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 Divisione Paracadutisti Folgore, 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 Divisione Paracadutisti Folgore, 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 marzo 2018

Sommario



04 **Efficacia di Exenatide Lar**

Dott. Francesco Castro - Specialista in Medicina Interna - ASP Cosenza

05 **Gestione delle urgenze operatorie in pazienti in trattamento con Dulaglutide**

Dott.ssa Palma Dicorato - Specialista in Endocrinologia - ASL TA

06 **Essere concentrati... è sempre meglio!**

Dott. Francesco Mario Gentile - Responsabile UOSVD Diabetologia Territoriale

07 **Efficacia terapeutica dell'EMPAGLIFOZIN nel controllo della glicemia, associato alla terapia insulinica.**

Dott. Giuseppe Gravina - Dirigente Medico - Ambulatorio di Diabetologia AUSL FG

08 **I farmaci incretinici e nuovi standard di cura: "non solo glicemia"**

Dott. Vincenzo Iurlaro - Specialista in Angiologia e Medicina Interna
Resp. UOS ANGIOLOGIA MEDICA presso Medicina Interna
Osp. Camberlingo Francavilla Fontana

09 **Paziente con scompenso metabolico insoddisfacente**

Dott.ssa Rosanna Piro - Specialista in Endocrinologia e Malattie del Ricambio Indirizzo Diabetologico
Ospedale San Francesco di Paola

10 **Le incretine: possono cambiare il paradigma terapeutico?**

Dott.ssa Maura Rosco - Ambulatorio di Endocrinologia- Diabetologia - Distretto D.S.S 10. - Adelfia (BA)

Efficacia di Exenatide Lar

Dott. Francesco Castro - Specialista in Medicina Interna - ASP Cosenza

La Sig.ra T.D. di anni 45 è affetta da Diabete Mellito di tipo 2 da circa 6 anni, si porta presso il nostro Ambulatorio per scarso controllo glicometabolico (Hblc pari a 8.2%).
Non ha eseguito visite diabetologiche da circa 14 mesi, non segue un corretto stile di vita, fuma 10 sigarette al giorno, ma non presenta altre malattie degne di nota.
Riferisce terapia con metformina uni die 1500 mg/l cp alla sera più repaglinide 1 mg 1 cp al pranzo.
All'esame obiettivo la paziente ha un'obesità di 2° grado con un BMI di 32 e un peso corporeo di 86 Kg, circonferenza vita 114, P.A. 130/80.

Esami strumentali eseguiti:
Fondo oculare negativo per retinopatia diabetica, ECG nei limiti di norma. Sensibilità vibratoria arti inferiori normale. In base al quadro clinico viene prescritta dieta da 1500 Kcal, attività fisica giornaliera 30 min al giorno, metformina 850 mg 1 cp pranzo e cena e empagliflozin 10 mg 1 cp a colazione, sospende repaglinide.
A distanza di sei mesi la paziente riferisce di aver eseguito dieta e attività fisica continuativa mostrando soddisfazione per i risultati ottenuti (calo ponderale). Alla visita di controllo mostra i seguenti esami: HbA1c 51 mmol/mol (6.8%), glicemia a digiuno 120, LDL colesterolo 100, trigliceridi 142 mg/dL, P.A. 120/80 mmHg, BMI 29, CV 107, peso corporeo Kg 80.
Si consiglia l'importanza di continuare con il nuovo stile di vita e si conferma terapia farmacologica in atto.
A distanza di un anno dalla terapia proposta la paziente presenta un ulteriore miglioramento del quadro clinico portando in visione i seguenti esami: Hb glicata 6.5, glicemia 116 mg/dL, colesterolo LDL 100, trigliceridi 130mg/dL, BMl 28, P.A. 110/80, microalbuminuria assente.
Il caso trattato mostra come il cambiamento dello stile di vita secondo un corretto regime alimentare, aggiunto ad una attività fisica continuativa ed una terapia appropriata, porta ad un buon controllo glicometabolico migliorando le performance della paziente.

