriale, viene consigliata come unica somministrazione giornaliera. Lo sviluppo del farmaco è avvenuto con il programma Internazionale GetGoal, iniziato nel 2008, che ha valutato efficacia e sicurezza della somministrazione di lixisenatide, sia in monoterapia sia in associazione a vari antidiabetici orali e in combinazione con insulina basale. La meta-analisi eseguita sulla letteratura disponibile <sup>6</sup> riporta con lixisenatide, usata in monoterapia o in associazione con vari altri farmaci, rispetto al placebo, una riduzione del valore di HbA<sub>1c</sub> di 0,5%, della glicemia 2 ore dopo il pasto di 82,4 mg/dl e del peso corporeo di 0,65 kg. Viene, inoltre, segnalato un aumento delle ipoglicemie, ma apparentemente inferiore a quello riscontrato con altri agonisti del recettore del GLP-1. Di par-

ticolare interesse è l'impatto del farmaco sul peso corporeo. Nello studio GetGoal-X, il trattamento con lixisenatide si associava a una riduzione media del peso corporeo di -2,96 kg, a 24 settimane. La superiorità di lixisenatide in termini di riduzione del peso corporeo rispetto al placebo è stata dimostrata anche negli studi GetGoal-F1 (-2,6/2,7 kg), GetGoal-S (-1,76 kg) e GetGoal-L (-1,3 kg), in cui sono state utilizzate rispettivamente, come terapia sottostante, metformina, sulfonilurea e insulina basale, mentre è apparsa meno evidente negli studi GetGoal-P e GetGoal-M <sup>7,8</sup>. Lo spiccato effetto sulle glicemie post-prandiali è stato, inoltre, confermato da un'altra recente meta-analisi <sup>8</sup>, che ha incluso 6 studi clinici randomizzati. La riduzione della glicemia a 2 ore dal pasto ottenuta con lixisenatide era pari a 88,2 mg/dl, con una consensuale riduzione dell'escursione glicemica (-72 mg/dl). In conclusione, lixisenatide si pone come una nuova opportunità terapeutica, ora disponibile anche nel nostro paese.

In tutti gli studi sin qui eseguiti, lixisenatide è quasi sempre stata somministrata prima di colazione, il che potrebbe fare

**Tabella I.** Principali differenze tra agonisti del recettore del GLP-1 "short acting" e "long-acting" <sup>5</sup>.

MOLECOLA	AGONISTI "SHORT ACTING"		AGONISTI "LONG ACTING"	
	EXENATIDE	LIXISENATIDE	LIRAGLUTIDE	EXENATIDE LAR ALBIGLUTIDE DULAGLUTIDE SEMAGLUTIDE
Selettività d'azione	Target unico	Target unico	Target unico	Target unico
Emivita	< 24 ore	< 24 ore	≥ 24 ore	≥ 24 ore
Modalità di somministrazione (iniettiva)	BID	QD	QD	OW
Stimolazione del recettore del GLP-1	Intermittente	Intermittente	Continua	Continua
<b>Effetti</b>				
Riduzione della FPG	Modesta	Modesta	Marcata	Marcata
Riduzione della PPG	Marcata	Marcata	Modesta	Modesta
Stimolazione della secrezione insulinica a digiuno	Modesta	Modesta	Marcata	Marcata
Stimolazione della secrezione insulinica post-prandiale	Riduzione	Riduzione	Modesta stimolazione	Modesta stimolazione
Secrezione di glucagone	Riduzione	Riduzione	Riduzione	Riduzione
Regolazione dei tempi di svuotamento gastrico	Effetti inibitori	Effetti inibitori	Nessun effetto	Nessun effetto

GLP-1: *glucagon-like peptide-1*; LAR: a rilascio prolungato (*long acting release*); BID: due volte al giorno; QD: una volta al giorno; OW: una volta la settimana; FPG: glicemia plasmatica a digiuno; PPG: glicemia post-prandiale.

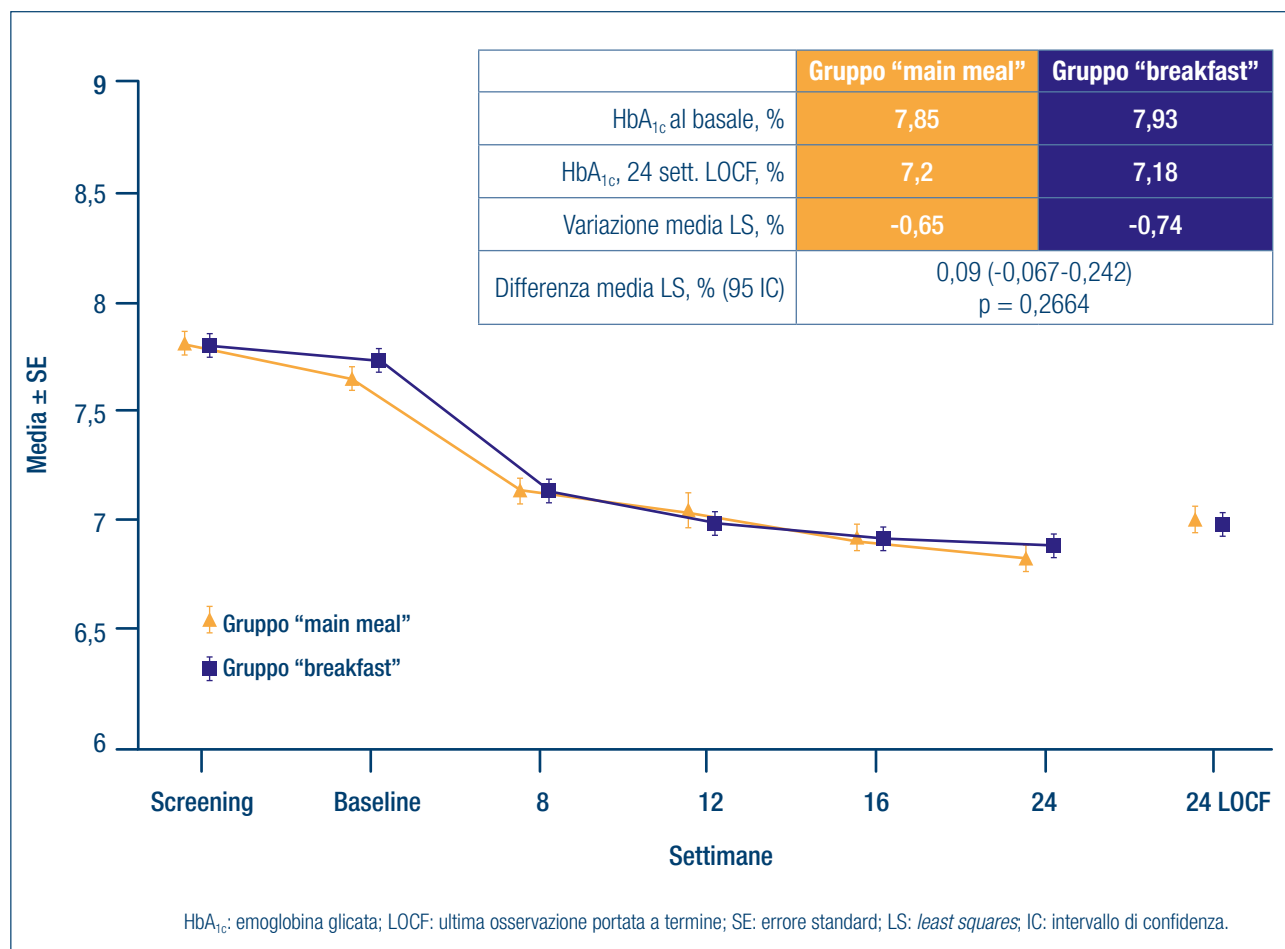
emergere delle considerazioni in funzione delle abitudini alimentari, ad esempio, del nostro paese, laddove la colazione tende a contenere poche calorie, mentre più marcato è l'introito di carboidrati con il pranzo e la cena. Proprio per questo il recente lavoro di Ahrén et al.<sup>9</sup> assume un particolare interesse.

Gli autori hanno, infatti, valutato, per la prima volta, se l'efficacia di lixisenatide potesse essere influenzata dal momento di somministrazione del farmaco (prima di colazione o prima del pasto principale della giornata) o meglio se la somministrazione di lixisenatide in occasione del pasto "principale" si traducesse in un migliore controllo glicemico. A tal fine, i pazienti con DM2 e controllo glicemico insoddisfacente con la terapia orale sono stati divisi in due gruppi. Nel primo gruppo, lixisenatide veniva somministrata prima di colazione (gruppo "breakfast"). Nel secondo gruppo il "pasto

principale" veniva identificato chiedendo direttamente al paziente quale fosse il pasto più abbondante, oltre a essere indipendentemente individuato da un dietista. In questo gruppo, lixisenatide veniva, quindi, somministrata entro l'ora precedente l'assunzione di quel pasto (gruppo "main meal"). L'obiettivo primario dello studio è stato quello di verificare la variazione del valore di HbA<sub>1c</sub> dopo 24 settimane di trattamento, mentre la proporzione dei soggetti responder al trattamento (HbA<sub>1c</sub> < 7 o 6,5%), gli effetti su alcuni parametri metabolici (peso corporeo, glicemia a digiuno, glicemia capillare) e il livello di soddisfazione al trattamento dei soggetti arruolati, hanno costituito gli obiettivi secondari dello studio. Infine, veniva anche valutato un end-point composto, consistente nella percentuale di soggetti che raggiungevano un valore di HbA<sub>1c</sub> < 7%, in assenza di episodi sintomatici e confermati di ipoglicemia e/o incremento

ponderale, oltre a quelli che raggiungevano lo stesso valore di HbA<sub>1c</sub> < 7% e valori di glicemia post-prandiale < 140 mg/dl.

