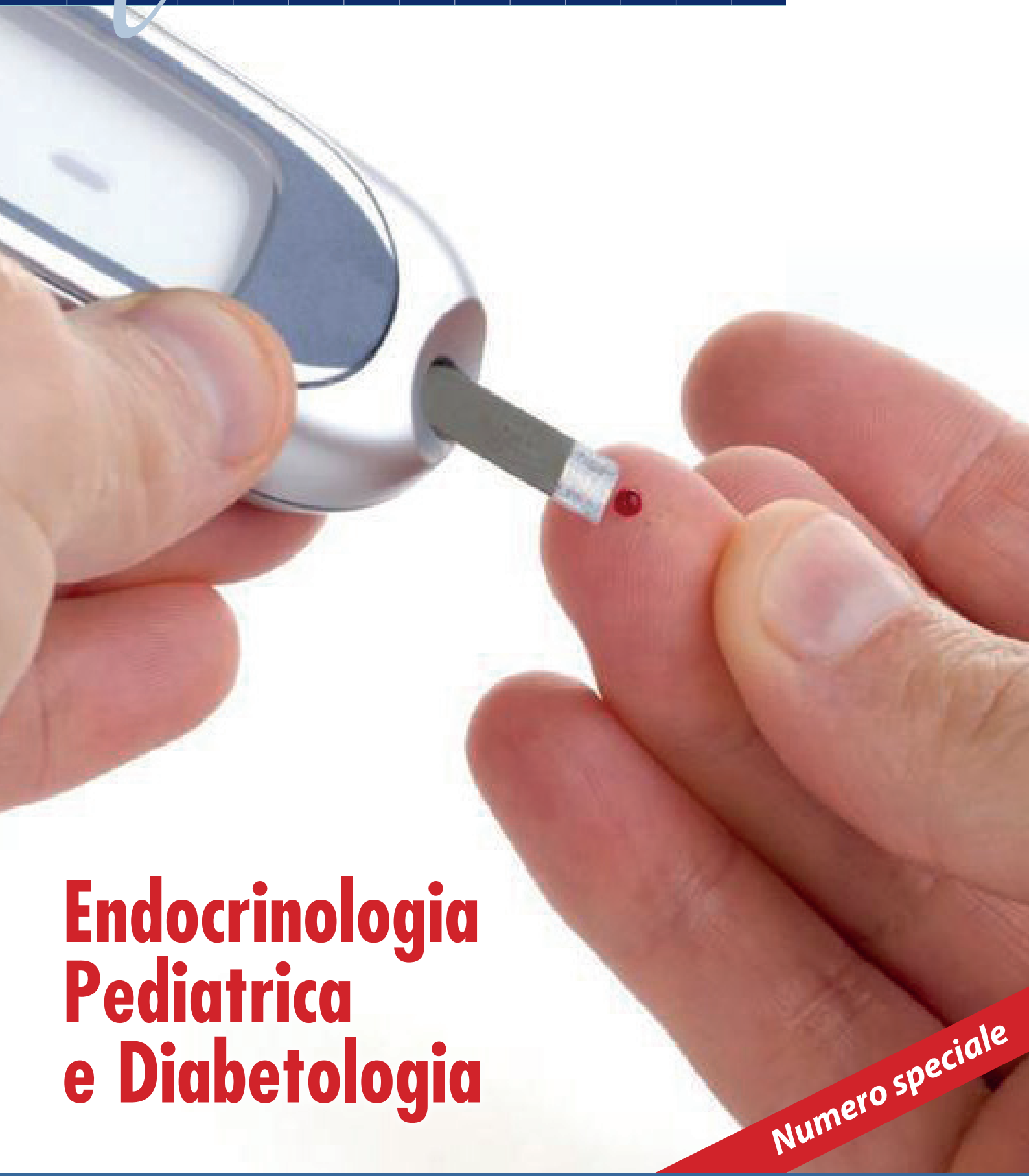
Valutare in Sanità
Una voce al servizio della Salute

RIVISTA
SCIENTIFICA

NUMERO SPECIALE



Endocrinologia Pediatrica 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

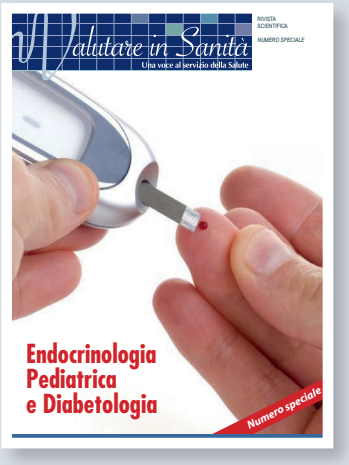
Editore
Meeting Planner s.r.l.
Via Divisione Paracadutisti Folgore, 5 - 70125 Bari

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.
Regolamento UE 679/2016 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 maggio 2019