L'utilizzo di Empagliflozin, che è un inibitore del riassorbimento di glucosio a livello renale con meccanismo d'azione differente dagli altri antidiabetici orali, ha dimostrato che se associato alla Metformina può ridurre l'Hb glicata da- 0.55 a -1,45 punti percentuali. Inoltre, riduce in maniera significativa la glicemia a digiuno, il peso corporeo e l'ipoglicemia che è un evento molto pericoloso per i pazienti diabetici è un evento molto raro.

Bibliografia
1. SID-AMD, Standard Italiani per la cura del Diabete Mellito 2014.

2. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS)
Cetraro 28/02/18 Dr. Francesco Castro

Gestione delle urgenze operatorie in pazienti in trattamento con Dulaglutide

Dott.ssa Palma Dicorato - Specialista in Endocrinologia - ASL TA

Dulaglutide si sta affermando sempre più come nuovo ipoglicemizzante grazie alla sua semplicità di utilizzo, all'accattivante device che "rende l'ago non visibile", all'effetto iporessizzante e alla sua sicurezza. Per quanto concerne la sicurezza, in scheda tecnica sono riportati importanti dati di sicurezza nell'interazione con altri farmaci somministrati contemporaneamente.
Ma nulla è riportato riguardo l'interazione con farmaci anestetici, sebbene sempre più numerosi sono i pazienti diabetici, sottoposti ad intervento chirurgico, che effettuano terapia ipoglicemizzante coi nuovi farmaci.
Questo caso clinico vuole mostrare la sicurezza e la maneggevolezza di Dulaglutide in corso di interventi chirurgici.

- Sono stata chiamata in urgenza in consulenza richiesta dai colleghi anestesisti per la gestione di una paziente che doveva sottoporsi ad intervento di endoprotesi per frattura traumatica di collo del femore (dati della pz e sua terapia indicati nella tabella 1)

- I colleghi, non conoscendo il farmaco Dulaglutide, non sapevano se vi erano particolari attenzioni nella gestione del monitoraggio glicemico e se vi potevano essere interferenze con i farmaci anestetici, considerando anche l'urgenza dell'intervento.

Per quanto riguarda il monitoraggio glicemico il riferimento sono le **"Guideline for patient management of surgical and ICU patients with diabetes (Pre-, Peri- and Post-operative Care) 12-30-2015 redatte dal JOSLIN DIABETES CENTER and JOSLIN CLINIC**, dove è indicata *"la sospensione dei farmaci ipoglicemizzanti orali o iniettivi non insulinici prima dell'intervento chirurgico, iniziando il trattamento insulinico in pazienti che sviluppano iperglicemia nel periodo perioperatorio e intraoperatorio".*
La pz aveva effettuato la somministrazione di Dulaglutide 48 ore prima del ricovero e pertanto era nel suo picco di concentrazione massima plasmatica. Inoltre considerando che la eliminazione apparente media di Dulaglutide allo steady state è di 0,103L\h con emivita di 4,7 giorni, il farmaco sarebbe rimasto in circolo per tutto il tempo peri e post operatorio.

Per quanto riguarda le interazioni farmacologiche, non sono descritte in scheda tecniche ma abbiamo suggerito di monitorare la pressione arteriosa (PA) e la frequenza cardiaca (FC) con maggiore attenzione considerando che il farmaco è in grado di ridurre la PA sistolica di 2,8 mmHg e aumenta la FC di 2,6 battiti al minuto (bpm) rispetto al basale (74 bpm), come suggerito in diversi studi clinici.
Per tutta la durata dell'intervento, la pz ha mantenuto valori di glicemia, pressione arteriosa e frequenza cardiaca costanti senza significative variazioni.

In conclusioni: Non vi sono specifiche precauzioni all'utilizzo Dulaglutide, ma nel paziente critico è sempre indicata la sua sospensione; considerando il profilo farmacodinamico del farmaco, qualsiasi variazione fuori controllo della glicemia per interruzione del trattamento che intercorresse durante il ricovero può essere gestita gradualmente con uso di dosi variabili di Insulina a breve durata (tenendo presente che Dulaglutide controlla meglio le variazioni glicemiche e in particolare la glicemia a digiuno).
Inoltre, non sono descritte interferenze farmacologiche, ma è buona regola monitorare durante gli interventi chirurgici con particolare attenzione, oltre che la glicemia, anche la FC e PA.