I risultati dello studio dimostrano che lixisenatide somministrata prima del "pasto principale" della giornata, è, in termini di efficacia terapeutica, non-inferiore a lixisenatide somministrata prima della colazione (Fig. 1). Infatti, al completamento dello studio, la riduzione di HbA<sub>1c</sub> rispetto al basale è risultata di -0,74% per lixisenatide prima di colazione e -0,65% per lixisenatide prima del pasto principale, indipendentemente da quale fosse il pasto principale della giornata (colazione, pranzo o cena). Egualmente, non sono state osservate differenze significative per quanto riguarda gli obiettivi secondari. In dettaglio, una proporzione simile di soggetti ha raggiunto il target di HbA<sub>1c</sub> < 7% (Tab. II). Di interesse il risultato che il miglioramento della glicemia a digiuno non fosse stato parti-



**Figura 1.**

Studio "Main Meal" con lixisenatide: variazione di HbA<sub>1c</sub> rispetto al basale nei due gruppi di trattamento<sup>9</sup>.

**Tabella II.** Studio “Main Meal” con lixisenatide: outcome di efficacia (m-ITT population)<sup>9</sup>.

OUTCOME	GRUPPO “MAIN MEAL” (N = 224)	GRUPPO “BREAKFAST” (N = 226)	DIFFERENZA MEDIA LS PER “MAIN MEAL” VS. “BREAKFAST” (ES) [95% IC]
Δ LS in HbA <sub>1c</sub> , % (mmol/mol); (ES)	-0,65 (-7,1); [0,074]	-0,74 (-8,1); [0,074]	0,09 (1,0); [0,079]; [-0,067, 0,242]
Soggetti “responder”, n (%)			
≤ 6,5% (48 mmol/mol)	49 (22,5)	57 (25,7)	-3,1 [-11,03, 4,75]
< 7,0% (53 mmol/mol)	95 (43,6)	95 (42,8)	1,0 [-7,91, 9,91]
Δ LS nel profilo medio 7-SMPG, mmol/l (ES)	-0,80 (0,145)	-1,10 (0,145)	0,30 (0,154) [da -0,008 a 0,598]
Δ LS del peso corporeo, kg (ES)	-2,60 (0,320)	-2,80 (0,319)	0,21 (0,339); [-0,46, 0,87]
Δ LS in FPG, nmol/l (ES)	-0,35 (0,192)	-0,57 (0,193)	0,22 (0,200); [-0,176, 0,611]
Δ LS del punteggio DTSQ (ES)	3,01 (0,546)	3,54 (0,529)	-0,53 (0,549); [-1,609, 0,550]

m-ITT: popolazione *intent-to-treat* modificata; ES: errore standard; IC: intervallo di confidenza; Δ: variazione media; HbA<sub>1c</sub>: emoglobina glicata; LS: *least squares*; 7-SMPG: monitoraggio della glicemia capillare con profilo a 7 punti; FPG: glicemia plasmatica a digiuno; DTSQ: *Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaire*.

colaramente influenzato dal momento della somministrazione di lixisenatide, confermando, peraltro, un effetto relativamente limitato su questo parametro (Tab. II). Come atteso, per il gruppo trattato con lixisenatide prima del pasto principale, la maggiore riduzione della glicemia capillare veniva osservata dopo il pasto al momento del quale il farmaco veniva somministrato. In tutti i soggetti si riscontrava un moderato calo ponderale, non diverso nei due bracci di trattamento (Tab. II)<sup>9</sup>.

Per quanto riguarda gli eventi avversi, lixisenatide si è dimostrata, in generale, ben tollerata, indipendentemente dal momento della somministrazione, con una bassa incidenza di episodi ipoglicemici sintomatici in entrambi i gruppi, anche se, nel gruppo trattato con lixisenatide prima del pasto principale, la tendenza all'ipoglicemia sintomatica è apparsa maggiore senza, tuttavia, raggiungere la significatività statistica (5,8% vs. 2,2%). Una sostanziale sovrapposibilità di risultati era presente anche quando venivano considerati i diversi endpoint combinati.

Questi risultati sembrano confermare la flessibilità del trattamento e ancor più la convenienza, perché consente al medico e al paziente di scegliere il momento più adatto per la somministrazione del farmaco, senza che questa scelta interferisca con l'efficacia terapeutica. Questa convenienza è particolarmente apprezzabile se

si considera il risultato della valutazione del livello di soddisfazione alla terapia, importante indicatore della qualità della vita e dell'adesione al trattamento. Ancora una volta, somministrare il farmaco al mattino (prima di uscire di casa?) o la sera (al rientro per la cena?) non ha generato diverse risposte, anche dal punto di vista della soddisfazione del trattamento.

In conclusione, lo studio di Ahrén ha confermato, la sicurezza e l'efficacia di lixisenatide indipendentemente dal momento di somministrazione e sottolineato l'ampia flessibilità nell'utilizzo di questo analogo. Lixisenatide sembra, quindi, essere una valida, sicura e ben tollerata strategia terapeutica per la cura della malattia diabetica laddove spesso è richiesto un “multi drug approach”.

Peraltro, alcuni quesiti dovranno trovare una risposta nel prossimo futuro, soprattutto nell'obiettivo di ancor meglio definire il posizionamento di lixisenatide nel panorama terapeutico del DMT2. Questi quesiti riguardano l'identificazione del paziente ideale (soggetti con prevalente iperglicemia post-prandiale, sovrappeso oppure obesi, con durata di malattia relativamente breve?); la persistenza dell'efficacia nel tempo e comunque oltre le 24 settimane di uno studio come quello appena discusso; il confronto con altri farmaci e, in particolare, con altre incretine. In quest'ottica, rimane da definire se il risultato del lavoro di Ahrén et al. possa essere applicato nel caso di aggiunta di

lixisenatide a una pre-esistente terapia insulinica. I dati sinora ottenuti, brillantemente riassunti nella meta-analisi di Charbonnel et al.<sup>10</sup>, evidenziano come lixisenatide associata a insulina basale sia significativamente più efficace della sola insulina basale nel ridurre i livelli di HbA<sub>1c</sub>, oltre ad avere un effetto più evidente in termini di riduzione di glicemia post-prandiale, peso corporeo e dose di insulina, mentre non sarebbe significativo l'effetto sulla glicemia a digiuno. In tutti questi studi, però, lixisenatide è sempre stata somministrata prima di colazione. Forse è tempo di ripetere, anche con questa combinazione, quanto la ricerca clinica italiana ha già fatto con lo studio ELEONOR<sup>11</sup>, quando si esplorò la fattibilità, sicurezza ed efficacia dello schema basal-plus.

## Bibliografia

- DeFronzo RA, Eldor R, Abdul-Ghani M. *Pathophysiologic approach to therapy in patients with newly diagnosed type 2 diabetes*. *Diabetes Care* 2013;36(Suppl 2):S127-38.
- Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, et al.; American Diabetes Association (ADA); European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Management of hyperglycemia 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)*. *Diabetes Care* 2012;35:1364-79.
- Ahrén B. *GLP-1 for type 2 diabetes*. *Exp Cell Res* 2011;317:1239-45.



- <sup>4</sup> Balena R, Hensley IE, Miller S, et al. *Combination therapy with GLP-1 receptor agonists and basal insulin: a systematic review of the literature*. Diabetes Obes Metab 2013;15:485-502.
- <sup>5</sup> Meier JJ. *GLP-1 receptor agonists for individualized treatment of type 2 diabetes mellitus*. Nat Rev Endocrinol 2012;8:728-42.
- <sup>6</sup> Schmidt LJ, Habacher W, Augustin T, et al. *A systematic review and meta-analysis of the efficacy of lixisenatide in the treatment of patients with type 2 diabetes*. Diabetes Obes Metab 2014;16:769-79.
- <sup>7</sup> Scott LJ. *Lixisenatide: a review of its use in patients with type 2 diabetes mellitus*. BioDrugs 2013;27:509-23.
- <sup>8</sup> Ahrén B, Gautier JF, Berria R, et al. *Pronounced reduction of postprandial glucagon by lixisenatide: a meta-analysis of randomized clinical trials*. Diabetes Obes Metab 2014;16:861-8.
- <sup>9</sup> Ahrén B, Vorokhobina N, Souhami E, et al. *Equal improvement in glycaemia with lixisenatide given before breakfast or the main meal of the day*. J Diabetes Complications 2014;28:735-41.
- <sup>10</sup> Charbonnel B, Bertolini M, Tinahones FJ, et al. *Lixisenatide plus basal insulin in patients with type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis*. J Diabetes Complications 2014 Jul 18.
- <sup>11</sup> Nicolucci A, Del Prato S, Vespasiani G; ELEONOR Study Group. *Optimizing insulin glargine plus one injection of insulin glulisine in type 2 diabetes in the ELEONOR study: similar effects of telecare and conventional self-monitoring of blood glucose on patient functional health status and treatment satisfaction*. Diabetes Care 2011;34:2524-6.

