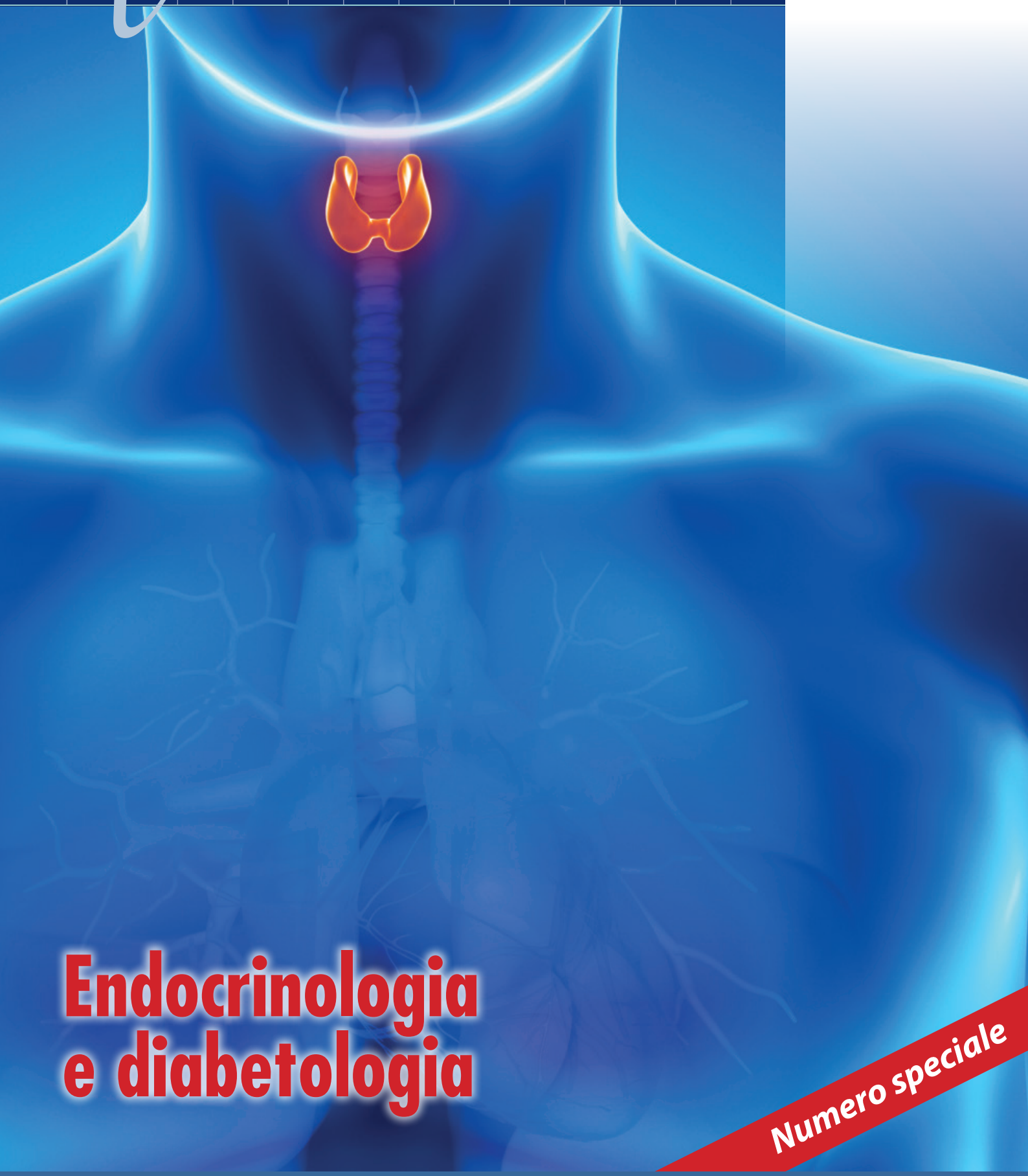
Valutare in Sanità
Una voce al servizio della Salute

RIVISTA
SCIENTIFICA

NUMERO SPECIALE



Endocrinologia e diabetologia

Numero speciale

VALUTARE IN SANITÀ
Rivista Scientifica
Registrazione presso il Tribunale di Bari
n.36 del 24/09/09

www.valutareinsanita.it

Direttore Responsabile
Maddalena Milone

Direzione, redazione e pubblicità
Meeting Planner s.r.l.
Via Alberotanza, 5
70125 Bari - Italia
Tel. 080 9905360
Fax 080 9905359
e-mail: info@meeting-planner.it
website: www.meeting-planner.it

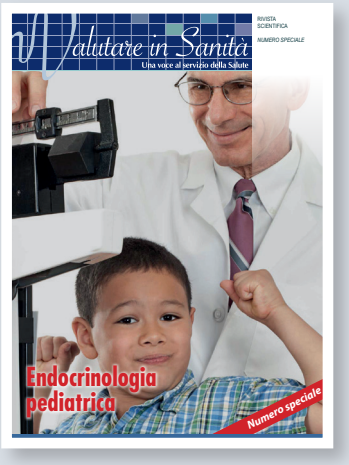
Editore
Meeting Planner s.r.l.
Via Alberotanza, 5 - 70125 Bari

Stampa
Mediatipo s.r.l.
Via delle Margherite, 26
70026 - Modugno (BA)

La Direzione non si assume la responsabilità dei contenuti delle inserzioni pubblicitarie.
È vietata la riproduzione, anche parziale, dei testi.
D.Lgs. n.196/2003 Tutela della Privacy – Informativa: Responsabile del trattamento Meeting Planner s.r.l.
Tutte le richieste di consultazione, modifica, integrazione e cancellazione dei dati personali dovranno essere inviate a Meeting Planner s.r.l.