Sommario



04 **Il paziente Diabetico con NAFLD: nuove opportunità con dulaglutide**

Dott.ssa Irene Alemanno - Specialista in Endocrinologia e Diabetologia

05 **Lucia M.**

Dott.ssa Maria Bellacicco - Ambulatorio di Endocrinologia - Diabetologia - Distretto D.S.S 14

06 **Diabete Tipo 2 in esordio, con alto valore dl Hba1c**

Dott. Silvestre Cervone - ASL Foggia, DSS 52, Servizio di Diabetologia, Ambulatorio di Endocrinologia - San Marco in Lamis

07 **Paziente diabetico con insufficienza renale**

Dott. Pantaleo Daniele - Centro Diabetologico P.T.A. Nardò – ASL Lecce

08 **Uso di Dulaglutide 1,5 mg settimanale (TRULICITY) in pazienti affetti da diabete mellito di tipo 2 in fallimento terapeutico con altri agonisti del recettore del GLP-1**

Dott. Fabrizio Diacono - Azienda Sanitaria Locale Lecce

09 **Giovanni l'artigiano**

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

10 **L'importanza delle nuove terapie per il diabete tipo 2**

Dott.Vito Ladiana - Specialista in Endocrinologia

11 **La Signora Laura C.**

Dott.ssa Brunella Licchelli - Medico chirurgo, Medicina generale, Medicina del lavoro

12 **Caregiver del bambino. Caregiver dell'adolescente**

15 **Craniofaringioma in età pediatrica**

16 **Il bambino nato piccolo per l'età gestazionale. Epidemiologia e cause.**

20 **La ginecomastia**

21 **Sindrome di Noonan associata a Deficit di GH e Pubertà anticipata**

22 **Sindrome di Turner e disordini autoimmuni**

Dott. Sabino Pesce - UO Malattie Metaboliche Genetiche ed Endocrine - AOU Consorziale Policlinico Giovanni XXIII BARI

Il paziente Diabetico con NAFLD: nuove opportunità con dulaglutide

Dott.ssa Irene Alemanno - Specialista in Endocrinologia e Diabetologia

Introduzione

Il diabete Mellito di Tipo 2 (T2DM) è una malattia caratterizzata da multipli disordini metabolici che riconoscono come origine comune la resistenza insulinica ed un difetto nella secrezione insulinica. T2DM è frequentemente associato ad obesità, dislipidemia, ipertensione e malattia epatica meglio nota come Non Alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD)[1]. La NAFLD è la più comune causa di epatopatia cronica nei paesi occidentali e sta diventando un problema di salute pubblica emergente in considerazione dell'elevata prevalenza. La prevalenza di NAFLD si aggira intorno al 20–30% nella popolazione generale, raggiungendo il 50% nei pazienti con T2DM fino al 90% nei pazienti diabetici obesi [2,3]. Dalle nuove evidenze scientifiche è emerso che i nuovi antidiabetici, tra cui i GLP1-RA (glucagon-like pepide-1 receptor agonist) oltre ad avere un'efficacia nel ridurre HBA1c e rischio cardiovascolare, riducono BMI, circonferenza addominale, i livelli plasmatici dei marcatori sierici di epatocitolisi con un verosimile beneficio nell'evoluzione della NAFLD.

Materiali e metodi

Nel 2018 sono stati reclutati e osservati 6 pazienti in terapia con dulaglutide e metformina, con e senza insulina basale, di cui sono stati valutati parametri antropometrici: circonferenza vita (CV), Body Mass Index (BMI) ed esami ematici (HBA1c, GOT/GPT/GGT).

Risultati

Le caratteristiche dei pazienti al tempo 0 e dopo 12 mesi sono riportate in tabella in basso. A 12 mesi di follow-up, i pazienti in trattamento con dulaglutide mostrano un BMI più basso, circonferenza vita minore, HbA1c, ALT, AST e GGT significativamente più bassi.

DATI	Tempo 0	12 mesi
SESSO M/F	4/2	4/2
ETA' (anni)	56.1±9.2	57.1±9.2
BMI, MEDIA+/- SD (Kg/m2)	35.3±6.7	34.6±6.5
HBA1C %, MEDIA+/- SD	8.9±1.9	7.3±1.6
ALT MEDIA+/- SD (UI/L)	45.8±10.1	39.5±9.2
AST MEDIA+/- SD (UI/L)	25±7	23.2 ±6
GGT MEDIA+/- SD (UI/L)	72±37	48±41
CV MEDIA+/- SD (cm)	111±13	106±10

Conclusioni

L'elemento cardine del trattamento della NAFLD è rappresentato dalla perdita di peso ottenuta con dieta e attività fisica, che può comportare un miglioramento dell'accumulo di grasso intraepatico anche se l'effetto sull'infiammazione o la fibrosi non sono al momento del tutto chiariti. Tra le nuove classi di farmaci ipoglicemizzanti gli analoghi del GLP-1 migliorerebbero il quadro epatico sia indirettamente sul miglioramento del compenso glicemico e il calo ponderale e sul miglioramento della sensibilità insulinica, sia direttamente sull' ossidazione degli acidi grassi e l'inibizione del Fibroblast Growth Factor 21 a livello epatico. Questa piccola casistica conferma quanto già evidenziato in tali studi ovvero che i GLP-1 RA si stanno dimostrando agenti interessanti e promettenti per la cura nei pazienti diabetici affetti da NAFLD, sebbene siano necessari ulteriori dati di conferma.