**Marco Comaschi**

UO Medicina Interna – ICLAS – GVM  
Care & Research, Rapallo

**CORRISPONDENZA**

MARCO COMASCHI  
marcocomaschi@hotmail.com

## Terapia dietetica del grande obeso: l'approccio con diete fortemente ipoglicidiche chetogeniche

La comunità medico-scientifica si divide da tempo nel dibattito tra l'uso di diete a basso o bassissimo contenuto di carboidrati (CHO) e lipidi, con valori di apporto proteico a volte anche superiore al fabbisogno teorico (cosiddette diete "chetogeniche"), e quello di diete ipocaloriche, ma più bilanciate, in cui l'apporto calorico dei CHO non

scende sotto il 40% del totale, con netta riduzione dei lipidi e proteine sui limiti bassi del fabbisogno quotidiano (0,8/kg di peso ideale). L'articolo pubblicato sulla rivista *Endocrine* (Impact Factor 2,250) dal gruppo spagnolo di Basilio Moreno e i suoi collaboratori delle Università di Madrid, Barcellona e El Ferrol <sup>1</sup> si iscrive proprio in

questo ambito: in questo caso si tratta di un lavoro di intervento a confronto in un gruppo di pazienti "grandi obesi". Infatti tutti i soggetti presentavano un BMI > 30 (Tab. I), e circa un quarto della popolazione aveva un BMI > 40 kg/m<sup>2</sup>. Un gruppo è stato trattato con una dieta VLCK (*Very Low Calorie Ketogenic Diet*), utilizzan-

**Tabella I.** Caratteristiche di base dei partecipati (n = 53) (da Moreno et al., 2014, mod.) <sup>1</sup>.

	<b>METODO COMMERCIALE (n = 27)</b>	<b>DIETA IPOCALORICA (n = 26)</b>	<b>p<sup>b</sup></b>
Età (a)	44,4 ± 8,6 (32-65) <sup>a</sup>	46,3 ± 9,3 (24-62)	0,444 <sup>e</sup>
Sesso femminile (%)	81,4	96,1	0,192 <sup>f</sup>
Peso (kg)	97,9 ± 18,9	92,1 ± 17,7	0,259 <sup>e</sup>
BMI (%)	35,1 ± 4,5 (30,5-44,4)	35,1 ± 5,3 (29,5-47,3)	0,955 <sup>e</sup>
< 25 kg/m <sup>2</sup>	0	0	
25-29 kg/m <sup>2</sup>	0	11,5	
30-34 kg/m <sup>2</sup>	66,6	50,0	
35-39 kg/m <sup>2</sup>	11,1	15,3	
≥ 40 kg/m <sup>2</sup>	22,2	23,0	
Girovita (cm)	111,3 ± 13,4 (90-151)	108,2 ± 11,4 (93-140)	0,377 <sup>e</sup>
Girovita ≥ 102/88 cm (%) <sup>c</sup>	100	100	
BMI ≥ kg/m <sup>2</sup> o girovita ≥ 102/88 cm (%)	100	100	
Comorbidità e farmaci (%)			
CVD <sup>d</sup>	0,00	0,00	
Cancro	0,00	0,00	
Farmaci antiobesità	0,00	0,00	
Insulina	0,00	0,00	
Antidiabetici orali	7,4	3,8	1,000 <sup>f</sup>
Farmaci antidislipidemia	7,4	0,0	0,491 <sup>f</sup>
Farmaci antiipertensione	14,8	19,2	0,728 <sup>f</sup>

<sup>a</sup> Media ± SD; range tra parentesi (tutti i valori); <sup>b</sup> Dieta proteica comparata con dieta ipocalorica; <sup>c</sup> Girovita ≥ 102 cm per gli uomini, ≥ 88 cm per le donne; <sup>d</sup> CVD: malattie cardiovascolari; <sup>e</sup> Le differenze tra i gruppi sono state analizzate con il T test e l'ANOVA test; <sup>f</sup> Le differenze tra i gruppi sono state analizzate con il test esatto di Fisher.

do prodotti commerciali precostituiti ricchi in proteine ad alto valore biologico, molto poveri in carboidrati e lipidi, con un contenuto calorico per porzione intorno alle 100 Kcal, per un totale nella giornata della prima fase di approccio di 600-800 Kcal giornalieri.

Nelle due fasi successive, cosiddette fasi mitigate, sempre in condizioni di chetogenesi, alcuni dei piatti iniziali venivano poi sostituiti da porzioni di proteine naturali sempre a basso contenuto lipidico, ma con obbligatorie integrazioni vitaminiche, di sali minerali e di omega-3.

Si passava poi a un progressivo lento reintegro calorico (fase rieducativa) per giungere infine a uno schema di mantenimento pressoché identico a quello del gruppo di confronto, che invece riceveva fin dall'inizio una prescrizione dietetica a basso contenuto calorico (il 10% in meno del consumo calcolato; circa 1400-1800 Kcal/die) con percentuali di CHO intorno al 50% della quota calorica globale, 30% di lipidi e 20% di proteine naturali, il tutto integrato da fibra vegetale.

La durata delle diverse fasi non era predefinita, ma determinata dal raggiungimento dei target previsti, comunque la durata massima delle fasi chetogeniche non ha superato i 45 giorni.

I risultati sono davvero interessanti e il tasso di abbandono (30,8% per i pazienti trattati con VLCKD e 35% per il gruppo di controllo) si colloca a un livello noto alla classe medica.

La Figura 1 evidenzia la perdita di peso complessiva dei due gruppi nei dodici mesi di follow-up, considerando a parte anche l'analisi ITT relativa ai dropout, ed evidenzia bene come nel gruppo che ha seguito la fase chetogenica il risultato sia molto maggiore e altrettanto duraturo.

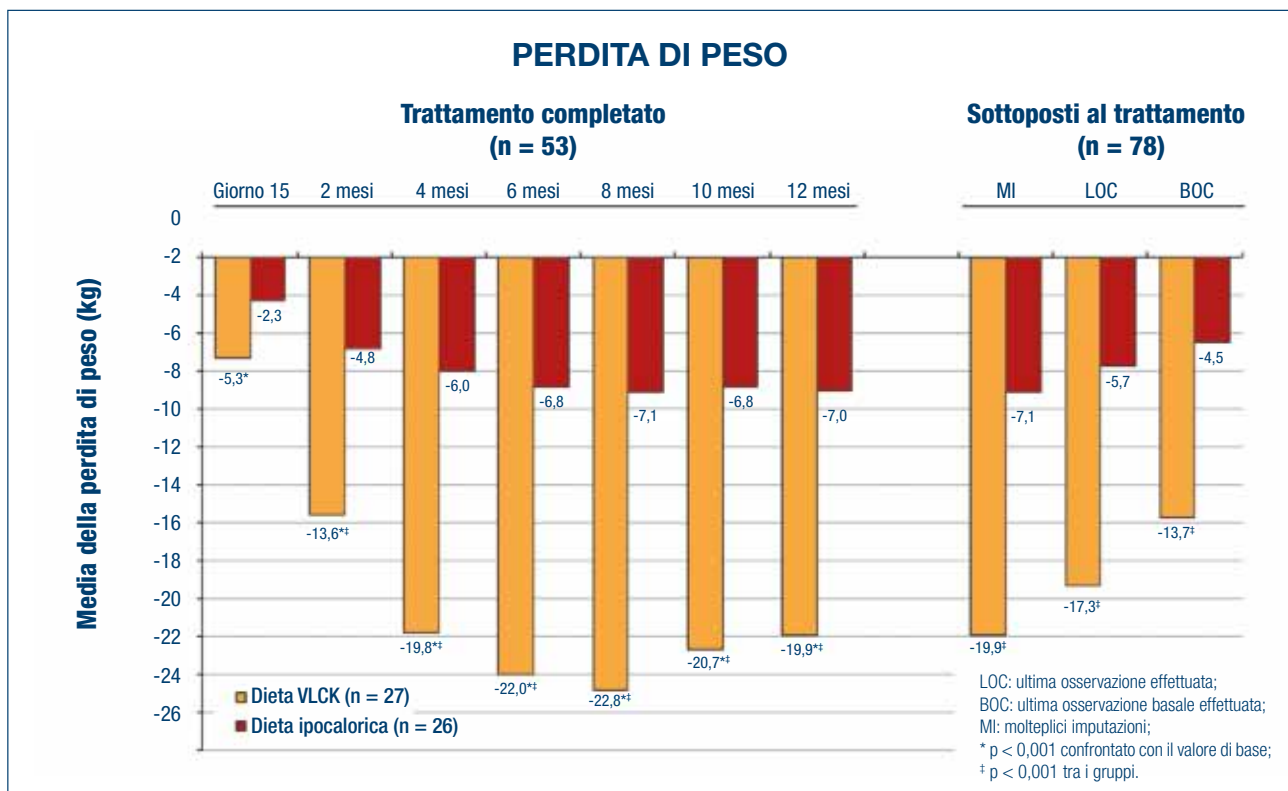
La Figura 2 esprime lo stesso concetto, evidenziando però la percentuale di pazienti che hanno raggiunto nei diversi periodi il target di calo percentuale.

I grafici in linee temporali della figura successiva (Fig. 3) sono ulteriormente esplicativi, mostrando come la progressione nel tempo dei risultati ottenuti in termini di calo di peso, BMI e del calo del peso in

eccesso seguano un andamento progressivo più marcato nelle fasi iniziali nel gruppo VLCKD, che raggiunge il nadir al sesto mese, per poi stabilizzarsi abbastanza bene nel semestre successivo. Va peraltro notato come nel gruppo di confronto il calo progressivo resti più stabile negli ultimi mesi di follow-up, anche se su valori notevolmente minori.

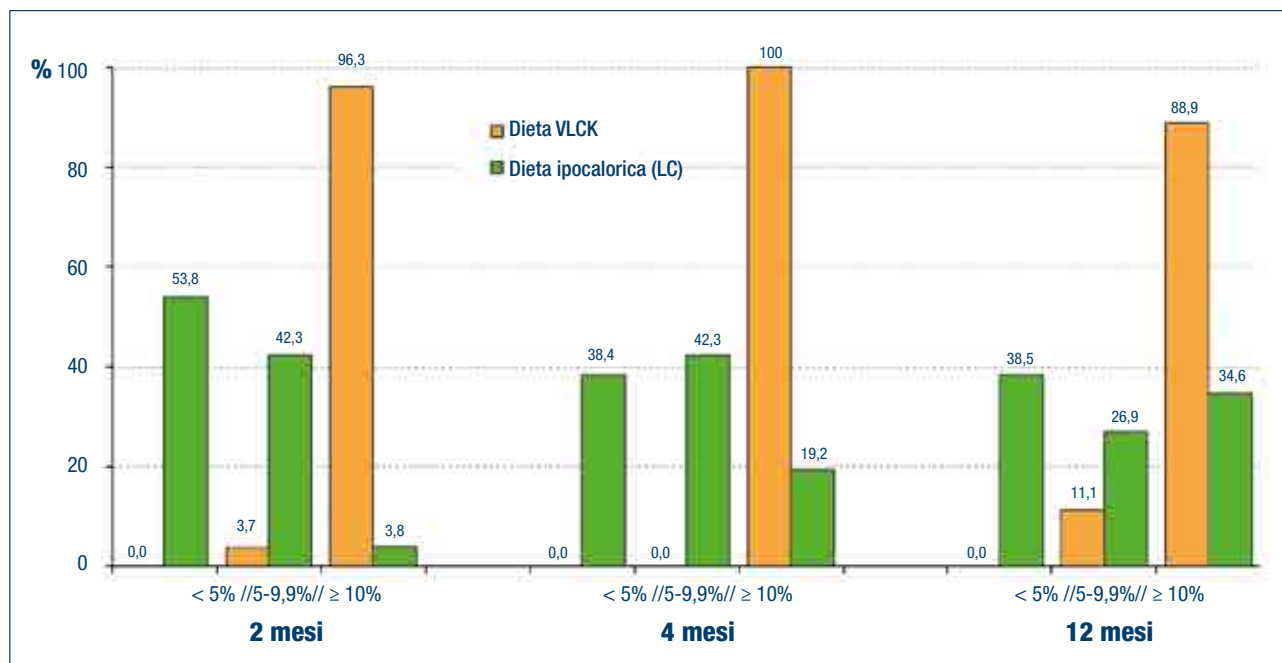
Occorre evidenziare inoltre come nel gruppo in dieta ipocalorica la percentuale di popolazione che ha perso meno del 5% del peso corporeo rimanga costante a 4 e 12 mesi (38,5% vs. 0% nel gruppo in trattamento con VLCKD).