CARATTERISTICHE PAZIENTE	
Genere	femminile
Età	65 aa
BMI	43
Peso	110 kg
Altezza	160 cm
PA	130\80 mmHg
Fc	78 bpm
Glicemia	132 mg\dl
Creatina	0,7 mg\dl
HbA1c	7,2 %
TERAPIA	
Metformina 1000 mg: 1cp a pranzo ed 1 cp a cena.	
Dulaglutide 1,5 mg 1 somm\sc 1 volta alla settimana (US: 48 ore prima del ricovero)	

Essere concentrati... è sempre meglio!

Dott. Francesco Mario Gentile - Responsabile UOSVD Diabetologia Territoriale

Negli ultimi anni la letteratura scientifica ha messo in correlazione le tecniche ed i dispositivi iniettivi insieme all'esecuzione ed il vissuto esperienziale dell'iniezione, con le difficoltà a mantenere **"l'adherence"** e ottenere il raggiungimento dei target.
Le insuline concentrate, introdotte solo recentemente sul mercato italiano, potrebbero con il minor bolo iniettato a parità di U rendere più semplice accettare incrementi della quantità, influendo positivamente sul controllo metabolico. Nei pazienti, l'esperienza dell'iniezione può essere vissuta negativamente anche per la tecnica di iniezione non corretta che può provocare dolore nel sito d'iniezione, inducendo il paziente a estrarre prima della completa immissione del farmaco con le facili e prevedibili ricadute negative in termini di outcome del compenso.
Questo aspetto, spesso non considerato potrebbe condizionare l'accettazione e l'aderenza alla terapia. Infatti, una corretta tecnica iniettiva richiede di attendere alcuni secondi (in base al dispositivo ed alla dose), per evitare la perdita di unità di insulina. Il dolore nel sito di iniezione, la pluralità delle iniezioni stesse, etc. potrebbero come già detto, anticipare l'estrazione dell'ago, con il rischio di iniettare un quantitativo inferiore a quanto prescritto. Ad oggi i dati relativi alla correlazione tra bolo iniettato e dolore nel sito di iniezione non sono disponibili ma è possibile ipotizzarne l'esistenza. Lispro U200 per il device e soprattutto per il bolo iniettato, può rendere meno dolorosa l'esperienza iniettiva del paziente, favorendo la compliance alla terapia.

Descrizione caso clinico

Antonio è un uomo di 66 anni affetto da Diabete Mellito Tipo 2 da 8 anni. Giunge alla mia osservazione con i seguenti valori antropometrici: Peso 100 Kg H 159 cm BMI 30, EOG nella norma, **terapia insulinica Basal-Bolus** con Insulina Glargine 20 U, Lispro U100 Kwikpen (Colazione 10U, Pranzo 14 U, Cena 14U).

Esami di Laboratorio

Clearance Creatinina 108ml/min; Glucosio 198 mg/dl; HBA1c 8.3; Colesterolo totale 220 mg/dl: HDL 45 mg/dl; LDL 120 mg/dl; Trigliceridi 160 mg/dl. ECG rs 80/min; ECO TSA IMT 1.1. Profilo Glicemico prima visita in Fig.1.

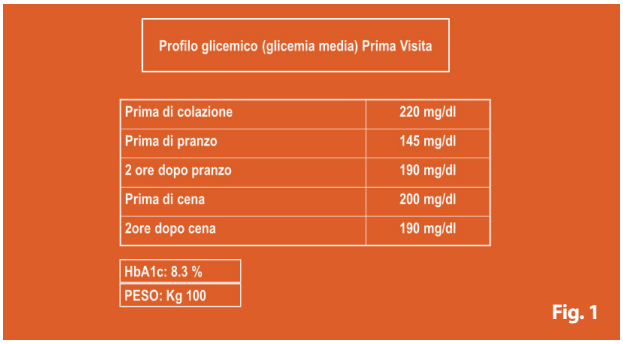


Fig. 1

È stata consigliata dieta ed educazione terapeutica, modificata la terapia con 28U Insulina Glargine e sostituita Lispro U100 con LisproU200 alle dosi di Colazione 7U, Pranzo 10U, Cena 10U. Il Paziente torna dopo un mese, (risultati in Fig.2) e dopo 3 mesi (risultati in Fig.3).