Bibliografia

1) Hamaguchi, M. et al. The metabolic syndrome as a predictor of nonalcoholic fatty liver disease. Ann Intern Med., 2005, 143, 722–728.

2) Petta, S. et al. Non-alcoholic fatty liver disease pathogenesis: The present and the future. Dig. Liver Dis., 2009, 41, 615–625.

3)Bhala, N. et al. Epidemiology and natural history of patients with NAFLD. Curr. Pharm. Des., 2013, 19, 5169–5176.

4)Yki-Järvinen H. Non-alcoholic fatty liver disease as a cause and a consequence of metabolic syndrome. Lancet Diab Endocrinol., 2014, 2, 901– 10.

5) Cusi K, et al. Dulaglutide decreases plasma aminotransferases in people with type 2 diabetes in a pattern consistent with liver fat reduction: a post hoc analysis of the AWARD programme. Diabet Med.2018;35(10):1434-1439.

Lucia M.

Dott.ssa Maria Bellacicco - Ambulatorio di Endocrinologia - Diabetologia - Distretto D.S.S 14

Lucia si presenta all'osservazione con i seguenti valori:

Sesso: donna
Età: 46 anni
Professione: casalinga
Abitudini di vita: vita sedentaria, non fumatrice, non beve alcolici
Aumento di peso negli ultimi anni, compenso non ottimale

Lucia ha un DMt2 da circa 7 anni e dopo un periodo in cui si è completamente trascurata (a causa di problemi familiari) è in fase di forte scompenso HbA1c = 11.2%. Si decide perciò per un approccio momentaneo (controllo a 3 mesi) con Insulina bb (Glar+Lispro).

ESAMI DI LABORATORIO	
Glicemia 176	HbA1c: 11,2%
Colesterolo	190 mg/dl
Trigliceridi	180 mg/dl
HDL	40 mg/dl
Creatininemia	1,0 mg/dl
MA	25 mg/24 h
Glicosuria	500
eGRF (MDRD)	95 ml/min/1,73 m2
GOT	42 mU/ml
Emocromo:	Hb 13,2 g/dl WBC 6,2 106/ml

Esame Obiettivo Cuore: nella norma
Obiettività toracica: nella norma;
Polsi periferici: normosfigmici;
ROT e sensibilità periferica nella norma

Altezza:	165 cm
Peso:	97 Kg
BMI:	35,6 Kg/m2
PA:	135/85 mmHg

Al controllo trimestrale la paziente arriva con HbA1c = 7.8% - Peso: 101 Kg e riferisce grandi difficoltà nel seguire la terapia oltre a riferire qualche episodio di ipoglicemia. Inoltre, si dice molto preoccupata per l'ulteriore aumento di peso che si è registrato e non intende somministrarsi più insulina. Si decide allora per l'aggiunta di Empagliflozin/Met 10/1000 mg con lo scopo di voler ridurre il dosaggio di insulina e controllare l'aumento di peso. Si impartiscono anche norme igieniche ed alimentari da seguire in questo periodo. Si programma controllo ravvicinato a 3 mesi.

FPG:	125 mg/dl
HbA1c:	7,5%
Peso:	98 Kg
BMI:	35,9 Kg/m2
PA:	125/80 mmHg

Al controllo di dicembre 2018:
Lucia riferisce una netta riduzione della qualità di vita a causa della necessità di urinare molte volte al giorno oltre ad aver avuto, a distanza di poco tempo, due episodi di UTI.
Si opta allora per un cambio radicale di terapia per favorire aderenza, calo ponderale e ovviamente miglior controllo glicemico. Si prescrive:
Programmato controllo a 6 mesi. Al controllo semestrale i parametri sono i seguenti:

Ins. Glargine 12 UI in bedtime;
Metformina 1000 x 2 die;
Dulaglutide 1,5 mg/sett;
Dieta 1200 Kcal

FPG:	85 mg/dl
HbA1c:	7,0%
Peso:	90,5 Kg
BMI:	33,2 Kg/m2
PAS/PAD:	125/80 mmHg

	Colaz	**2 h dopo**	**Pranzo**	**2 h dopo**	**Cena**	**2 h dopo**
LUN	115	175	90	155	100	188
MER	98	160	99	200	98	168
VEN	90	180	110	170	99	162

La soddisfazione della paziente è evidente registrando un importante calo ponderale una glicata finalmente nei limiti ed una aderenza alla terapia molto alta. Si registra alta motivazione nel voler seguire dieta e aumento delle ore settimanali di attività fisica.