Uno degli aspetti di maggiore interesse è che la riduzione del grasso corporeo è stata particolarmente rilevante, nel gruppo VLCKD, per quanto riguarda il grasso addominale. La Figura 4 illustra infatti molto bene il calo progressivo della circonferenza vita, che, parallelamente a quanto osservato per il BMI e per il calo assoluto in kg, è molto intensa nel primo semestre, per poi stabilizzarsi. Il gruppo LCD registra anch'esso una graduale e progressiva ridu-



**Figura 1.**

Evoluzione della perdita di peso dopo l'inizio del trattamento e durante i 12 mesi di follow-up. Sono presentati i dati dei gruppi che hanno completato il trattamento e i dati ottenuti attraverso l'analisi intention-to-treat (ITT) (da Moreno et al. 2014, mod.)<sup>1</sup>.



**Figura 2.**

Percentuale di pazienti che ha completato lo studio (n = 53), che hanno raggiunto ciascuna categoria della perdita di peso a 2, 4, e 12 mesi (da Moreno et al. 2014, mod.)<sup>1</sup>.

zione della circonferenza vita, ma significativamente minore; tuttavia anche in questo caso, come nei precedenti, il trend della riduzione ai 12 mesi di follow-up sembra mantenersi nei soggetti “di controllo”, mentre dimostra una tendenza alla lieve risalita nel gruppo probando. A fronte di una riduzione del 10% del peso corporeo si osserva un recupero medio di 1,9 cm di circonferenza addominale e del 2,5% di massa grassa rispetto al valore medio più basso.

Infine, l'analisi dei diversi fattori di rischio cardiovascolare, che rappresentavano un obiettivo secondario del lavoro, ha dimostrato una significativa riduzione degli indici di rischio globale, in entrambe le popolazioni, ma più marcata nel gruppo VLCKD. Nel complesso si può dire che il risultato più interessante di questo lavoro, che fa seguito ad altri simili<sup>2-5</sup>, è quello di aver dimostrato una persistenza a medio termine (un anno) del raggiungimento del target di calo ponderale, e soprattutto di un'ottima conservazione della massa magra. La buona tollerabilità della fase chetogenica iniziale sembra un elemento po-

sitivo, purché, come è stato nel caso di questo lavoro, ci sia un impegno multidisciplinare nel trattamento di questi pazienti, con adeguato supporto psicologico e altrettanto adeguata attività fisica costante e continuativa. Il problema, d'lemma sempre presente nella comunità medico-scientifica, è il mantenimento nel tempo dei risultati raggiunti<sup>6</sup>.

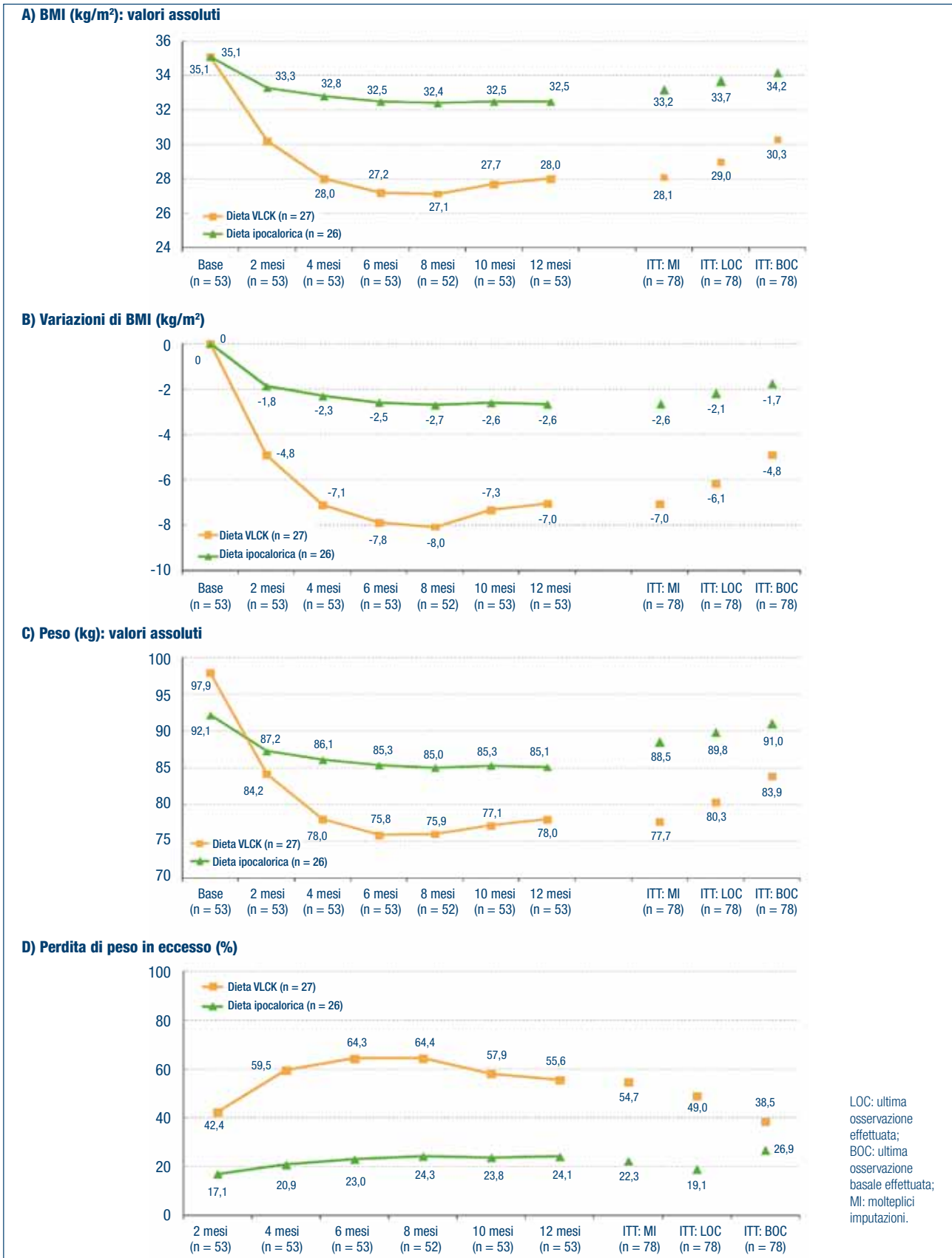
Un altro problema, apparentemente meno “scientifico”, ma certamente più rilevante dal punto di vista psicosociale, è rappresentato dai rischi “divulgativi” di certi approcci dietetici.

Gli approcci terapeutici dietetici per la cura dell'obesità rappresentano una delle più frequenti cause di dibattiti in seno alla comunità scientifica specialistica ormai da moltissimi anni, ma al di là degli aspetti puramente scientifici hanno spessissimo ricadute importanti sui comportamenti delle persone, perché travalicano la pura area scientifica per finire sui grandi media più o meno specializzati.

Il rischio da evitare è quello che l'approccio dietetico, soprattutto nel paziente in sovrappeso (BMI compreso tra 26 e