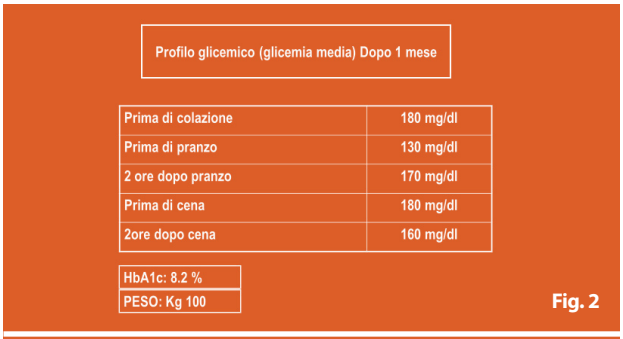


Fig. 2

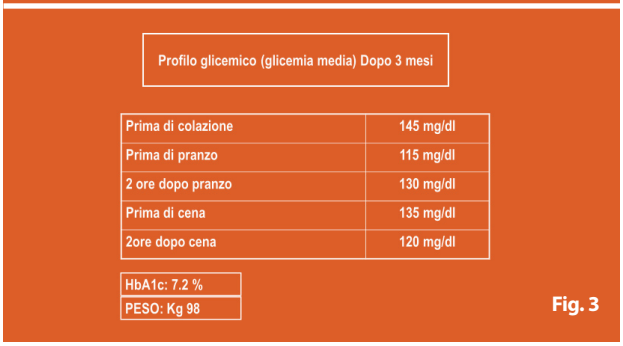


Fig. 3

Risultati

Antonio ha ottenuto una riduzione della HbA1c e del peso senza nessun episodio di ipoglicemia.

Conclusioni

Il passaggio da Insulina Lispro 100 U/ml a Insulina Lispro 200 U/ml ha portato ad un miglioramento dei target metabolici. Il paziente ha inoltre riferito di aver percepito minor dolore nei siti di iniezione Questa esperienza positiva può invitare a voler continuare questa nuovo approccio.

Efficacia terapeutica dell'EMPAGLIFOZIN nel controllo della glicemia, associato alla terapia insulinica.

Dott. Giuseppe Gravina - Dirigente Medico - Ambulatorio di Diabetologia AUSL FG

D.L. paziente maschio 52 anni, insegnante, diagnosi di diabete mellito tipo 2 dal 2012, alimentazione disordinata, dichiara di consumare pasti più abbondanti a cena, poiché da quasi un anno la moglie non è presente al pranzo per motivi lavorativi. Presenta ipertensione arteriosa (dal 2005) e dislipidemia, fumatore di 20 sigarette al giorno. Giunge alla mia osservazione dove alla visita e agli esami ematici e antropometrici si rileva: HbA1c 11%, CV 113 cm, altezza 167 cm, peso 95 kg.

Terapia in atto

Lisinopril 20 mg, atorvastatina e inizia metformina 2,5 gr die.
Dopo sei mesi, presenta ancora HbA1c 8%, ha tentato di correggere lo stile di vita senza risultato.
Viene rilevata una CV 113 cm, e il peso 95kg, inoltre rifiuta la terapia iniettiva con GLP-1 e inizia terapia con sitagliptin/ metformina.
Dopo tre mesi: HbA1c 8.6 %, PA 130/80 mmHg, CV 114 cm, peso 98 kg.
Non riesce a correggere lo stile di vita, ha ancora una vita sedentaria e non rinuncia al cornetto la mattina e i vari break giornalieri al bar. Si riscontra inoltre un importante fenomeno alba e per questo viene proposta una terapia iniettiva con analogo del GLP-1 in aggiunta ad un'insulina basale ma senza esito positivo perché il paziente rifiuta di sottoporsi a farmaci iniettivi.