Diabete Tipo 2 in esordio, con alto valore dl HBA1C

Dott. Silvestre Cervone - ASL Foggia, DSS 52, Servizio di Diabetologia, Ambulatorio di Endocrinologia - San Marco in Lamis

Paziente donna M. C. di anni 59, con riscontro di diabete tipo 2 il 23.10.18, familiarità per diabete tipo 2, obesità di alto grado, FO (non segni retinopatia diabetica), ECG (ritmo sinusale regolare, FC 75 b.p.m, asse elettrico e RV nella norma), doppler TSA (spessore IM 0.7 mm, non placche), ETG addome (steatosi epatica). Trattata con dulaglutide 1.5 mg alla settimana e metformina 1 g die e fallow up a 7 mesi.

	al baseline	**FU a 7 mesi**
Peso corporeo	124 kg	105 kg
BMI	48.4	41
Circonferenza vita	140 cm	137
PA sistolica	130 mm Hg	135 mmHg
PA diastolica	90 mm Hg	85 mmHg
Glicemia a digiuno	145 mg/dl	109 mg/dl
colesterolemia	189 mg/dl	163 mg/dl
HDL	40 mg/dl	43 mg/dl
trigliceridemia	191 mg/dl	146 mg/dl
LDL calcolato	110.8 mg/dl	90.8 mg/dl
creatininemia	0.63 mg/dl	0.68 mg/dl
Filtrato glom. (MDRD)	103 ml/min	94.1 ml/min
Microalbuminuria	26.3 mg/l	58.4 mg/l
Esame urine	assenza di corpi chetonici	

Conclusione

Questo caso clinico dimostra che un paziente naive, senza segni di scompenso clinico di diabete (dimagramento, chetosi), senza complicanze oculari, può essere trattato con dulaglutide e metformina con ottimi risultati; rendendo non necessario il trattamento insulinico (anche con valori di HbA1c superiore a 9%), con farmacoeconomia e risparmio di tempo per la terapia educazionale, con minimo disagio terapeutico ed ottima aderenza terapeutica.

Paziente diabetico con insufficienza renale

Dott. Pantaleo Daniele - Centro Diabetologico P.T.A. Nardò – ASL Lecce

UOMO - 77 anni.
Ex emigrante (Monaco di Baviera) in pensione. Rientrato in Italia da 4 mesi. Non fumatore. Alimentazione regolare con 3 pasti/die 0.5 L di birra al giorno IPERTESO (25 aa.) DMT2 da 20aa. ASMA E. O: Alt. 160 Kg 89 BMI = 34.77 C.V. 121 P.A. 135/75 Glicemia 207.

TERAPIA FARMACOLOGICA: TEOFILLINA 350 mg x 2 / die ENALAPRIL 5 mg x 2/die TORASEMIDE 10 mg SITAGLIPTIN 100 mg/die SALMETEROLO + FLUTICASONE 50/250 mg N-ACETILCISTEINA 600 mg METFORMINA 1000 x 2 / die. VERAPAMIL 10 mg.

GLICEMIE AL RISVEGLIO: fra 160 e 188.

ESAMI DI LABORATORIO fuori range: Creatinina 1.62 e-GFR 44.13 LDL = 91 HbA1c = 9.1 %.

CONSIDERAZIONI: questo è un paziente a rischio cardiovascolare molto elevato, con uno stile di vita da correggere (sospensione dell'alcol) e con insufficienza renale moderata. L' autocontrollo glicemico non è strutturato (es. glicemie post-prandiali) ed il compenso glicemico impone un cambio della terapia ipoglicemizzante.

CAMBIO TERAPEUTICO: sospensione sitagliptin 100 mg. Riduzione del dosaggio della metformina (750 mg x 2 unidie) e inzio di terapia con dulaglutide 1.5 mg/settimana.
FOLLOW-UP 3 MESI: Peso - 3.5 kg. Glicemie post-prandiali fra 80 – 140. HbA1c = 6.8 %.

CONCLUSIONI: in questa tipologia di paziente fondamentale e vincente è stata la decisione di adottare uno stile di vita corretto (sospensione dell'alcol + attività fisica giornaliera) in aggiunta alla somministrazione di un analogo del recettore del GLP1 (Dulaglutide) e contemporanea sospensione di Sitagliptin e riduzione della Metformina per l'insufficienza renale cronica.

Uso di Dulaglutide 1,5 mg settimanale (TRULICITY) in pazienti affetti da diabete mellito di tipo 2 in fallimento terapeutico con altri agonisti del recettore del GLP-1

Dott. Fabrizio Diacono - Azienda Sanitaria Locale Lecce

Gli agonisti del recettore del GLP-1 (Exenatide, Liraglutide, Lixisenatide, Dulaglutide) sono una classe di ipoglicemizzanti in uso da oltre 10 anni indicati nel trattamento del Diabete Mellito di tipo 2. In virtù dell'ampia letteratura disponibile relativa ai dati di efficacia nella riduzione di emoglobina glicata (HbA1c), peso corporeo e pressione arteriosa e di sicurezza cardiovascolare, le più recenti linee guida congiunte della American Diabetes Association e della European Association for the Study of Diabetes impongono la scelta di questi farmaci in pazienti in fallimento terapeutico con metformina da sola o in associazione ad altri ipoglicemizzanti nei pazienti con dimostrata malattia cardiovascolare, in cui è necessario il raggiungimento di una riduzione del peso corporeo o in cui i fenomeni ipoglicemici vanno minimizzati.