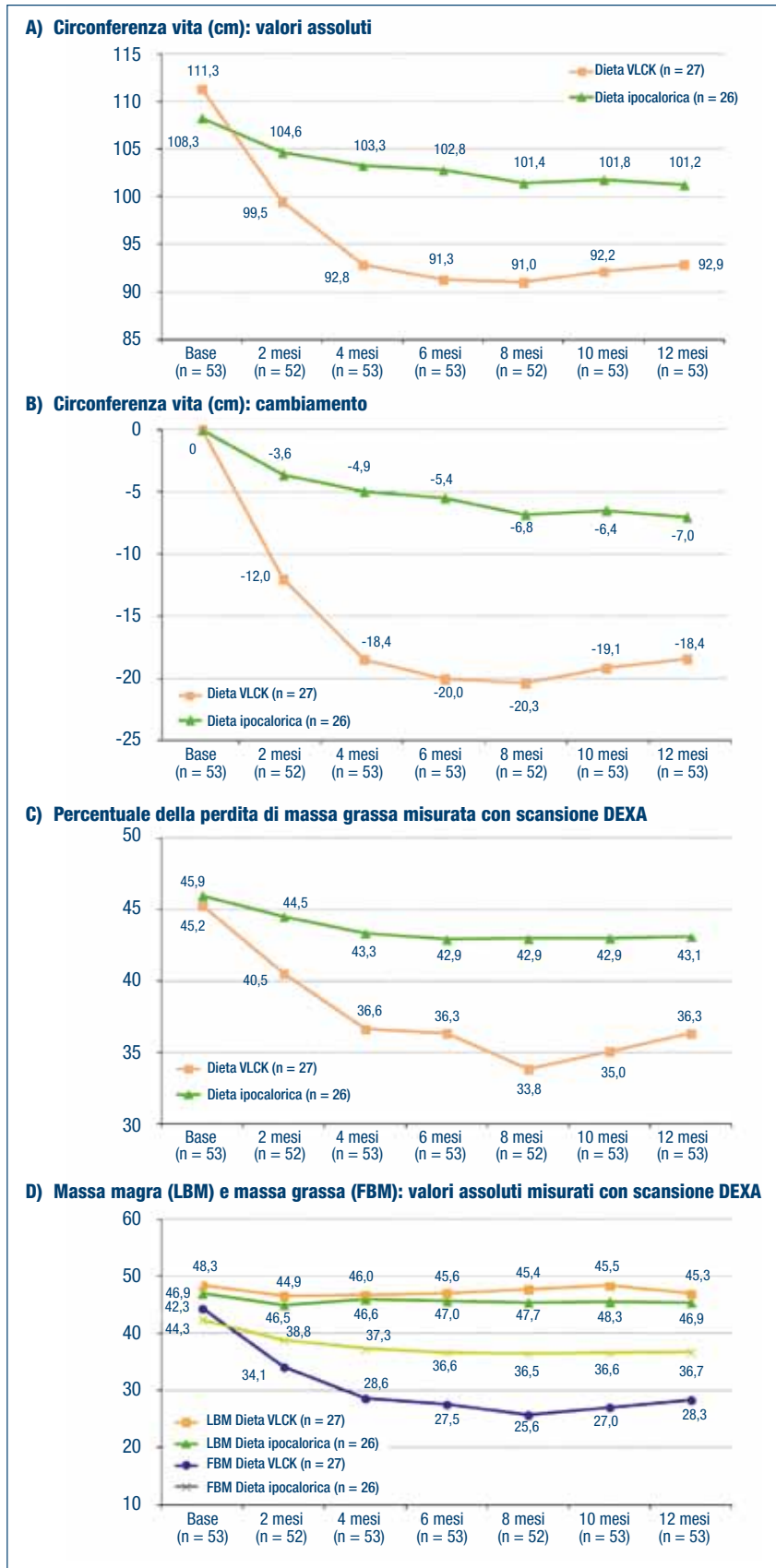
30 kg/m<sup>2</sup>), non sia accompagnato da un supporto multidisciplinare di tipo educativo e correlato a un'attività fisica regolare, e diventi una sorta di “fai da te” che si tradurrebbe facilmente in fallimenti.

Nel soggetto sovrappeso o obeso l'approccio educativo, “cognitivo-comportamentale”, resta ancora il miglior sistema, per ottenere quelle durature modificazioni degli stili di vita che hanno dimostrato di essere notevolmente efficaci come prevenzione del diabete e delle malattie cardiovascolari. D'altra parte l'approccio dietetico a basso regime calorico ha anche dimostrato notevole efficacia nel controllo del diabete tipo 2<sup>7</sup>. Approcci mirati come quello descritto dall'articolo di Moreno et al. sul soggetto grande obeso (BMI > 35 kg/m<sup>2</sup>) motivato e adeguatamente supportato, in cui l'eventuale terapia chirurgica sia rifiutata o differibile, come dimostrato dai lavori di Pekkarinen del 1997<sup>8</sup>, hanno un ruolo importantissimo nella lotta all'obesità. Nei soggetti “borderline” (BMI compreso tra 28 e 34 kg/m<sup>2</sup>), lo schema proposto può essere estremamente vantaggioso e utile,



**Figura 3.**

Valutazione della perdita di peso nei gruppi che hanno concluso il trattamento con dieta chetogenica e dieta ipocalorica e nei gruppi ITT (da Moreno et al. 2014, mod.)<sup>1</sup>.



**Figura 4.** Valutazione della composizione corporea dei pazienti in dieta VLCK e dei pazienti in dieta LC al termine dello studio (da Moreno et al. 2014, mod.)<sup>1</sup>.

quando accompagnato, come più volte ribadito, dai necessari supporti psicologici e di training fisico. Il mantenimento di una buona “massa magra” e la “durability” dei risultati offrono un panorama molto favorevole.

**Bibliografia**

- Moreno B, Bellido D, Sajoux I, et al. *Comparison of a very low-calorie-ketogenic diet with a standard low-calorie diet in the treatment of obesity.* Endocrine 2014 Mar 4 [Epub ahead of print].
- Paoli A, Cenci L, Grimaldi KA. *Effect of ketogenic Mediterranean diet with phytoextracts and low carbohydrates/high-protein meals on weight, cardiovascular risk factors, body composition and diet compliance in Italian council employees.* Nutr J 2011;10:112.
- Bravata DM, Sanders L, Huang J, et al. *Efficacy and safety of low-carbohydrate diets: a systematic review.* JAMA 2003;289:1837-50.
- Wyllie-Rosett J, Davis NJ. *Low-carbohydrate diets: an update on current research.* Curr Diab Rep 2009;9:396-404.
- Delbridge E, Proietto J. *State of the science: VLED (Very Low Energy Diet) for obesity.* Asia Pac J Clin Nutr 2006;15(Suppl):49-54.
- Anderson JW, Konz EC, Frederich RC, et al. *Long-term weight-loss maintenance: a meta-analysis of US studies.* Am J Clin Nutr 2001;74:579-84.
- Lim EL, Hollingsworth KG, Aribisala BS, et al. *Reversal of type 2 diabetes: normalisation of beta cell function in association with decreased pancreas and liver triacylglycerol.* Diabetologia 2011;54:2506-14.
- Pekkarinen T, Mustajoki P. *Use of very low-calorie diet in preoperative weight loss: efficacy and safety.* Obes Res 1997;5:595-602.

# La chetoacidosi diabetica nell'adulto: cosa fare

## Un approccio pragmatico alla terapia

### Riassunto

La terapia della chetoacidosi diabetica (CAD) è molto complessa e articolata e richiede interventi su vari livelli. Sull'argomento esistono molti libri, articoli e documenti web sui quali è possibile approfondire le conoscenze di fisiopatologia relative a questa temibile complicanza clinica del diabete.

Con questo articolo si intendono fornire delle indicazioni con un approccio pragmatico per gestire al meglio la CAD, anche in contesto non specialistico.

### PAROLE CHIAVE

**Diabete, chetoacidosi diabetica, complicanze acute diabete**

### Introduzione

La CAD è un'emergenza endocrina con alto rischio di pericolo di vita causata dalla mancanza assoluta o relativa di insulina e da un aumento degli ormoni controregolatori.

La prima descrizione risale al 1866 e fino all'introduzione della terapia insulinica, nel 1922, il suo decorso era quasi sempre fatale. Anche se trattata tempestivamente e in maniera adeguata, ancora oggi nei paesi occidentali è riportata una mortalità di circa il 4%, specie negli anziani. La CAD è più comune nei pazienti diabetici con malattie intercorrenti, a causa del maggiore fabbisogno di insulina o per una sospensione della terapia insulinica. Nell'infanzia e nell'adolescenza, tuttavia, essa si può presentare come primo sintomo del diabete. La sintomatologia acuta di solito evolve in un periodo di circa 24 ore.

I protocolli terapeutici di seguito descritti

tengono conto delle più recenti linee guida messe a punto dalle società scientifiche diabetologiche e delle nuove tecnologie per la misurazione dei chetoni al letto del paziente (Tab. I).

### Fisiopatologia

Quando per mancanza di insulina il glucosio non viene utilizzato dai tessuti, l'azione del glucagone e degli altri ormoni controregolatori fa attivare fonti energetiche alternative. Lo squilibrio fra gli effetti dell'insulina e quello degli ormoni controregolatori sul metabolismo intermedio costituisce il fattore critico nella patogenesi della CAD. Nel fegato il glucagone fa aumentare la produzione di glucosio (neoglucogenesi e glicogenolisi) e ciò contribuisce all'iperglicemia. Nel tessuto adiposo, la mancanza di insulina e l'azione delle catecolamine fa rilasciare acidi grassi che nel fegato vengono

trasformati nei corpi chetonici acido  $\beta$ -idrossibutirrico, acetone e acido acetoacetico causando una riduzione del pH (*acidosi metabolica*).

La persistente iperglicemia a sua volta causa diuresi osmotica con *disidratazione* e *perdita di elettroliti*, peggiorati dall'eventuale presenza di vomito e/o diarrea.

### Sintomatologia

- *Sintomi da iperglicemia cronica.* Poliuria, polidipsia, perdita di peso.
- *Segni e sintomi da deplezione di volume.* Lingua e mucose asciutte. Bulbi oculari infossati. Turgore della cute ridotto. Tachicardia e ipotensione ortostatica.
- *Sintomi da acidosi e deplezione di potassio.* Anoressia, nausea, vomito, dolori addominali, ileo paralitico. Questi sintomi, associati alla leucocitosi (fino a 40.000/mm<sup>3</sup>), possono mimare un

**Damiano Gullo**

U.O. Clinicizzata di Endocrinologia, Ospedale Garibaldi-Nesima, Facoltà di Medicina, Catania

### CORRISPONDENZA

DAMIANO GULLO  
damiano.gullo@poste.it

### Tabella I. Punti chiave nella diagnosi e nella terapia della CAD.

- Nei pazienti con diabete mellito tipo 1 le infezioni, per omessa o inadeguata terapia insulinica, sono una comune causa scatenante di acidosi metabolica, aumento della glicemia (anche modesta), disidratazione e deplezione di K
- La CAD si può presentare a qualsiasi età con o senza pregressa diagnosi di diabete
- Diagnosi: iperglicemia (> 250 mg/dL), pH < 7,30, aumentata chetonemia (e chetonuria)
- La misura del pH venoso è sufficiente nella maggior parte dei casi
- Un bolo iniziale di insulina non è necessario. La terapia insulinica va effettuata dopo l'inizio della reidratazione con soluzione fisiologica
- La deplezione di K c'è sempre, anche con potassiemia normale. La supplementazione di K non va dimenticata
- Uso del bicarbonato con prudenza e solo in caso di grave stato di acidosi (pH < 7,0).
- Vanno adottati protocolli operativi scritti con un foglio terapeutico e di monitoraggio continuo del bilancio idrico, dei segni vitali, dei risultati dei test di laboratorio fondamentali

addome acuto che può indirizzare erroneamente questi pazienti ai reparti di chirurgia. Se il dolore addominale non si risolve con il trattamento della chetoacidosi prendere in considerazione altre patologie intra-addominali.