Dopo 4 mesi: HbA1c 8.3%, glicemie postprandiali 190-220 mg/dL (medie), glicemie a digiuno 160/200 mg/dL, si consiglia di aggiungere alla terapia in corso repaglinide 0.5 mg a colazione, 1 mg a pranzo, 0.5 mg a cena.
Dopo 4 mesi: HbA1c di nuovo 8.3%, glicemie postprandiali 190-220 mg/dL (medie), glicemie a digiuno 160/200 mg/dL, glicemie post colazione non visibili, glicemie post cena non visibili e peraltro, ancora restio a variare lo stile di vita, non si presenta al controllo successivo programmato dopo 3 mesi. Dichiara di aver avuto un periodo difficile dopo il decesso del fratello per IMA e concomitante patologia diabetica non controllata.

Ritorna dopo 5 mesi ed inizia a fare il diario delle glicemie come raccomandato e presenta i seguenti parametri ematici e antropometrici: peso 101 kg, HbA1c 9%, a/c 80 mg/gr, gfr 90 ml / min \1.72 e fundus oculi con segni iniziali di retinopatia.

Si consiglia terapia insulinica basal bolus ma accetta solo la terapia con insulina basale degludec 12 u dopo cena, in aggiunta consiglio di mantenere la repaglinide.
Dopo 4 mesi: controllo glicemico ancora non a target, accetta la terapia insulinica intensiva con Lispro 3 u a colazione, 8 u a pranzo, 10 u a cena e degludec 16 u a cena si lascia la metformina a 2.5 gr, sospendo repaglinide.

Dopo 2 mesi: nonostante un aumento progressivo della terapia con insulina sia rapida che basale presenta risultati non soddisfacenti: permane il fenomeno alba non corretto, le escursioni supponibilmente alte dopo i pasti per gli eccessi alimentari non sono visibili dal diario. Vengono eseguiti 2 controlli nell'ultimo mese in ambulatorio con aumento progressivo della terapia insulinica sia come rapida che basale. Al controllo successivo riferisce di trovarsi spesso ad aumentare le unità di insulina a cena poiché consuma un pasto più abbondate rispetto al pranzo ed esattamente Lispro 10 u, 15 u e 18 u, degludec 24 u con metformina 500-1000-1000 u (colazione - pranzo - cena). Vengono rilevati i seguenti valori ematici e antropometrici: peso 105 kg, HbA1c 7.9 %, a\c 65 mg/gr, gfr 85 ml/min \ 1.72.
Si consiglia terapia con: Lispro 10 u – 14 u – 18 u, degludec 24 u (colazione-pranzo cena e dopo cena), metformina 500 – 1000 - 1000 u (colazione - pranzo - cena), empagliflozin 10 a colazione.
All'ultimo controllo presenta già una glicemia media preprandiale di 130/160 mg\dL, glicemie postprandiali tra 170/190 mg/dL.

Risultati

Indubbiamente l'aggiunta alla terapia insulinica di empaglifozin ha dato risultati importanti nel migliorare il controllo delle glicemie al mattino, meno escursioni delle glicemie e posso ipotizzare una possibile riduzione della microalbuminuria nonostante continui a fumare, ma resta da confermare poiché sono in attesa di verificare i risultati della microalbuminuria.

I farmaci incretinici e nuovi standard di cura: "non solo glicemia"

Dott. Vincenzo Iurlaro - Specialista in Angiologia e Medicina Interna
Resp. UOS ANGIOLOGIA MEDICA presso Medicina Interna
Osp. Camberlingo Francavilla Fontana

Antonella T. addetta alle poste di 53 anni, sposata, è affetta da diabete mellito tipo 2 da circa 5 anni, fumatrice di circa 12 sigarette/die, conduce una vita piuttosto sedentaria, causata in parte anche dal suo peso corporeo. La sua alimentazione è sempre stata non controllata, con abusi alimentari frequenti durante la giornata (soffre di sindrome ansiosa da molti anni) ed è ipertesa.
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; HbA1c 8,5%; 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, idroclorotiazide + telmisartan, atorvastatina, glibenclamide + metformina.
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.