Negli algoritmi terapeutici, generalmente, il fallimento di una classe di ipoglicemizzanti imporrebbe l'aggiunta di un ulteriore agente. Lo scopo di questa osservazione era di verificare se in pazienti con inadeguati valori di HbA1c trattati con dosi massimali di Exenatide LAR, Liraglutide e Lixisenatide lo switch a Dulaglutide 1,5 mg settimanali (OW) potesse portare a benefici aggiuntivi prima di aggiungere un ulteriore agente terapeutico. Undici pazienti, 5 uomini e 6 donne, con età media 64±9,1 (±SD) anni (range 47-73), con durata di malattia media di 10±4,2 anni, peso 94,4±17,4 kg, BMI 34,8±5,9 kg/mq, CV 118,5±14,7 cm, erano in trattamento con Exenatide LAR 2 mg OW (5), Lixisenatide 20 mg OD (2), Liraglutide 1,8 mg OD (4). La durata mediana del precedente trattamento era di 12 mesi (range 6-36). In soli 4 casi si era osservata una perdita di peso (3 casi con Liraglutide 1 con Lixisenatide) in terapia. Tutti i pazienti assumevano metformina, in aggiunta 4 casi assumevano Gliclazide 60 mg RM, 3 casi assumevano Insulina basale. Nessun caso era in buon compenso metabolico (HbA1c media 8±0,8% range 7-9,6%, glicemia a digiuno 164±27,8 mg/dl)

Tutti i pazienti hanno intrapreso terapia con Dulaglutide e sono stati rivalutati i dati antropometrici, glicemia e HbA1c dopo 6 mesi. La normalità delle variabili è stata testata con lo Shapiro-Wilk test e l'analisi della varianza condotta con il Wilcoxon Rank test.

L'HbA1c media si è ridotta significativamente da 8±0,8% a 7,2±0,5% p<0,05, la glicemia da 164±27,8 a 134±21,7 mg/dl p<0,05. In 9 casi si è osservata una riduzione della HbA1c e, di questi, 5 casi sono rientrati in target (HbA1c<7%) dopo 6 mesi di trattamento.

Il peso corporeo e la CV medi non variavano significativamente prima e dopo l'introduzione della Dulaglutide (peso 94,4±17,4 vs 94,2±17 kg, CV 118,5±14,7 vs 117,6±14,1 cm). In soli 5 casi si osservava un decremento ponderale, nei restanti casi il peso o è rimasto invariato o è aumentato.

Commento: Nella maggioranza dei casi osservati il passaggio a Dulaglutide da altri agonisti del recettore del GLP-1 ha prodotto, dopo 6 mesi, un miglioramento significativo del compenso glicometabolico seppur in assenza di un beneficio su peso corporeo e su distribuzione viscerale dell'adipe (CV). In letteratura tra gli studi randomizzati di fase III lo studio AWARD-6 ha confrontato head to head Dulaglutide e Liraglutide alla dose di 1,8 mg mostrando una capacità sovrapponibile di riduzione della HbA1c con un maggior beneficio del peso corporeo nel braccio con Liraglutide1. Più in generale la letteratura disponibile sui farmaci utilizzati in questi pazienti non permette di stabilire una esatta gerarchia in termini di efficacia sulla riduzione della HbA1c2. Di converso diversi studi osservazionali hanno segnalato che la Dulaglutide OW è superiore in termini di aderenza e persistenza a Liraglutide e Exenatide LAR3,4, superiorità che in una coorte osservazionale si è tradotta anche in un miglior compenso metabolico specie nel confronto con Liraglutide5.

Una maggiore compliance alla terapia con Dulaglutide potrebbe dunque spiegare il beneficio osservato in questi pazienti in cui altri agonisti del recettore del GLP-1 avevano fallito nel centrare i target terapeutici. Lo switch a Dulaglutide dunque potrebbe essere un'opzione praticabile prima di aggiungere un ulteriore agente farmacologico nell'algoritmo terapeutico del diabete mellito di tipo 2.