- **Sintomi neurologici.** Vari livelli di alterazione dello stato di coscienza. I sintomi sono dovuti sia allo stato di iperosmolarità, quando presente, sia alle alterazioni del pH a livello del liquor cerebrospinale. Disturbi comportamentali (non è raro il ricovero di tali pazienti presso reparti psichiatrici).
- **Sintomi da acidosi metabolica.** Respiro compensatorio profondo e frequente (Kussmaul) che si manifesta quando il pH raggiunge valori intorno a 7,2. La profondità del respiro è proporzionale all'acidosi. Alito fruttato a causa dell'eliminazione polmonare dell'acetone.
- **Sintomi dell'eventuale malattia precipitante.** Polmoniti, influenza, gastroenteriti, infezioni vie urinarie. Infarto miocardico acuto. Traumi. Abuso di cocaina (omissione insulina e aumento catecolamine).

## Laboratorio ed esami strumentali

- **Glicemia.** In genere valori fra 250 e 800 mg/dL. Il monitoraggio della glicemia può essere eseguito al letto del paziente su sangue capillare con i moderni apparecchi portatili (glucometri).
- **Chetonemia.** Il rilevamento dei chetoni ematici al letto del paziente è diventato negli ultimi anni uno strumento utilissimo nella diagnosi e nel follow-up della CAD. Le strisce reattive, simili a quelle usate per il glucosio, dosano il beta-idrossibutirrato (BHB). Alla diagnosi i valori di BHB sono  $> 3,5$  mmol/L (vn  $< 0,5$ ). Successivamente il controllo della chetonemia va effettuato ogni 1-2 ore fino alla normalizzazione dei valori. Poiché la risoluzione della CAD è correlata alla soppressione della produzione dei chetoni, il dosaggio della chetonemia in tempo reale risulta il metodo più semplice ed efficace per il monitoraggio della terapia.
- **Equilibrio acido-base.** Quadro di acidosi metabolica. Bicarbonato  $< 15$  mmol/L o mEq/L (vn 24-26); pH  $< 7,3$ . Il prelievo può essere *arterioso o venoso* poiché l'unico parametro significativamente diverso fra i due metodi è la PO<sub>2</sub>. Il prelievo arterioso va riservato ai casi in cui si sospetta un'insufficienza respiratoria.
- **Anion gap.** È un parametro usato nella diagnosi differenziale delle acidosi metaboliche. È concettualmente complesso, utile ma non indispensabile sia nella diagnosi sia nel follow-up della CAD. Per motivi di praticità questo calcolo può essere anche omesso.
- **Elettroliti.**
  - **Potassio.** Nel CAD si ha un deficit di potassio totale corporeo di circa 300-400 mEq. Tuttavia, a causa di complessi fenomeni di ridistribuzione transcellulare dovuti al deficit di insulina, all'acidemia e all'ipertonicità del plasma, i livelli plasmatici di K<sup>+</sup> al momento della diagnosi sono spesso nella norma o lievemente aumentati.
  - **Sodio.** La sodiemia è tendenzialmente bassa o nella norma. Nel caso specifico va ricordato che l'iperglicemia causa spostamento osmotico di acqua dalle cellule con una riduzione diluizionale della sodiemia (pseudoiponatremia). Per una stima dei valori di sodio attesi dopo la normalizzazione della glicemia vanno aggiunti 1,5 mEq al sodio misurato (mEq/L) ogni 100 mg per dL di glucosio oltre il normale valore di 100 mg/dL. Ad esempio, se la glicemia è 514 mg/dL e il sodio 134 mEq/L si ha:  $4 \times 1,5 = 6$  da aggiungere a 134. Quindi il valore di sodiemia atteso sarà di circa 140 mEq/L.
  - **Magnesio.** La magnesemia può essere ridotta nelle chetoacidosi di lunga durata, per perdita renale e/o ridistribuzione di magnesio da carenza insulinica.
  - **Fosfato.** È quasi sempre presente un deficit di fosfato per diuresi osmotica e alterato riassorbimento renale del fosforo.
- **Funzione renale.** Azotemia e creatinemia in genere aumentano per insufficienza pre-renale. La funzione renale di norma si normalizza con la reidratazione.
- **Emocromo.** Leucocitosi neutrofila (15000-40000/mm<sup>3</sup>) secondaria alla disidratazione, all'aumento di citochine proinfiammatorie (TNF-alfa, interleuchine) e degli ormoni controregolatori.
- **CPK, transaminasi e amilasi.** Aumento aspecifico nel 30-50% dei pazienti.
- **Es. urine.**
  - **Corpi chetonici.** La valutazione dei corpi chetonici urinari, mediante strisce reattive, è il metodo tradizionalmente utilizzato per la diagnosi. In realtà questa metodica, semplice ed economica, è stata ormai superata dal dosaggio della chetonemia capillare (vedi sopra). Ragioni tecniche fanno preferire quest'ultima alla chetonuria. Il dosaggio dei chetoni urinari si basa sullo sviluppo di viraggi di colore quando l'acido acetoacetico reagisce con il nitroprussiato il quale, invece, non reagisce con l'HBH. Quest'ultimo, oltre a essere presente nel plasma in concentrazioni molto elevate, viene convertito in acido acetoacetico durante la correzione dell'acidosi. Pertanto nelle ore che seguono l'inizio della terapia la positività della reazione può risultare ancora elevata senza che ciò implichi un peggioramento dell'acidosi, con un risultato falsamente positivo. Pertanto il dosaggio dei chetoni urinari mentre ancora riveste una certa utilità al momento della diagnosi, non è appropriato per monitorare la correzione dello stato di acidosi. In sintesi: SI per la diagnosi, NO per il monitoraggio della terapia.
  - **Esame microscopico.** Per evidenziare l'eventuale presenza di infezioni urinarie.
- **Saturazione dell'ossigeno.** Usare il pulsossimetro per misurare in tempo reale la saturazione in O<sub>2</sub> e la frequenza cardiaca. Quando la SaO<sub>2</sub> scende sotto il 94% si ha ipossia tissutale.
- **ECG.** Possibili aritmie e alterazioni elettrocardiografiche legate alla deplezione di potassio.
- **Ricerca possibili fonti di infezione.** Rx torace, tampone faringeo etc.



## Terapia (Tab. II)

### 1. Reidratazione

Nota: Una tempestiva e adeguata reidratazione è la chiave principale del successo nella terapia della CAD.

Il deficit idrico nell'adulto varia in genere da 3 a 6 litri e dipende dalla quantità dei liquidi persi e della gravità del vomito e/o diarrea.

#### Quantità di liquidi

Nelle prime 10-12 ore vanno infusi da 250 a 500 mL/h. Raramente, in presenza di grave ipovolemia, può essere necessario iniziare con 1 litro di liquidi durante la prima ora.

Nel calcolo dei liquidi da infondere va tenuto conto che, a causa della diuresi osmotica, non tutti i liquidi somministrati nelle prime ore verranno ritenuti, oltre a eventuale presenza di iperpiressia (perdite insensibili) e sudorazione (perdite sensibili) che possono fare aumentare in maniera significativa il fabbisogno idrico.

La correzione del deficit idrico va completata nelle successive 12 ore anche attraverso la via orale, quando le condizioni cliniche lo permettono.

Reidratare con cautela in presenza di malattie cardiovascolari o oliguria e negli anziani.

#### Tipo dei liquidi

*Fase A: ristabilimento volume/perfusione.* Poiché l'ipoperfusione degli organi vitali conseguente all'ipovolemia si associa a mortalità e morbilità elevata, la priorità nel trattamento va diretta al ristabilimento del volume plasmatico.

Pertanto, anche in condizioni di iperosmolarità plasmatica, cioè con sodiemia molto elevata, che nella CAD non si osserva frequentemente, è opportuno iniziare con soluzione fisiologica (NaCl 0,9%) che, rimanendo nello spazio extracellulare per circa i 2/3 della quantità infusa, permette un recupero del volume plasmatico più rapido. Ciò significa che in questa fase l'eventuale impiego di soluzioni glucosate deve pre-

Tabella II. Terapia della CAD

1. Reidratazione	Soluzione fisiologica
2. Correzione iperglicemia	Idratazione Insulina
3. Correzione deficit elettroliti	Potassio Magnesio
4. Correzione acidosi	Blocco chetogenesi Smaltimento corpi chetonici Bicarbonato
5. Complicanze	Edema cerebrale Infezioni Trombosi Acidosi ipercloremica Sindrome da distress respiratorio

vedere l'integrazione con cloruro di sodio concentrato (sodio cloruro 2 mEq/mL, soluzione al 7%, v. dopo).

*Fase B: recupero liquidi intracellulari.* Dopo le prime 10-12 ore di terapia con soluzione fisiologica va ripristinato il deficit di acqua libera intracellulare invitando il paziente a bere ed eventualmente dimezzando il cloruro di sodio nelle soluzioni da infusione.

### 2. Correzione iperglicemia

L'iperglicemia si corregge con l'idratazione e con la terapia insulinica.

#### Idratazione

L'idratazione (v. sopra) contribuisce alla riduzione dei livelli glicemici attraverso l'espansione del volume plasmatico e l'aumento della eliminazione del glucosio per migliorata perfusione renale.