Numero chiuso in redazione a dicembre 2017

Sommario



04 **Migliore efficacia del trattamento con Dulaglutide verso insulina basale + DPPIV-i in un paziente obeso non molto compliante**

Dott.ssa Stefania Anna Fontanarosa - Specialista in Endocrinologia e Malattie del Ricambio
ASL Lecce Distretto Campi Salentina

06 **Diabete mellito tipo 2 scompensato: un aiuto dalla natura**

Dott.Salvatore Mario Gialdino - Specialista in Endocrinologia
U.O. Medicina Interna - Ospedale di Castrovillari

07 **Paziente diabetico in tattamento con Dulaglutide**

Dott. Maria Michela Lauriola - Specialista in Endocrinologia e Malattie del Ricambio - ASL FG

08 **Mantenimento del compenso in condizioni difficili**

Dr.ssa Filomena Marisa Micale - Specialista in Endocrinologia - Poliambulatorio DSS Gallipoli - ASL LE

09 **Case study: Dulaglutide in monoterapia in paziente con intolleranza a metformina**

Dott. Gian Pio Sorice - Specialista in Endocrinologia e Malattie del Ricambio
Fondazione Policlinico A. Gemelli - Roma/Centro Diabetologico ACISMOM - Andria (BT)

Migliore efficacia del trattamento con Dulaglutide verso insulina basale + DPPIV-i in un paziente obeso non molto compliante

Dott.ssa Stefania Anna Fontanarosa - Specialista ambulatoriale diabetologia ed endocrinologia
ASL Lecce Distretto Campi Salentina

Roberto è un uomo di 43 anni, coniugato con due figli, al quale è stato diagnosticato il diabete mellito tipo 2(DMT2) circa 8 anni fa e che presenta un compenso glicometabolico estremamente labile per la sua difficoltà a seguire l'attuale terapia con insulina glargine 25 UI/die e sitagliptin /metformina 50/1000 x 2 volte/die.
È proprio in questa fase di scompenso glicemico che, verso ottobre 2016, Roberto giunge alla mia osservazione, molto polemico e sfiduciato rispetto alla classe medica per averlo a suo dire poco informato riguardo alla sua malattia e abbandonato a se stesso. Roberto appare mortificato e frustrato per l'impatto negativo che la terapia insulinica e l'automonitoraggio glicemico stanno avendo sulla sua vita lavorativa, essendo un agente assicurativo e dovendo avere, per questo, relazioni frequenti con il pubblico senza parimenti riuscire ad ottenere dei risultati glicemici ottimali che gli consentano di recuperare quello stato di benessere che lui considera ormai perso.
All'anamnesi familiare il padre è deceduto all'età di 51 anni per IMA, mentre la madre ha riscontrato il diabete mellito tipo 2 solo di recente, all'età di 67 anni ed è in buon controllo con la terapia orale.
All'anamnesi patologica remota Roberto riferisce di essere iperteso ed un po' tachicardico dalla stessa epoca del diabete e di assumere per questo Nebivololo
5mg /die; ha inoltre una diagnosi di ipertrigliceridemia in trattamento con fenofibrato 145 mg/die ed è un incallito fumatore.

Gli esami ematochimici, che mi porta in visione al momento della visita ad ottobre 2016 mostrano un evidente scompenso glicemico (HbA1c: 12%) e nonostante la terapia insulinica bed time che, per ammissione dello stesso paziente, non sempre si somministra + DPPIV-i, il profilo glicemico eseguito a domicilio dal paziente non è dei migliori e rivela una variabilità glicemica notevole con iperglicemie post prandiali ed ipoglicemie a digiuno,definita per questo dal paziente come "Glicemia ballerina".
All'esame obiettivo si osservano: peso 102 kg, altezza 178 cm, circonferenza vita 112 cm, indice di massa corporea (BMI) 32 kg/m^2, pressione arteriosa sistolica/diastolica (PAS/PAD)140/90 mmHg; fc 72 bpm ritmica; assenza di soffi carotidei, polsi periferici normosfigmici.

Trattamento

Roberto si presenta in ambulatorio con i seguenti esami: glicemia 247 mg/dl; HBA1c: 12%; creatinina 0,8 mg/dl; colesterolo totale192 mg/dl; HDL 26 mg/dl; LDL 108mg/dl; trigliceridi 289 mg/dl.
Tenendo conto della sua poca aderenza alla terapia per la difficoltà a somministrarsi l'insulina e considerato il suo fenotipo obeso, modifico la sua terapia sospendendo sia l'insulina glargine che il DPPIV-i ed introducendo la dulaglutide al dosaggio di 1.5 mg una volta a settimana , la metformina Unidie 1000 a rilascio prolungato al dosaggio di 2 gr la sera ed almeno inizialmente la gliclazide 60 mg a colazione. Inoltre integro la terapia antipertensiva con ibersartan 300 mg/die e la terapia ipolipidemizzante con simvastatina 20 mg/die e consiglio il paziente ad apportare alcune modifiche al suo stile di vita, invitandolo a smettere di fumare , a seguire un regime dietetico adeguato alla sua patologia ed a svolgere una regolare attività fisica. Gli prescrivo, inoltre, una visita cardiologica, oculistica ed un ecocolor doppler dei tronchi sovraortici (TSA) come follow-up per le complicanze macro- microangiopatiche.