Bibliografia

1.Dungan KM, Povedano ST, Forst T et al. Once-weekly dulaglutide versus once-daily liraglutide in metformin-treated patients with type 2 diabetes (AWARD-6): a randomised, open-label, phase 3, non-inferiority trial. Lancet 2014; 384: 1349–1357

2.Madsban S. Review of head-to-head comparisons of glucagon-like peptide-1 receptor agonists. Diabete Obes Metab 2016 Apr; 18(4): 317–332

3.Alatorre C, Fernández Landó L, Yu M, et al. Treatment patterns in patients with type 2 diabetes mellitus treated with glucagon-like peptide-1 receptor agonists: Higher adherence and persistence with dulaglutide compared with once-weekly exenatide and liraglutide. Diabetes Obes Metab. 2017;19(7):953–961

4.Federici MO, McQuillan J, Biricolti G, et al. Utilization Patterns of Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus in Italy: A Retrospective Cohort Study. Diabetes Ther. 2018;9(2):789–801.

5.Mody R, Huang Q, Yu M, Zhao R, Patel H, Grabner M, Landó LF. Adherence, persistence, glycaemic control and costs among patients with type 2 diabetes initiating dulaglutide compared with liraglutide or exenatide once weekly at 12-month follow-up in a real-world setting in the United States. Diabetes Obes Metab. 2018 Dec 5.

Giovanni l'artigiano

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

ANAMENSI FISIOLOGICA: Giovanni C. di 62 anni, artigiano in pensione, nato a termine, sviluppo puberale normale, coniugato, 3 figli, vita sedentaria, buon appetito, 20 sigarette/giorno, 2 bicchieri di vino/pasto.

ANAMENSI FAMILIARE: Padre deceduto per IMA all'età di 69 aa, un fratello ed una sorella affetti da DMt2, obesità.

ANAMENSI PATOLOGICA: Incremento ponderale progressivo a partire dall'età di 25 anni (matrimonio), a 45 anni (circa) diagnosi di ipertensione arteriosa, in trattamento con ramipril 10 mg/die e restrizione dell'apporto di sodio.

ANALISI DI LABORATORIO: Glicemia FPG (mg/dL): 105 (2013) 113 (2014) 115 (2015).
Attualmente: Glicemia FPG: 119 mg/dl Colesterolo totale: 180 mg/dl; HDL: 52 mg/dl; colesterolo LDL: 98 mg/dl, trigliceridi: 148 mg/dl.
Potrebbe essere opportuno uno screening su un prediabete e per una curva da carico. Vista però la riluttanza del paziente e le sue promesse di modificare alcuni atteggiamenti, si decide di procedere con il seguente approccio:

Terapia: Modifica dello stile di vita;
Dieta ipocalorica a basso indice glicemico da 1400 kcal;
Attività fisica moderata regolare;
Si programma controllo ad 1 anno.
Perdo di vista il paziente che ritorna allo studio dopo circa 3 anni 65 aa…

Esame Obiettivo: peso 79 kg (+ 4 kg), altezza 167 cm BMI 28 kg/m2; circonferenza addominale 104 cm (+ 3 cm) P.A.: 140/75 mmHg, Fc 86 bpm; Obiettività toracica e addominale nella norma; Polsi periferici normosfigmici.

ANALISI DI LABORATORIO: Glicemia FPG: 157 mg/dl; HbA1c: 7,3%; Uricemia: 4,8.

DIAGNOSI: Diabete mellito tipo 2 con sindrome metabolica.
Esami da eseguire: ECG, Ecocolordoppler, Fundus oculi, Microalbuminuria, eGFR, prove neuropatiche.
Per evitare di perdere ancora una volta il paziente richiedo tutti gli esami e programmo un incontro ravvicinato a circa 3 settimane nel frattempo imposto terapia con Met 1000 mg x2 die ed intensifico terapia antiipertensiva. Dopo 3 settimane (puntuale all'appuntamento…):

Glicemia FPG: 135 mg/dl;
ECG basale: ritmo sinusale normofrequente (82 bpm), ipertrofia ventricolare per criteri di voltaggio.
Ecocardiogramma: ipertrofia del setto interventricolare; normale cinesi parietale del ventricolo sinistro con buona frazione di eiezione (53%), rapporto E/A invertito.
Fundus oculi: retinopatia diabetica non proliferante.
Biotesiometria: 10 v ai quattro arti; Microalbuminuria: 210 mg/24h eGFR: 58 ml/min x 1,73m2

Vista la scarsa propensione del paziente ad aderire a qualsiasi forma di terapia si aggiunge alla Met 1000 mg x2 die, Dulaglutide 1,5 mg sett e programmo un follow-up a stretto giro (3 mesi), consiglio ulteriore visita cardiologica.
Dopo 3 mesi di terapia: diario glicemico "quasi perfetto", HbA1c: 6,3% peso corporeo 70,5 Kg P.A.: 125/75 mmHg.
Il paziente pienamente soddisfatto non ha avuto nessuna difficoltà ad aderire alla terapia, ha ritrovato autostima ed è riuscito a ridurre anche il fumo.
Programmata visita di controllo alla scadenza del piano terapeutico.

L'importanza delle nuove terapie per il diabete tipo 2.