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 o proseguimento delle norme alimentari e di attività fisica con aggiunta in terapia di dulaglutide.

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. Dovendo comunque trattare lo scompenso metabolico con un ulteriore farmaco e avendo la paziente rifiutato la chirurgia bariatrica, abbiamo scelto di trattarla con dulaglutide 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 sull'uso del nuovo farmaco con estrema semplicità dettata dal device. 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 2 mesi, la paziente torna a controllo: BMI 36,4; circonferenza vita di 120 cm; pressione arteriosa 125/70 mmHg; HbA1c 7,0%; la paziente perde altri 3,5 kg (in totale 7,5 kg).
La paziente è visibilmente contenta e con un tono dell'umore molto soddisfatta. 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.

Dulaglutide fa parte di una nuova categoria di ipoglicemizzanti (long-acting degli analoghi del recettore del GLP-1) che hanno mostrato una potenza ipoglicemizzante superiore ad altri farmaci orali, senza indurre ipoglicemie e riducendo significativamente il peso corporeo; inoltre possiedono ulteriori potenziali azioni benefiche anche a livello cardiocircolatorio, in quanto miglioreranno anche l'assetto lipidico e la pressione arteriosa. Alcuni di questi effetti benefici sono stati confermati in alcune metanalisi di trial di fase 2 e 3, ma necessitano di conferme con trial appositamente disegnati che sono già in corso (REWIND).

Risultati
La nostra paziente ha ottenuto sin da subito benefici sia sotto il quadro metabolico che riduzione di peso significativa nonostante fosse un'obesa di grado severo.

Paziente con scompenso metabolico insoddisfacente

Dott.ssa Rosanna Piro - Specialista in Endocrinologia e Malattie del Ricambio Indirizzo Diabetologico
Ospedale San Francesco di Paola

Giunge alla nostra osservazione un paziente di sesso maschile di 67 anni. Familiarità positiva per diabete (il padre e un fratello) e per patologia cardiovascolare (la madre ha avuto un infarto all'età di 45 anni). Conduce vita sedentaria. Anamnesi patologica prossima: comparsa del diabete all'età di 53 anni con progressivo aumento ponderale negli ultimi 10 anni. Iperteso e dislipidemico, in terapia con sartanico e statina, terapia antiaggregante. Presenta neuropatia sensitivo-motoria periferica e retinopatia diabetica non proliferante. Segue terapia combinata: vidagliptin e metformina 1000 due volte al giorno e insulina ad azione ritardo (30 UI) la sera dopo cena. Esegue saltuariamente automonitoraggio della glicemia a digiuno, riscontrando valori medi intorno a 200 mg/dL.

Esame obiettivo

Peso kg 98, altezza cm 164, body mass index (BMI) 37,6 kg/m2, circonferenza vita cm 120, PA 145/80 mmHg. Occhio: retinopatia background. Arti inferiori: diffusa deposizione di placca calcifica lungo le femorali superficiali bilateralmente. Ecocolor doppler per Tsa: evidenzia placca fibrocalcifica alla biforcazione bilateralmente. Ecoaddome: Steatosi epatica di grado medio. Esami di laboratorio: Glicemia 280 mg/dL (v.n. 70–110), Emoglobina glicata (HbA1c) 10,5%, Creatinina 1,1 mg/dL, Microalbuminuria 106, Colesterolo totale 230 mg/dL, LDL 132 mg/dL, HDL 38 mg/dL, Trigliceridi 297 mg/dL. Altri esami di routine nella norma, ECG con segni di cardiopatia ischemica. Considerazioni generali: il paziente è obeso con una distribuzione del tessuto adiposo a livello viscerale, è fumatore, ha una familiarità per patologie cardiovascolari e ha una lunga storia di diabete tipo 2 scarsamente compensato, complicato da cardiopatia ischemica retinopatia diabetica non proliferante, microalbuminuria che evidenzia il maggior rischio cardiovascolare cui è esposto il paziente.