Risultati

Dopo un mese di cura Roberto torna in ambulatorio visibilmente più soddisfatto e presenta un'emoglobina glicosilata nettamente migliorata anche se ancora non a target pari a 8.8% senza però un concomitante miglioramento dei suoi valori antropometrici per una cattiva aderenza alla dieta ed un non evidente cambiamento del suo stile di vita che il paziente attribuisce dovuto alla tipologia del suo lavoro. Riferisce alcune ipoglicemie sia a digiuno e talvolta anche postprandiali e pertanto nel riconfermare tutta la terapia , sospendo la gliclazide 60 e riprogrammo un controllo a sei mesi
Dopo sei mesi di trattamento con dulaglutide 1.5 mg a settimana e 2 gr di metformina Unidie 1000 a rilascio prolungato, Roberto appare visibilmente dimagrito ed esibisce i seguenti esami ematochimici che evidenziano un compenso glico- metabolico completo: Glicemia: 101 mg/dl; HbA1c: 6.0%; Colesterolo Tot 128; HDL 35; trigliceridi 120 mg; LDL 100mg/dl. Anche suoi parametri antropometrici risultano notevolmente migliorati con una riduzione di 10 Kg rispetto al peso precedente al trattamento e valori pressori a target pari a pressione arteriosa sistolica/diastolica (PAS/PAD)130/80 mmHg.

Il paziente ad un anno di trattamento mantiene lo stesso compenso glico metabolico.
La visita oculistica eseguita dalla paziente non presenta segni di retinopatia diabetica come nella norma sono risultate la visita cardiologica e l'ecocolordoppler dei tronchi sovraortici.

	Base prima della tx con dulaglutide 1.5 mg/settimana	1 mese	6 mesi
Peso	102	102	92
Circonferenza vita cm	112	108	100
BMI	32	32	29
HBA1c	12%	8.8%	6.0%
Glicemia	247 mg/dl	/	101
Pressione arteriosa mmHg	140/90	140/85	130/80

Conclusioni

Il cambio di terapia e l'introduzione della Dulaglutide ha consentito al paziente il miglioramento dei suoi parametri glicometabolici in brevissimo tempo per la migliore aderenza che ha dimostrato alla terapia perché più semplice (somministrazione mono-settimanale e semplicità del device) e più adeguata alle sue esigenze lavorative ed alla sua vita personale e per questo più sicura rispetto alla precedente per il minor rischio di ipoglicemie e la maggior tolleranza.
La moderna terapia del diabete mira a raggiungere nel maggior numero possibile di pazienti il target composito di efficacia terapeutica in assenza di effetti collaterali, soprattutto ipoglicemia. Se a tutto questo si aggiunge l'effetto positivo sul peso corporeo e sui fattori di rischio cardiovascolare frequentemente associati al diabete, si comprende come i GLP-1Ras rappresentino sempre più una scelta terapeutica ideale nei pazienti con DMT2 in fallimento con metformina o in add-on ad altre terapie. Inoltre, la mono-somministrazione settimanale, garantita dai nuovi GLP-1Ras long acting come Dulaglutide, abbinata alla facilità di somministrazione per la semplicità del suo device nonché all'efficacia terapeutica ed al minor rischio di ipoglicemie, rappresentano un'efficace combinazione per aumentare l'aderenza al trattamento e migliorare la qualità di vita dei pazienti affetti da DMT2.