Dott.Vito Ladiana - Specialista in Endocrinologia

S. F. uomo di 53 anni sposato con tre figli, affetto da diabete mellito tipo 2 da 5 anni, operaio edile, ex fumatore. Alimentazione irregolare: il suo lavoro lo costringe ad un unico pasto pomeridiano-serale e ad un panino alle ore 10. Familiarità per diabete mellito e malattie cardio vascolari, padre deceduto per IMA.
Giunge alla nostra osservazione e alla visita si rileva: peso 91 Kg, altezza 168 cm., BMI 32, circonferenza vita 115 cm., P.A. 145/90 mmHg Esami ematochimici: glicemia 191 mg/dl, HbA1c 8.0 %, creatinina 1.0 mg/dl, colesterolo LDL 135 mg/dl. Il paziente è in trattamento con GLIMEPIRIDE 2 mg al pasto principale e METFORMINA 850 mg al mattino, IRBESARTAN 300 mg. Il paziente riferisce saltuari episodi di sudorazione e tremori durante le ore di lavoro, verosimilmente legati ad episodi ipoglicemici, non confermati per la difficoltà ad effettuare monitoraggio glicemico sul posto di lavoro. Pertanto, il paziente a volte non assume la terapia antidiabetica. Il paziente teme di dover assumere insulina, in quanto ha paura degli aghi, vi è l'oggettiva impossibilità ad effettuare terapia con SGLT-2 I per l'imbarazzo, legata al lavoro effettuato e ad una corretta igiene intima. Per favorire il compenso glicemico, l'aderenza terapeutica, minimizzando gli episodi ipoglicemici e facilitare il calo ponderale, si prescrive la seguente terapia: sostituire GLIMEPIRIDE 2 mg con DULAGLUTIDE 1,5 mg, una fiala sottocute a settimana, METFORMINA 850 mg a colazione, pranzo e cena.
Per il colesterolo LDL fuori target, si prescrive SIMVASTATINA 20 mg, una compressa alla sera.
Si imposta un programma dietetico compatibile con il lavoro svolto. Si programma visita di controllo dopo tre mesi con esami ematochimici, e.c.g. + visita cardiologica, ecocolordoppler tronchi sovraaortici, visita oculistica.

Dopo 3 mesi, il paziente torna al controllo: Glicemia 125 mg/dl, HbA1c 7.2%, Creatinina 1.0 mg/dl, Colesterolo LDL 92 mg/dl, Trigliceridi 180 mg/dl, calo ponderale di 5 kg, circonferenza vita 110 cm. P.A. 140/85 E.c.g. ritmo sinusale 68 b/min. Segni di ipertrofia ventricolare sinistra. Doppler TSA nella norma. Visita oculistica: non segni di retinopatia diabetica. Si conferma la terapia, nuovo controllo a 3 mesi.

Il paziente dopo altri tre mesi presenta: Glicemia 118 mg/dl, Hb A1c 6.7%, Colesterolo LDL 85 mg/dl, Trigliceridi 155 mg/dl. Inoltre, vi è stato un ulteriore calo ponderale di 3 kg, peso corporeo attuale 83 kg con BMI 29, circonferenza vita 105 cm. Scomparsi gli episodi ipoglicemici. Assume i farmaci regolarmente.

COMMENTI
Una terapia antidiabetica appropriata, secondo gli ultimi standard di cura AMD/SID, deve controllare adeguatamente la glicemia, evitando di causare episodi ipoglicemici, l'incremento del peso corporeo con profilo di sicurezza e prevenzione delle malattie cardiovascolari, favorendo l'aderenza terapeutica.

Bibliografia
studi AWARD-1, AWARD-2, AWARD-3, AWARD-4, AWARD-5, anticipazioni studio REWIND.

Dr. Vito A. Ladiana responsabile servizio di diabetologia casa di cura accreditata Villa Verde Taranto.

La Signora Laura C.

Dott.ssa Brunella Licchelli - Medico chirurgo, Medicina generale, Medicina del lavoro

ANAMESI:
A marzo 2017 si presenta la Signora Laura di 54 anni, sposata, con 2 figli, ex fumatrice ed in menopausa da circa 2 anni. Attualmente insegna presso una scuola media inferiore. Il padre è deceduto a 72 anni per IMA, la sorella (2 anni più piccola) ipertesa. La madre di 82 anni è ipertesa e diabetica
Riferisce recente riscontro di pressione arteriosa elevata (170/90 mmHg) che attribuisce allo stress dell'ultimo periodo (sta divorziando).
Si rivolge al nostro centro perché, da quando ha smesso di fumare (circa 8 mesi), è ingrassata. Riferisce occasionali episodi di dispnea e lamenta edemi declivi.
L'ultima terapia prescritta (circa 11 mesi prima) con Metformina 1000 x 2 die e fenofibrato 200 mg/die.
A 37 anni rilievo di ipertrigliceridemia. All'età di 46 anni diagnosi di DMt2 trattato per un paio di anni con terapia dietetico-comportamentale, quindi con metformina.
All'età di 50 anni intervento chirurgico di colecistectomia per litiasi della colecisti.