#### Terapia insulinica

*Scopo della terapia insulinica: correzione dell'iperglicemia e inibizione della chetogenesi con conseguente miglioramento dello stato di acidosi.*

Insulina regolare o analoghi rapidi 0,1-0,14 U/kg/h attraverso pompa per infusione<sup>1</sup> (ad es. 7-10 U/h in paziente di 70 kg). L'insulina basale (Lantus, Levemir) e

l'eventuale terapia insulinica con microinfusore vanno sospesi. Non è necessario somministrare un bolo di insulina come si consigliava negli anni passati. Se alla seconda ora la glicemia ancora non si è ridotta e non ci sono stati errori nella somministrazione o rallentamenti nella reidratazione, raddoppiare la quantità di insulina (0,2 U/kg/h). *L'azione dell'insulina e l'espansione del volume plasmatico sono in grado in genere di fare ridurre la glicemia di circa 100 mg/dL/ora.*

Al raggiungimento di valori di glicemia intorno a 250 mg/dL (in genere dopo 4-5 ore) sostituire la soluzione fisiologica (NaCl 0,9%) fino a quel momento utilizzata con una soluzione glucosata al 5 o al 10% regolando in maniera empirica l'infusione dell'insulina attraverso la pompa<sup>2</sup> (aumentando o diminuendo di poche unità) in modo da mantenere la glicemia intorno a 200 mg/dL. La somministrazione di glucosio e insulina è indispensabile per bloccare la chetogenesi. Malgrado l'iperglicemia il pool del glucosio circolante è inferiore a quello del fegato (glicogeno) e si esaurisce velocemente. Il fegato stesso è spesso depauperato di glicogeno. Di conseguenza aumenta il rischio di ipoglicemia che va evitata sia perché l'azione degli ormoni contro-regolatori può causare una chetosi da rimbalzo, sia per il rischio di aritmie cardiache.

La somministrazione di insulina, inoltre,

<sup>1</sup> Diluire 50 U di insulina lispro (Humalog®), aspart (NovoRapid®) o glulisina (Apidra®) in 50 ml di soluzione fisiologica (1 U/ml). Ad esempio: 7 U/ora = 7 ml/ora. L'insulina Apidra® non va miscelata con soluzione glucosata 5% o soluzione di Ringer per incompatibilità con queste soluzioni. Nel caso di difficoltà nella somministrazione di insulina per via infusoriale (ad es. mancanza di pompa) si può prendere in considerazione la somministrazione per via sottocutanea alla posologia di 0,1 U/kg ogni ora.

<sup>2</sup> Usare soluzione fisiologica con glucosio al 5% oppure soluzioni glucosate al 5% addizionate di NaCl concentrato (2 mEq/ml, f. 10 ml): 4 f in 500 ml permettono di ottenere una concentrazione di sodio di 148 mEq/l.

non va sospesa al raggiungimento di valori vicini alla normalità (100-110 mg/dl). La normoglicemia si riesce a ottenere in poche ore mentre la chetoacidosi si risolve in tempi più lunghi. L'emivita plasmatica dell'insulina è di circa 10 min; se si sospende la somministrazione dell'insulina si assisterà inevitabilmente a un peggioramento dell'acidosi venendo a cessare il blocco della chetogenesi, già nell'arco di pochi minuti. Questo costituisce un ulteriore motivo dell'importanza e dell'utilità del monitoraggio costante dei chetoni plasmatici al letto del paziente.

### Transizione alla via sottocutanea

La terapia convenzionale va ripresa alla risoluzione della crisi: glicemia < 200 mg/dL, bicarbonato plasmatico ≥ 15 mEq/L e pH venoso > 7,3, utilizzando i comuni schemi basal-bolus, analogo rapido ai pasti e insulina basale (glargina o detemir) la sera. Data la breve emivita dell'insulina somministrata per via endovenosa, la sospensione della terapia infusione va effettuata dopo circa 2 ore dall'iniezione per via sottocutanea.

## 3. Correzione deficit di elettroliti

### Potassio (K)

La terapia con sali di potassio è indispensabile a causa della rapida redistribuzione cellulare del potassio dal compartimento plasmatico che avviene non appena si inizia la terapia reidratante e insulinica. La mancata supplementazione espone il paziente a gravi rischi di aritmie cardiache da ipopotassiemia.

*Preparazioni di potassio.* Preparazioni con-

centrate (f. da 10 ml, 2-3 mEq/mL) a base di acetato, fosfato, lattato di potassio, debolmente alcalinizzanti. Superata la fase acuta il potassio può essere somministrato per os (Lento-Kalium o KCL retard 4-6 cp al giorno, 32-48 mEq/die) fino alla normalizzazione della potassiemia.

*Dose.* La terapia con sali di potassio può essere iniziata contestualmente alla terapia reidratante, con basse dosi di potassio. Successivamente, appena noti i valori della potassiemia, si può seguire lo schema indicato nella Tabella III. In genere nelle prime 24 ore vengono somministrati circa 200-300 mEq di potassio. Ridurre la velocità di infusione (5-15 mEq/h) in presenza di oliguria persistente. L'eventuale *terapia con bicarbonato* necessita supplementazione di potassio per fenomeni di redistribuzione transcellulare dovuta al bicarbonato stesso (15 mEq di potassio ogni 40 mEq circa di bicarbonato).

### Magnesio (Mg)

Un deficit di magnesio è spesso presente con sintomi che si sovrappongono a quelli da ipocalcemia e ipopotassiemia. In presenza di valori di magnesemia inferiori alla norma è sufficiente somministrare 1-2 f. i.v di solfato di magnesio al giorno per i primi 2-3 giorni.

### Fosfato (P)

Non è necessario correggere la deplezione di fosfato.

## 4. Correzione acidosi

Nota: Nella CAD la produzione di idroge-

nioni si interrompe con il *blocco della chetogenesi* (terapia insulinica) e con lo *smaltimento dei corpi chetonici* per via renale (ristabilimento perfusione). Solo in determinate limitate condizioni può essere indicato l'impiego del *bicarbonato*.

### Bicarbonato

L'uso bicarbonato nella CAD è da anni oggetto di numerose controversie per i potenziali rischi legati al suo impiego. Fra i più importanti: a) alcalosi tardiva da rimbalzo<sup>3</sup>; b) spostamento a sinistra della curva di dissociazione dell'Hb (O<sub>2</sub> resta più legato all'Hb) con teorico peggioramento dell'ossigenazione tissutale; c) riduzione del pH del liquor cerebrale da passaggio di CO<sub>2</sub> (HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> + H<sup>+</sup> = H<sub>2</sub>O + CO<sub>2</sub>) con acidosi paradossa a livello del sistema nervoso centrale e possibile peggioramento del livello di coscienza. La terapia con il bicarbonato inoltre nei bambini e negli adolescenti potrebbe essere implicata alla comparsa di edema cerebrale.

Di contro, l'*acidosi grave* (pH < 7,0) si associa a riduzione della gittata cardiaca (da diminuzione della frequenza e della contrattilità del miocardio), a vasodilatazione periferica, oltre a effetti negativi sulla funzione cerebrale e renale. In questo caso può essere giustificato l'*uso prudente del bicarbonato*.

L'obiettivo della terapia con il bicarbonato è il raggiungimento di un pH di circa 7,2, valore al livello del quale il paziente si può considerare fuori pericolo per il ridotto rischio di aritmie cardiache e per il recupero della contrattilità e della risposta del miocardio alle catecolamine. Per ottenere ciò sono sufficienti piccole variazioni della concentrazione di HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>.

**Tabella III.** Schema della somministrazione di potassio nella CAD. Controllare la potassiemia ogni 2-3 ore nelle prime 12 ore e ogni 4-6 ore successivamente.

TEMPI	POTASSIEMIA	VELOCITÀ DI INFUSIONE DEL POTASSIO
Inizio terapia:		10 mEq/h
appena noti	< 3,0 mEq/l	30 mEq/h
valori di potassio	3,0-4,0 mEq/l	20 mEq/h
plasmatico:	4,0-5,0 mEq/l	10 mEq/h
	> 5,5 mEq/l	interrompere infusione

<sup>3</sup> Dovuta alla contemporanea correzione dell'acidità attraverso il blocco della produzione dei chetoni e la loro metabolizzazione in HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>, e alla persistenza dell'iperventilazione fino a circa 36 ore dalla correzione dell'acidosi.

Attenzione: le formule per la stima del bicarbonato da infondere danno risultati largamente sovrastimati e sono troppo approssimative. Se ne sconsiglia l'uso. La concentrazione plasmatica del bicarbonato non va riportata alla norma (25 mEq/L) per l'inevitabile di alcalosi tardiva da rimbalzo.

*Quanto bicarbonato somministrare.* Sodio Bicarbonato 1,4% (41,7 mEq di  $\text{HCO}_3^-$ ) 1 fl. in 1 ora e quindi ricontrattare il pH venoso. Se pH ancora < 7,2 si può ripetere la somministrazione per un'altra ora o due al massimo. Se la terapia reidratante e insulinica è stata eseguita correttamente in genere non è necessario proseguire con la terapia. Aggiungere 15 mEq di potassio per ogni 40 mEq di bicarbonato a causa di fenomeni di redistribuzione di potassio dal compartimento plasmatico alle cellule.

*Soluzioni di bicarbonato.* Sodio bicarbonato 1,4% (14 g, 167 mEq/L, 334 mOsm/L; 1 fl. da 250 ml contiene 41,7 mEq di  $\text{HCO}_3^-$ ). Per non alterare il programma di infusione dei liquidi si può usare una soluzione di bicarbonato di sodio 7,5% (75 g, 893 mEq/L, 1785 mOsm/L; 1 fl. da 50 mL contiene 44,7 mEq di  $\text{HCO}_3^-$ ) aggiunta alle altre soluzioni endovenose<sup>4</sup>.

## 4. Complicanze

### Stato di coscienza

In genere la compromissione del livello di coscienza, quando presente, risponde bene alla terapia. Nei bambini, tuttavia, se dopo 3-12 ore dall'inizio della terapia si osserva un peggioramento dello stato di coscienza (letargia, torpore, coma) associato a cefalea e a vomito, ciò può essere indicativo di edema cerebrale. I protocolli di terapia nei bambini e negli adolescenti sono diversi da quelli qui descritti e non costituiscono l'oggetto di questo articolo.