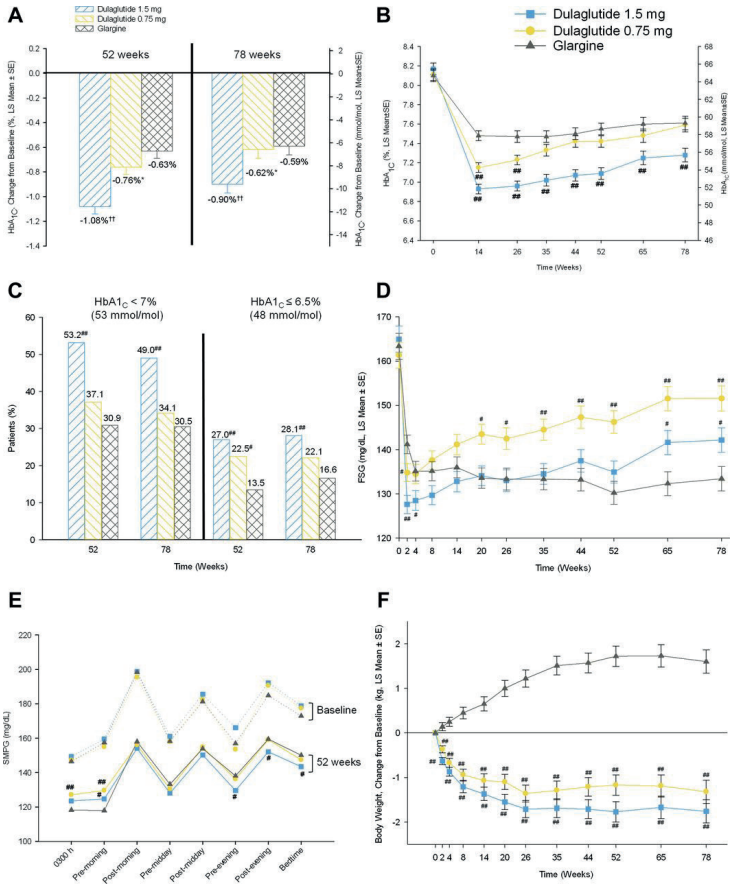


Figura1
*Efficacy and safety measures through the treatment period. A: Change in HbA1c from baseline at 52 and 78 weeks, (ANCOVA) LOCF. B: HbA1c over time (mixed-effects model repeated measures [MMRM]). C: Percentage of patients achieving HbA1c targets (logistic regression). D: FSG over time (MMRM). E: Baseline (dashed lines) and 52-week (solid lines) 8-point SMPG profiles (MMRM). F: Change in body weight over time (MMRM). Data presented are LS mean ± SE. ††P < 0.001, superiority vs. glargine; *P < 0.001, noninferiority vs. glargine; #P < 0.05 vs. glargine; ##P < 0.001 vs. glargine.*

Bibliografia

1. Nauck M. et al. Efficacy and safety of dulaglutide versus sitagliptin after 52 weeks in type 2 diabetes in a randomized controlled trial (award-5). Diabetes care 37, 2149–2158 (2014).
2. Guerci B. et al. Safety and efficacy of dulaglutide versus sitagliptin after 104 weeks in type 2 diabetes (award-5). Canadian journal of diabetes 37, S44–45 (2013).
3. Giorgino F. et al. Efficacy and Safety of Once-Weekly Dulaglutide Versus Insulin Glargine in Patients With Type 2Diabetes on Metformin andGlimepiride (AWARD-2). Diabetes Care DOI: 10.2337/dc14-1625

Diabete mellito tipo 2 scompensato: un aiuto dalla natura

Dott.Salvatore Mario Gialdino - Specialista in Endocrinologia - U.O. Medicina Interna - Ospedale di Castrovillari

sig.F.I.,maschio i anni 70,h 160 cm peso 80 Kg BMI 31,coniugato,pensionato,buon mangiatore,alvo e diuresi regolari.
Giunge alla nostra osservazione presso l'ambulatorio di diabetologia inviato dal proprio medico curante,per scompenso glicemico.
Anamnesi remota:diabete tipo 2 da circa 15 anni,iperteso in trattamento con sartano,dislipidemico,portatore di protesi valvolare aortica biologica.
Obiettivamente in evidente sovrappeso,azione cardiaca regolare,fegato debordante l'arco costale,milza non palpabile,polsi arteriosi normosfigmici.
Esami ematochimici esibiti:glicemia basale 180 mg/dl,Hb glicata 10%,nella norma valori di emocromo funzione renale ed epatica.Farmaci assunti al domicilio:
metformina 1000 1 g x 3.glargine 30 u sc alle ore 22,olmesartan 20 mg 1cp al mattino,atorvastatina 20 1cp,cardioaspirin 1 cp die.
Ipotesi diagnostica:diabete mellito tipo 2 scompensato in soggetto obeso insulinoresistente ,steatosi epatica,ipertensione arteriosa.
Terapia:si conferma la metformina 1 g x3,viene sospesa l'insulina e introdotto GLP1 one a week (dulaglutide 1,5 mg) 1 volta a settimana.
Al successivo controllo avvenuto dopo 2 mesi il pz pesava 72 Kg,con una perdita ponderale di 8 Kg,Hb glicata 8%,glicemia a digiuno 140 e postprandiale 160 mg dl.
Il pz riferiva nausea alla prima somministrazione,successivamente il farmaco(dulaglutide)era stato ben tollerato.
Discussione.
La ricerca in diabetologia procede a passo da gigante con sempre nuove strategie terapeutiche che arricchiscono l'armamentario del diabetologo.
Se andiamo indietro nel tempo e pensiamo alla prima descrizione di Areteo da Cappadocia nel 150 D.C. che descriveva il diabete come una malattia terribile,caratterizzata da sopravvivenza breve sofferta e dolorosa con sete irrefrenabile e abbondanza di urine,fino al 1869 quando il tedesco Langherans identifico' le isole pancreatiche che producono
insulina e poi all'utilizzo delle insuline animali fino alle attuali prodotte in laboratorio e successivamente nel1942 quando furono scoperti le sulfaniluree e poi dopo la metformina,le glinidi l'acarbosio fino ai farmaci piu' innovativi recentemente in commercio come le glifozine e le incretine il destino dei diabetici è senza dubbio cambiato prospettando ormai una buona qualita' di vita a quanti sono affetti da tale patologia.
Dalla saliva del Gila monster,un rettile che vive nel deserto dell'Arizona è stato estratto un ormone ,il GLP1 (glucagon-like peptide 1)che stimola la secrezione di insulina,inibisce la secrezione ddi glucagone,rallenta lo svuotamento gastrico,riduce l'appetito in unica somministrazione s.c.settimanale ha rivoluzionato la terapia del diabete in quanto permette un ottimo controllo glicemico,non causa ipoglicemia,riduce il peso corporeo e a favore ancora del farmaco recenti studi dimostrano una riduzione del rischio cardiovascolare globale.