Bisogna tener presente oltre ai fattori di rischio cui è già esposto anche il fisiologico declino della funzione betacellulare e l'elevato rialzo della glicata che assicura uno scompenso glicemico costante negli ultimi tre mesi con una media glicemica superiore a 200 mg/dL. Lo schema terapeutico, come in tutti i pazienti diabetici tipo 2, deve prevedere un cambiamento dello stile di vita (calo del peso e aumento dell'attività fisica). I pazienti diabetici fumatori hanno un più elevato rischio di morbilità e mortalità rispetto ai diabetici non fumatori. Si decide di applicare, visti i valori glicemici elevati e soprattutto la glicata, uno schema insulinico basal bolus, e si prescrive analogo rapido (lispro200 ai pasti) e Degludec dopo cena. Si preferisce lispro 200 perché supera le 30 unità giornaliere. Si tratta di una insulina concentrata che permette di somministrare le stesse unità nella metà di volume di liquido determinando utilizzo di minor pressione nel praticare l'iniezione e ridurre conseguentemente la comparsa di lipodistrofie che aumentano il rischio di riduzione nell'assorbimento della terapia e quindi una riduzione nell'efficacia della terapia stessa.

Dopo 3 mesi il paziente ritorna in ambulatorio: presenta Emoglobina glicata 8.3, il peso è però aumentato di 5 kg. Si aggiunge in terapia metformina 1000 dopo pranzo e si programma nuovo incontro dopo tre mesi si raccomanda la dieta. Dopo 3 mesi il paziente presenta glicata 7.9 e peso stabile. Il paziente manifesta la volontà di abbandonare la terapia insulinica, lo limita molto nel lavoro e nella vita sociale e lo costringe a un frequente monitoraggio glicemico, inoltre si sente molto appesantito. Il paziente lamenta anche dolore articolare e dovrà essere sottoposto a intervento di protesi del ginocchio. Ma l'ortopedico è molto chiaro: nessun intervento se non è preceduto da una significativa riduzione del peso. Il paziente sembra motivato e responsabilizzato si propone nuova modifica della terapia. Si sostituisce lispro 200 con metformina 1000 dopo pranzo e cena e ½ dopo colazione, Degludec 28 unità dopo cena e dulaglutide 1.5 la domenica. Il paziente ritorna dopo 3 mesi, soddisfatto: ha ridotto il peso (ha perso i 5 kg guadagnati con la terapia insulinica iniziale), la glicata è 7.6, la glicemia post prandiale non supera all'automonitoraggio i 160 mg.

Il paziente è molto più libero e alleggerito nella terapia che prima lo ostacolava anche nel lavoro e nella vita sociale e soprattutto può prendere appuntamento con il suo Ortopedico di fiducia per prepararsi a programmare l'intervento di protesi.

Le incretine: possono cambiare il paradigma terapeutico?

Dott.ssa Maura Rosco - Ambulatorio di Endocrinologia- Diabetologia - Distretto D.S.S 10. - Adelfia (BA)

Luca B., commercialista di 55 anni sposato con due figli, è affetto da diabete mellito tipo 2 da 8 anni anni, conduce una vita molto sedentaria ed è in evidente sovrappeso corporeo.
Circa tre mesi fa è stato ricoverato per scompenso cardiaco presso il reparto di cardiologia. All'ecocardiogramma, effettuato in dimissione, permaneva una lieve disfunzione ventricolare sinistra con frazione di eiezione del 50% senza segni o sintomi di scompenso cardiaco. Dopo la dimissione il paziente ha seguito la seguente terapia ipoglicemizzante prescritta in ospedale: analogo rapido dell'insulina 5 UI ai tre pasti e analogo lento 10 UI la sera. La HbA1c rilevata durante il ricovero era 7,8% (62 mmol/mol).
In anamnesi, oltre alla diagnosi di diabete, si rileva ipertensione arteriosa, dislipidemia mista, lieve insufficienza renale cronica con attuale filtrato glomerulare nei limiti della norma (eGFR: 62 ml/min)
Alla visita presso il mio ambulatorio di Diabetologia, richiesta dopo la dimissione dal Medico Curante, vengono evidenziati i seguenti rilievi clinici:

- BMI 35,00;
- pressione arteriosa 145/90 mmHg;
- creatinina 1,2 mg/dl;
- glicemia a digiuno 135 mg/dl.