### Infezioni

Il rischio di polmoniti, pielonefriti, sinusiti, oti-

te media, ascessi e setticemie è aumentato in corso di CAD. Tuttavia se la radiografia del torace è negativa, non vi sono leucociti nelle urine, dall'anamnesi e dall'esame obiettivo non emergono chiari segni di infezione e l'età del paziente non è avanzata, non è necessaria una terapia antibiotica routinaria.

### Trombosi

Il diabete si caratterizza anche per uno stato di ipercoagulabilità, specie nella CAD, con rischio di formazione di microtrombi. In pazienti con storia di immobilizzazione prolungata o con precedente anamnesi positiva per trombosi venosa il rischio di trombosi secondaria a disidratazione è aumentato fino ad alcuni giorni dopo la risoluzione della fase acuta. In questi casi è indicata la terapia profilattica con eparine a basso peso molecolare.

### Acidosi ipercloremica

In corso di terapia della CAD, a causa della maggiore perdita di sodio rispetto al cloro e delle quantità di NaCl somministrato, tende a svilupparsi uno stato di *acidosi ipercloremica* facendo perdere uno stato di acidosi metabolica. I valori di cloremia possono arrivare fino a 120 mEq/l (v.n. 95-105). Questa condizione è piuttosto comune e di scarso significato clinico e in genere si autocorregge nelle 24-48 ore seguenti con l'aumentata escrezione renale di cloro.

### Sindrome da distress respiratorio dell'adulto (*Acute Respiratory Distress Syndrome, ARDS*)

Una temibile complicanza con elevata mortalità è rappresentata dalla sindrome da distress respiratorio dell'adulto o edema polmonare non cardiogeno. Per ragioni ancora non note in rari casi si può assistere a una riduzione progressiva della pressione parziale di ossigeno con edema polmonare. Una grave ipopotassiemia non adeguatamente trattata o un importante stato di disidratazione che può mascherare un

processo broncopneumonico sono stati descritti come possibile cause (*Clinical Diabetes* 2014;32:28-31). I pazienti vanno trattati con ventilazione meccanica con intubazione endotracheale.

### Monitoraggio della terapia

Un protocollo con le istruzioni e le procedure va redatto, quando possibile, in collaborazione fra diabetologi, Pronto Soccorso e Terapia Intensiva.

Il monitoraggio attento e continuo è un punto critico della terapia della CAD. Tutti i dati vanno registrati in un foglio per le emergenze.

Un esempio di foglio di monitoraggio basato su linee guida della *Joint British Diabetes Societies* può essere consultato al seguente indirizzo web: [http://www.diabetologists-abcd.org.uk/JBDS/DKA\\_IPC\\_Pathway.pdf](http://www.diabetologists-abcd.org.uk/JBDS/DKA_IPC_Pathway.pdf) Annotare bilancio idrico, tipo di liquidi, elettroliti, vie di somministrazione dell'insulina, dati di laboratorio.

*Dati clinici.* Verificare PA, frequenza cardiaca, temperatura, stato di coscienza, frequenza respiratoria.

*Dati di laboratorio.* In linea di massima, glicemia ogni ora, chetonemia,  $\text{Na}^+$  e  $\text{K}^+$  ogni 2-3 ore per le prime 12 ore e ogni 4-6 ore successivamente. Valutazione equilibrio acido-base in funzione dello stato clinico e in caso di utilizzo di bicarbonato.

Monitoraggio risposta della terapia insulinica: glicemia e acidemia (pH, chetonemia), non chetoni urinari. Una perdurante acidosi con normalizzazione dell'anion gap indica l'instaurarsi di una *acidosi ipercloremica*.

### Letture consigliate

Sul web esistono innumerevoli siti di società scientifiche e di ospedali italiani e stranieri per ulteriori approfondimenti e suggerimenti utili per la stesura dei propri protocolli procedurali, che, si ribadisce, sono fondamentali per un approccio serio ed efficace a questa complessa condizione clinica.

<sup>4</sup> Il bicarbonato di Na 1,4% contiene  $\text{HCO}_3^-$  167 mEq/L e  $\text{Na}^+$  167 mEq/L, mentre il bicarbonato di Na 7,5% contiene  $\text{HCO}_3^-$  880 mEq/L e  $\text{Na}^+$  880 mEq/L.

# Risposte ai precedenti questionari 2014, vol. 14, n. 2

**Analoghi del glucagon-like peptide-1: cosa ci riserva il futuro**  
• E.L. Romeo, U. Alecci, A. Giandalia, R. Zingale, G. Perdichizzi, G.T. Russo

**1. Gli agonisti recettoriali del GLP-1 sono efficaci nel ridurre:**

- a. HbA<sub>1c</sub>
- b. Glicemia a digiuno
- c. Glicemia post-prandiale
- d. Tutte le risposte precedenti**

**2. L'effetto degli analoghi del GLP-1 sulla glicemia post-prandiale dipende principalmente:**

- e. Dall'effetto sul rallentamento dello svuotamento gastrico**
- f. Dall'effetto sulla secrezione di insulina e sull'inibizione della secrezione di glucagone
- g. Dall'effetto sulla riduzione del peso corporeo

**3. L'effetto degli analoghi del GLP-1 sulla glicemia a digiuno dipende principalmente:**

- a. Dal ritardo dello svuotamento gastrico
- b. Dall'azione di soppressione sulla secrezione di glucagone**
- c. Da un incremento delle concentrazioni di insulina

**Soglia di percezione vibratoria nello screening della polineuropatia sensitivo-motoria simmetrica distale: necessità di nuovi valori di riferimento specifici per età** • L. Maffei • V. Premrou • P. Roldan • M. Copetti • F. Pellegrini • M.C. Rossi, G. Vespasiani

**1. La polineuropatia sensitivo-motoria simmetrica distale (DNP) nei diabetici:**

- a. Espone a un rischio di ulcere e infezioni al piede 7 volte maggiore
- b. Produce sintomi in meno del 50% dei casi
- c. Quando sintomatica i sintomi sono bruciori, parestesie, dolore profondo, sensazione elettrica
- d. Tutte le precedenti**

**2. Per lo screening del DPN, oltre all'esame obiettivo del piede viene raccomandato uno o più dei seguenti metodi:**

- a. Puntura di spillo
- b. Percezione vibratoria (biotesiometria)
- c. Percezione della pressione (monofilamento)
- d. Tutte le precedenti**

**3. Lo strumento di screening che si è dimostrato più accurato nell'identificare precocemente i soggetti con maggior rischio di ulcerazione al piede è:**

- a. Puntura di spillo
- b. Percezione vibratoria (biotesiometria)**
- c. Percezione della pressione (monofilamento)
- d. Tutte le precedenti

**4. La sensibilità vibratoria:**

- a. Varia tra i sessi
- b. Varia, riducendosi con l'età**
- c. Non è operatore-dipendente
- d. Può sostituire la velocità di conduzione nervosa alla diagnosi

**5. Le linee guida dell'American Diabetes Association raccomandano che:**

- a. A tutte le persone con diabete sia fatto uno screening
- b. A tutte le persone con diabete sia fatta una elettromiografia
- c. Sia fatto un primo screening a tutti i DM2 alla diagnosi, ai DM1 dopo 5 anni e successivamente a tutti ogni anno**
- d. Tutte le precedenti

**Standard di cura del paziente con diabete mellito tipo 2 Primo step: la metformina** • M. Passamonti

**1. Le linee guida suggeriscono di intraprendere limitazioni circa l'uso della metformina in soggetti con riduzione del filtrato glomerulare (GRF). Quale affermazione è corretta:**

- a. Non farne uso in soggetti con un GRF < 30 ml/min e di intraprendere una riduzione della dose nel caso di GRF tra 45-30 ml/min**
- b. Non farne uso in soggetti con un GRF < 45 ml/min e di intraprendere una riduzione della dose nel caso di GRF tra 60-45 ml/min
- c. Non farne uso in soggetti con un GRF < 20 ml/min e di intraprendere una riduzione della dose nel caso di GRF tra 30-20 ml/min
- d. Non farne uso in soggetti con un GRF < 60 ml/min e di intraprendere una riduzione della dose nel caso di GRF tra 90-60 ml/min

**2. Il deficit di vitamina B12 è possibile, durante il trattamento con metformina. Il rischio è maggiore all'aumentare dell'età del paziente, con l'incremento della dose e con la durata d'uso. Quale si stima possa essere la percentuale di questo rischio?**

- a. 65%
- b. 45%
- c. 30%**
- d. 15%

**3. Qual è la dose di metformina che presenta il miglior rapporto efficacia/effetti collaterali ?:**

- a. 2500 mg/die
- b. 850-1000 mg 2/die**
- c. 1000 mg 3/die
- d. La dose va personalizzata al paziente

**4. Indica, tra le sotto riportate, la corretta modalità di titolazione della metformina al fine di ridurre la probabilità di comparsa degli effetti collaterali gastroenterici:**

- a. Comincia con una bassa dose di metformina (500 mg), assunta 1 o 2/die, ai pasti. Oppure, 850 mg/die. Dopo 5-7 giorni, se ben tollerata, aumenta il dosaggio a 850 mg o 2 compresse da 500 mg 2/die**
- b. Comincia con una dose di metformina 1000 mg, assunta 1 o 2/die, ai pasti. Dopo 5-7 giorni, se ben tollerata, aumenta il dosaggio a 1000 mg 3/die
- c. La titolazione della metformina è assolutamente da non attuare
- d. Nessuna delle precedenti è corretta

**5. Qual è l'affermazione corretta, in merito alle possibilità di associazione della metformina, secondo la Position Statement dell'American Diabetes Association e l'European Association for the Study of Diabetes?**

- a. Non usare la metformina con le incretine
- b. Possibile uso con gli inibitori del DPP-4, ma non con gli agonisti del GLP-1
- c. Non validata l'associazione con i tiazolidinedioni
- d. Possibilità di associare alla metformina le seguenti classi di agenti anti-iperlipidemicici: sulfonilurea, tiazolidinedioni, inibitori del DPP-4, agonisti del GLP-1 o insulina analogo basale**