Paziente diabetico in tattamento con Dulaglutide

Dott. Maria Michela Lauriola - Ambulatorio di Endocrinologia ASLFG Torremaggiore (FG)

Descrizione
In data 7 novembre 2016 giunge alla nostra attenzione la signora Z.M. di anni 44 (nata il 01/12/1971)
Diagnosi: Diabete mellito (noto dal 2013, familiarità per DM: genitori, fratelli). Microalbuminuria. Obesità. Pregresso linfoma non Hodgkin (1993).
Terapia in corso: Repaglinide 0.5 mg: 1 cp x 2/die (pranzo e cena), Metformina 850 mg: 1 cp x 3/die (altri: Lansoprazolo 15, Eutirox 25 mcg/die, Cardioaspirin 100)
Esame obiettivo: Peso 85 Kg; H 160 cm; BMI 33.2 Kg/m2; P.A. 120/90 mmHg; FC 84 bpm;
Tiroide: appena palpabile Eumenorrea
Piedi: pedidie normosfigmiche, no lesioni trofiche, onicomicosi
Profilo glicemico: non in visione
Esami di laboratorio del 06/10/2016: glicemia 111, HbA1c 7.7%,
esame urine (proteine 30), microalbuminuria 169 (<25), creatinina 0.75, MDRD 108 ml/min, uricemia 3.7,
col tot 216, HDL 40, nonHDL 176, LDL 122, trigliceridi 169, GOT 22, GPT 23, GGT 30,
emocromo (WBC 7.5, RBC 4.5, Hb 11, Hct 35, MCV 79, PLT 397), Fe 42, ferritina 5.6
TSH 2.056 uUI/ml, fT3 3.09 pg/ml, fT4 1.12 ng/ml
Terapia consigliata: DIETA A BIG come da allegato
Pr/ Trulicity 1.5 mg: 1 somministrazione sc a settimana
Pr/ Metfonorm 850 mg: 1 cp x 3/die (dopo colazione, pranzo, cena)
Pr/ Sivastin 10 mg: 1 cp/die dopo cena
Sospende Repaglinide, invariata la restante terapia

I follow-up
La paziente dopo 6 mesi torna a controllo presso il nostro ambulatorio e presenta in seguenti risultati:
Esame obiettivo: Peso 76 Kg; H 160 cm; BMI 29.6 Kg/m2; DTX 103 mg/dl (ore 12.15)
P.A. 120/80 mmHg; FC 80 bpm;
Tiroide: appena palpabile Eumenorrea
Piedi: pedidie normosfigmiche, no lesioni trofiche, onicomicosi
Profilo glicemico: non in visione, riferisce buon compenso
Esami di laboratorio del 02/05/2017: HbA1c 6.4%,
col tot 141, HDL 42, non HDL 99, LDL 83, trigliceridi 80, GOT 18, GPT 20, GGT 31
Visita cardiologica + ECG del 02/12/2016: RS a 80 bpm.
Visita oculistica + FOO del 30/11/2016: no RD
TSA del 25/01/2017: esame nei limiti
Terapia consigliata: DIETA A BIG come da allegato
Continui con:
Pr/ Trulicity 1.5 mg: 1 somministrazione sc a settimana
Pr/ Metfonorm 850 mg: 1 cp x 3/die (dopo colazione, pranzo, cena)
invariata la restante terapia

II follow-up
La paziente dopo altri 6 mesi torna a controllo presso il nostro ambulatorio e presenta in seguenti risultati:
Esame obiettivo: Peso 78 Kg; H 160 cm; BMI 30.4 Kg/m2; CV 104 cm;
P.A. 120/70 mmHg; FC 84 bpm; DTX 108 mg/dl (ore 12.25)
Tiroide: appena palpabile Eumenorrea
Piedi: pedidie normosfigmiche, no lesioni trofiche, onicomicosi
Profilo glicemico: non in visione, riferisce buon compenso
Esami di laboratorio del 13/11/2017: HbA1c 6.2%, TSH 2.85 uUI/ml, fT4 0.99 ng/dl,
creatinina 0.62, MDRD 111 ml/min, microalbuminuria 20.1 (<25), esame urine (proteine 30),
emocromo (WBC 7.19, RBC 4.6, Hb 11.5, PLT 272), Fe 30
Terapia consigliata: DIETA A BIG come da allegato
Continui con:
Pr/ Trulicity 1.5 mg: 1 somministrazione sc a settimana
Pr/ Metfonorm 850 mg: 1 cp x 3/die (dopo colazione, pranzo, cena)
invariata la restante terapia

Risultati
Riduzione di: HbA1c, peso corporeo, microalbuminuria; aumento della compliance

Conclusioni
Nel trattamento di questa paziente la sostituzione della repaglinide con la dulaglutide, associata alla metformina, ha determinato un miglioramento del compenso glicemico valutabile dalla riduzione dell'HbA1c e dal riferito miglioramento del compenso glicemico, che la paziente riferisce essere più stabile con ridotta oscillazione glicemica; inoltre si è osservato un calo ponderale con grande soddisfazione della paziente, il che sembra aver aumentato la compliance alla terapia farmacologica e dietetica; infine si è riscontrata una riduzione della microalbuminuria in assenza di altre modifiche terapeutiche che potessero contribuire al miglioramento.

Mantenimento del compenso in condizioni difficili

Dr.ssa Filomena Marisa Micale - Specialista in Endocrinologia - Poliambulatorio DSS Gallipoli - ASL LE

Uomo, 56 aa.
Familiarità per DMT2, obesità, iperlipemia mista, ipertensione arteriosa.