Il paziente porta in visione le glicemie domiciliari delle ultime due settimane, che mostrano valori di glicemia ottimali con rare iperglicemie postprandiali e saltuarie ipoglicemie lievi preprandiali. Dopo la dimissione riferisce ulteriore aumento di peso con attacchi di fame incontrollabili, spesso successivi a lievi episodi ipoglicemici. Decido quindi, visto l'ottimale controllo glicemico (ottenuto con basse dosi di insulina), gli episodi ipoglicemici e l'aumento di peso, di tentare la sostituzione della terapia insulinica intensiva con metformina a dosaggi massimali (da raggiungere gradualmente) e Dulaglutide 1 volta a settimana. Inoltre, al paziente è stata consigliata una dieta oltre a informazioni per migliorare le sue abitudini alimentari per aiutarlo ad incrementare l'attività fisica.
Dopo tre mesi, il paziente torna al controllo, visibilmente soddisfatto dell'attuale stato di salute; il peso corporeo si è lievemente ridotto (c.a. 6 kg), con profili glicemici domiciliari sostanzialmente inalterati rispetto a quando era in trattamento con insulina. I valori di emoglobina glicata si sono lievemente ridotti a 7,5% (58 mmol/mol), pertanto si decide di proseguire con la terapia attuale.
Dulaglutide appartiene a una nuova categoria di ipoglicemizzanti (longacting degli agonisti del recettore del GLP-1), che hanno dimostrato una potenza ipoglicemizzante superiore ad altri farmaci orali per la cura del diabete, senza indurre ipoglicemie e con effetti positivi sul peso corporeo. La terapia insulinica, con la quale era stato dimesso dopo l'evento acuto, aveva l'indubbio vantaggio di controllare in maniera ottimale il compenso glicometabolico ma esponeva il paziente al rischio ipoglicemico e di ulteriore aumento del peso corporeo.

Table 1 Phase 2 and Phase 3 dulaglutide studies included in cardiovascular meta-analysis

Study	Reference	Patients randomized		Dulaglutide doses (mg)	Treatment duration (weeks)	Comparators	Background therapy
		All (N)	Dulaglutide (n)				
Phase 2 studies							
Dose titration[a]	[14]	262	196	0.5 → 1.0, 1.0, 1.0 → 2.0	16	Placebo	2 OAMs
Monotherapy[a]	[15]	167	135	0.1, 0.5, 1.0, 1.5	12	Placebo	None
Japanese study[a]	[16]	145	108	0.25, 0.5, 0.75	12	Placebo	None
ABPM study[a]	[17]	755	505	0.75, 1.5	26	Placebo	≥1 OAM
Phase 3 studies							
AWARD-1[b]	[18]	978	559	0.75, 1.5	52	Placebo, exenatide	Metformin + pioglitazone
AWARD-2[b]	[19]	810	545	0.75, 1.5	78	Glargine	Metformin + glimepiride
AWARD-3[a]	[20]	807	539	0.75, 1.5	52	Metformin	None
AWARD-4[b]	[21]	884	588	0.75, 1.5	52	Glargine	Lispro ± metformin
AWARD-5[a]	[22, 23]	1202	710	Stage 2: 0.75, 1.5	104	Placebo, sitagliptin	Metformin

ABPM ambulatory blood pressure monitoring, *AWARD* Assessment of Weekly AdministrRation of LY2189265 (dulaglutide) in Diabetes, *OAM* oral anti-diabetic medication

[a] Double-blind studies

[b] Open-label studies

Realizzato con il contributo non condizionante di



www.valutareinsanita.it