12/2016:
diagnosi di DM tipo 2, obesità classe III, iperlipemia mista, ipertensione arteriosa.

EO: Kg. 124; h=174 cm; BMI= 40,9; C.V.= 135 cm ; P.A.= 175/95.

Esami di laboratorio: glicemia a digiuno = 276 mg/dl, HbA1c 10,7%, Colesterolo=245mg/dl,
Trigliceridi= 323mg/dl, Colesterolo HDL=43 m,g/dl, Colesterolo LDL= 137mg/dl.

Esami strumentali: ECG, EMG aa.inf, FOO: nella norma; ETG cuore: lieve IVS.

Terapia:
12/2016:
Metformina 2000 mg/die
Ramipril 5 mg/die
Viene consigliata dieta ipocalorica e incremento dell'attività fisica, ma il paziente è refrattario a qualsiasi intervento sulle abitudini alimentari e sullo stile di vita.

5/2017:
Kg 127, HbA1c=9.1%. P.A.= 140/90, Colesterolo=275mg/dl, Trigliceridi=296mg/dl, HDL=42mg/dl, LDL=174mg/dl.

Terapia:
5/2017:
Metformina 2000 mg/die
Dulaglutide 1,5 mg/die
Ramipril 10 mg/die
Barnidipina 10 mg/die
Simvastatina 20 mg/die
ASA 100 mg/die.

8/2017:
progressivo miglioramento della glicemia a digiuno e postprandiale (autocontrollo domicilare), della HbA1c e del peso corporeo, ma lamenta comparsa di nausea e algie diffuse ad articolazioni e muscolatura. HbA1c=7.9%, Kg 119

8/2017:
visita reumatologica per intense polimialgie diffuse, diagnosi di "Poliartrite sieronegativa cronica". Viene instaurata terapia cortisonica (metilprednisolone 16 mg die per 1 mese, poi 8mg/die).

10/2017:
Kg 120, HbA1c=7.6%
Profilo glicemico domiciliare, in corso di terapia cortisonica: discreto (eccezion fatta per sporadici incrementi della glicemia in corrispondenza di "trasgressioni alimentari").

L'inserimento di dulaglutide in associazione alla metformina, ha dimostrato un discreto controllo delle glicemie postprandiali in corso di terapia cortisonica cronica, oltre a una buona risposta in termini di calo ponderale.
Nonostante il target di compenso glicemico non sia ancora ottimale, l'incoraggiante risposta di dulaglutide in termini di peso corporeo in condizioni di scarsa aderenza alla dieta, oltre che di terapia cortisonica cronica, hanno fatto propendere per la conferma della terapia in atto (a discapito dell'introduzione di altre classi di farmaci con rischio di impatto negativo nei confronti del peso corporeo)

Case study:
Dulaglutide in monoterapia in paziente con intolleranza a metformina

Dott. Gian Pio Sorice - Specialista in Endocrinologia e Malattie del Ricambio
Fondazione Policlinico A. Gemelli - Roma/Centro Diabetologico ACISMOM - Andria (BT)

Nella fisiopatologia multifattoriale, l'eccesso ponderale rappresenta uno delle cause a base della comparsa del diabete mellito di tipo 2 e uno dei fattori di rischio cardiovascolare (CV) di maggiore importanza. In passato, il miglioramento del controllo glicemico era quasi invariabilmente associato all'aumento di peso. Tuttavia, sono diventati disponibili diversi agenti che non causano aumento di peso e alcuni possono persino portare a perdita di peso migliorando il controllo del diabete. Presentiamo il seguente caso clinico di un soggetto di sesso maschile in cui l'eccesso ponderale sembra essere il primum movens della comparsa e della progressione del diabete mellito.

Presentazione del caso

Il paziente, di 62 anni, imprenditore nel campo della ristorazione, giungeva a visita nel maggio 2016 dopo aver consultato diversi specialisti. Riferisce diagnosi di diabete mellito di tipo 2 all'età di 56 anni. Nei primi anni di malattia, riferisce, senza portare in visione alcuna documentazione, compenso glicemico ottimale. Alla diagnosi era stata impostata terapia con metformina, che il paziente ha cercato di seguire secondo le indicazioni di run-in del diabetologo, dovendo interrompere l'assunzione per discomfort gastrointestinale che aveva delle ricadute sulla gestione dell'attività lavorativa.
Iniziava pertanto attività fisica aerobica (nuoto, 3 volte a settimana per almeno 40') costante, con beneficio clinico.

Per gli impegni lavorativi, il paziente non è stato costante nel rispettare la normale cadenza delle visite, così come indicato durante le visite specialistiche.
Ad ogni nuova presa in carico, veniva consigliata terapia con insulino-sensibilizzante, la metformina, come primo approccio terapeutico di tipo farmacologico, con sospensione autogestita della terapia e variabile associazione a pioglitazone a basse dosi (15 mg die)

Il motivo della visita nel maggio 2016 era rappresentato dalla richiesta del certificato per il rinnovo della patente di guida, senza esami ematochimici in visione.
Veniva ripianificato un nuovo controllo specialistico, richiedendo esami ed esami di screening delle complicanze secondarieDi seguito sono riportate le principali note della seconda visita:

VISITA MAGGIO 2016	
DATI CLINICI	
Peso (kg)	84
BMI (kg/m2)	31,1
PAS, mmHg	145
PAD, mmHg	85
DATI LABORATORISTICI	
Glicemia a digiuno (mg/dl)	154
Emoglobina glicata (%)	8,2 (obiettivo individualizzato <7)
Colesterolo totale (mg/dl)	248
Colesterolo HDL (mg/dl)	41
Trigliceridi (mg/dl)	145
Colesterolo LDL (mg/dl) - calcolato	178a
Acido urico (mg/dl)	7,4
Creatinina (mg/dl)	1,05
eGFR (ml/min/1,73 m2)	75
SCREENING COMPLICANZE	
ECD TSA e AA ii	Negativo; IMT, no placche
Videat cardiologico	ECG a riposo nella norma; no segni di scompenso.
F.O.	No RD; segni di R Ipertensiva di I grado

Il paziente, inoltre, riferiva di aver interrotto l'attività fisica aerobica da un lasso temporale maggiore all'anno, principalmente a causa degli impegni lavorativi che lo hanno portato a viaggiare fuori città e di essere impegnato nelle ore notturne fino a tardi.
Negativa risultava la familiarità per eventi cardiovascolari; positiva per tumore al colon (padre).
Altre comorbidità: ipertensione arteriosa non in trattamento, dislipidemia (difficoltà ad assumere con costanza la terapia ipocolesterolemizzante precedentemente consigliata – simvastatina 40 mg)

Si indagava sulle possibilità terapeutiche da adottare per poter ottenere un rapido e duraturo miglioramento del compenso glicemico, cercando di intervenire anche sugli altri fattori di rischio di tipo CV. Si prendevano in considerazione, pertanto, i seguenti aspetti:

- *durata della malattia*
- *età del paziente*
- *stile di vita del paziente*
- *comorbidità*

- *"velocità" di azione dell'eventuale terapia farmacologica*
- *pregressa intolleranza a metformina*
- *vantaggi e svantaggi eventuali del ventaglio di opzioni terapeutiche a disposizione*

Il principale step limitante per l'ottenimento di un compenso glicemico adeguato appariva essere lo stile di vita. In passato, il paziente era riuscito a modificarlo, con beneficio clinico. Alla sospensione dell'esercizio fisico, però, non corrispondeva un'adeguata restrizione delle abitudini alimentari, determinando un effetto sinergico negativo su peso, controllo glicemico e altri parametri metabolici. Il paziente, di giovane età, ha una relativamente breve storia di malattia, non ha complicanze in atto; la principale comorbidità è rappresentata dall'ipertensione arteriosa, già complicata. La dislipidemia, sebbene determinata principalmente dal regime alimentare, non sembra essere associata a ateromasia degli assi vascolari indagati. Il paziente "richiede" una rapida azione di miglioramento biochimico, senza peggiorare l'eccesso ponderale, aspetto che sta peggiorando la performance lavorativa e rende sempre meno intensa l'attività fisica, sebbene eseguita di rado.
Il paziente ha presentato intolleranza alla metformina; la formulazione a rilascio prolungato avrebbe garantito efficacia sotto il punto di vista "laboratoristico", con scarsa azione su eccesso ponderale. L'opzione del pioglitazone, per quanto consigliabile per basso profilo di rischio, assente rischio di ipoglicemie, provata beneficio in prevenzione primaria, è stata scartata per la possibile e molto probabile tendenza ad incremento ponderale, soprattutto se non associata a modifiche dello stile di vita. Gli inibitori della DPP-IV avrebbero garantito riduzione dell'emoglobina glicata, sebbene in modo marcato; scarsi sarebbero stati i benefici sul peso corporeo e su altri fattori di rischio cardiovascolari.
Gli inibitori del cotrasportatore sodio-glucosio di tipo 2 (SGLT-2) avrebbero garantito notevole impatto sul compenso glicemico e sul peso corporeo, possibile ma non ancora provata efficacia CV in prevenzione primaria, a fronte di probabile, ma frequente, discomfort genitourinario (possibili infezioni genitourinarie; poliuria, con notevole impatto sulla attività professionale).
L'opzione iniettiva con agonisti recettoriali del GLP-1 garantisce beneficio "multifattoriale", garantendo calo ponderale molto rapido, discreta durability, efficacia sotto il punto di vista CV in prevenzione primaria (liraglutide), flessibilità di assunzione (dulaglutide, exenatide LAR), a fronte di basso-nullo rischio di ipoglicemie.
L'opzione della terapia iniettiva insulinica e dei secretagoghi non veniva presa in considerazione per il negativo impatto sul peso corporeo (insulina - secretagoghi), il possibile e preventivabile rischio di ipoglicemie (insulina basale in minore entità rispetto a secretagoghi), la scarsa durability (secretagoghi), la scarsa flessibilità della terapia (insulina basale standard – assunzione dei secretagoghi e pasti non preventivabili dal paziente). La terapia insulinica avrebbe garantito, invero, una rapidità d'azione sul versante del miglioramento del compenso glicemico, ma a fronte di un coinvolgimento attivo del paziente nel processo di cura (titolazione), che al momento il paziente stesso non poteva garantire, o a fronte di uno scarso mantenimento a lungo termine di un compenso metabolico adeguato (secretagoghi).

La decisione che veniva presa a maggio 2016 è stata rappresentata dalla terapia iniettiva, a cadenza settimanale, con dulaglutide, oltre a rimandare l'opzione del trattamento ipolipemizzante al controllo successivo, dopo possibile modifica del regime alimentare. Veniva richiesta rivalutazione dopo 3 mesi. Il paziente, però, tornava dopo 3 settimane, "fuori visita", riferendo nausea persistente dopo la seconda settimana di terapia. Si escludevano altre patologie concomitanti, chiedendo al paziente di proseguire la terapia e di tornare presso il Centro Diabetologico in caso di persistenza della sintomatologia.

A fine luglio 2016, il paziente tornava a visita, presentando tale quadro:

	Maggio 2016	**Luglio 2016**
DATI CLINICI		
Peso (kg)	84	81,5
BMI (kg/m2)	31,1	29,5
PAS, mmHg	145	135
PAD, mmHg	85	85
DATI LABORATORISTICI		
Glicemia a digiuno (mg/dl)	154	148
Emoglobina glicata (%)	8,2 (obiettivo individualizzato <7)	7,6
Colesterolo totale (mg/dl)	248	232
Colesterolo HDL (mg/dl)	41	40
Trigliceridi (mg/dl)	145	103
Colesterolo LDL (mg/dl) - calcolato	178a	171
Acido urico (mg/dl)	7,4	6,7
Creatinina (mg/dl)	1,05	1,04
eGFR (ml/min/1,73 m2)	75	77,5

Le analisi dimostravano, dopo un lasso temporale inferiore ai 3 mesi, riduzione sostanziale dell'emoglobina glicata, associata a: calo ponderale di ca. 3 kg, assetto lipidico invariato, con LDL fuori target ma con riduzione marcata dei livelli di trigliceridemia.
Si confermava terapia, inserendo atorvastatina 20 mg

(assunzione indipendente dai pasti) e si pianificava controllo a distanza di 5 mesi. A dicembre 2016, oltre a riferire di aver ripreso attività fisica aerobica, di frequenza non superiore alle 2 volte/settimana, il paziente presentava il seguente quadro:

	Maggio 2016	Luglio 2016	Dicembre 2016
DATI CLINICI			
Peso (kg)	84	81,5	78
BMI (kg/m2)	31,1	29,5	27,4
PAS, mmHg	145	135	130
PAD, mmHg	85	85	85
DATI LABORATORISTICI			
Glicemia a digiuno (mg/dl)	154	148	128
Emoglobina glicata (%)	8,2 (obiettivo individualizzato <7)	7,6	7,1
Colesterolo totale (mg/dl)	248	232	195
Colesterolo HDL (mg/dl)	41	40	49
Trigliceridi (mg/dl)	145	103	105
Colesterolo LDL (mg/dl) - calcolato	178a	171	125
Acido urico (mg/dl)	7,4	6,7	6,2
Creatinina (mg/dl)	1,05	1,04	-
eGFR (ml/min/1,73 m2)	75	77,5	-

Il quadro glicometabolico complessivo è stato notevolmente modificato dalla terapia iniettiva scelta. Oltre al calo ponderale, atteso, si è osservato una riduzione marcata dell'emoglobina glicata, miglioramento dell'assetto lipidico (azione sinergica: calo ponderale; azione della statina; restrizione calorica) sebbene non a target, riduzione dei valori della pressione arteriosa e calo dell'uricemia (verosimilmente correlato alla restrizione calorica).
Si confermava, pertanto, piano di trattamento.

Take-home messages

Le attuali linee-guida, nazionali ed internazionali, consigliano, in failure da metformina e, precedentemente, dalle modifiche dello stile di vita, un ventaglio ampio di opzioni, ognuna delle quali è associata a vantaggi e possibili svantaggi, prevedibili o meno.
La scelta terapeutica nel caso del paziente in oggetto è andata incontro alle necessità professionali del paziente (nessun vincolo temporale per somministrazione della terapia), garantendo un effetto rapido e diretto su peso corporeo e compenso glicemico, effetto verosimilmente indiretto (ripresa attività fisica per migliore performance fisica correlata al calo ponderale; modifiche della dieta) ma ampiamente dimostrato, su assetto lipidico, glicemia a digiuno, acido urico, pressione arteriosa.
In tal modo, quindi, le modifiche terapeutiche hanno garantito azione non soltanto sul compenso glicemico, ma su altri fattori comuni di rischio CV di tipo metabolico e non.
Gli agonisti del recettore del GLP-1 a lunga durata d'azione migliorano il controllo glicemico e aiutano a promuovere il calo ponderale, con un ottimale profilo di rischio (scarso rischio di ipoglicemie) sulla base del loro meccanismo d'azione glucosio-dipendente.

Bibliografia

Insucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB (2012). 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: 1364-1379

Garber AJ (2011). Long-acting glucagon-like peptide 1 receptor agonists: a review of their efficacy and tolerability. Diabetes Care; 34: 279-284

American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes 2014. Diabetes Care 2014; 37: 14-80

Garber AJ, Abrahamson MJ, Barzilay JI, Blonde L, Bloomgarden ZT, Bush MA (2013). American Association of Clinical Endocrinologists' comprehensive diabetes management algorithm 2013 consensus statement. Endocrine Practical, 19: 536-557

Umpierrez GE, Pantalone KM, Kwan AY, Zimmermann AG, Zhang N, Fernández Landó L. Relationship between weight change and glycaemic control in patients with type 2 diabetes receiving once-weekly dulaglutide treatment. Diabetes Obes Metab. 2016 Jun;18(6):615-22.

Realizzato con il contributo non condizionante di





www.valutareinsanita.it