ESAME OBIETTIVO:
Peso: 75 kg - Altezza: 162 cm - BMI: 28.6 Kg/m2 - Circ add: 94 cm - PA: 155/85 mmHg.
Apparato CV: azione cardiaca ritmica normofrequente; non soffi cardiaci né vascolari; polsi periferici presenti. Non edemi declivi. Torace: nulla da segnalare - Addome: globoso per adipe, lieve epatomegalia.

ESAMI DI LABORATORIO:
Glicemia: 140 mg/dl - HbA1c: 7.8% - Colesterolo totale: 249 mg/dl - HDL: 48 mg/dl - LDL: 147 mg/dl - Trigliceridi: 268 mg/dl - Creatinina: 0.9 mg/dl - AST: 52 U/L - ALT: 76 U/L -GT: 69

U/L ESAMI RICHIESTI:

	basale	4 mese	8 mesi
Peso (Kg)	75	74	76
BMI (Kg/m²)	28.6	28.2	28.9
Circonferenza vita (cm)	94	92	95
Glicemia (mg/dl)	146	137	140
HbA1c (%)	7.8	7.4	7.3

ECG: nei limiti - Microalbuminuria (A/C): 6,5 mg/mmol - **Fundus oculi:** retinopatia diabetica non proliferante - **Ecografia addome:** epatosteatosi - **Test da sforzo al cicloergometro:** negativo per ischemia sotto sforzo - **Ecocardiogramma:** lieve ipertrofia del setto interventricolare; normale cinesi parietale del ventricolo sinistro, frazione di eiezione 56%.

PRESCRIZIONI E CONSIGLI:
Alla signora Laura suggeriamo di:
porre maggiore attenzione alle prescrizioni dietetiche (in particolare ridurre il consumo di grassi saturi); praticare regolarmente attività fisica moderata; sostituire il fenofibrato con una statina; intraprendere trattamento con ramipril 5 mg.
Per quanto riguarda la terapia antidiabetica, decido di aggiungere Sitagliptin alla Metformina ma….
Visti gli scarsi risultati e la scarsa aderenza della Signora Laura alle prescrizioni sullo stile di vita, decido di sostituire il Sitagliptin con Dulaglutide 1,5 mg in maniera tale da sfruttare le proprietà di controllo del peso dei GLP1-RA e di riduzione del rischio CV.
Di seguito i risultati degli esami della signora Laura dopo 12 mesi di trattamento.

	basale	1 mese	4 mesi	8 mesi	12 mesi
Peso (Kg)	76	75	73	70	68
BMI (Kg/m²)	28.9	28.6	27.8	26.7	25.9
Circonferenza vita (cm)	95	94	92	89	86
Glicemia (mg/dl)	140	146	135	138	124
HbA1c (%)	7.3	7.3	7.1	6.8	6.7

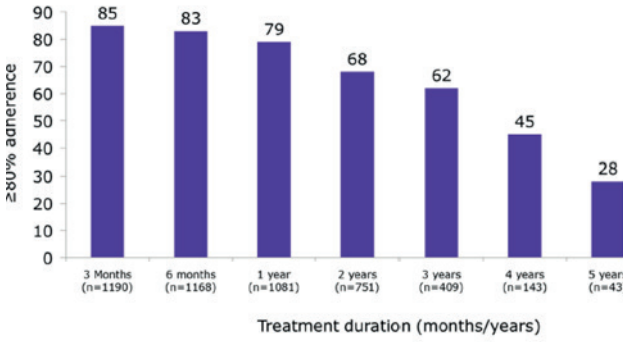
	GLP-1	Inibitori DPP-IV
Effetti metabolici		
Glicemia a digiuno	↓	↓
Glicemia post-prandiale	↓	↓
Colesterolo HDL	↑	?
Trigliceridi	↓	?
Peso corporeo	↓	↔
Azioni cardiovascolari		
Funzione cardiaca	↓	?
Protezione dall'ischemia	↓	?
Pressione arteriosa	↓	↓/↔

Caregiver del bambino.
Caregiver dell'adolescente.

Dott. Sabino Pesce - UO Malattie Metaboliche Genetiche ed Endocrine - AOU Consorziale Policlinico – Giovanni XXIII BARI

Il **deficit di GH**, è una delle patologie responsabili della bassa statura del bambino.
Questo ormone denominato somatotropo svolge principalmente la funzione di crescita di un soggetto in età evolutiva.
Esso è secreto dalla ghiandola ipofisaria ed in caso di ridotta o assente secrezione è causa di scarso accrescimento. In questo caso è possibile somministrare l'ormone per via sottocutanea ottenendo cosi un normale accrescimento staturale sovrapponibile a quello di un soggetto normale.
Dapprima era presente come ormone naturale estratto dalla ipofisi di cadaveri e a decorrere dagli anni '80 l'ormone della crescita (recombinant human Growth hormone, r-hGH) è prodotto nell'industria e presenta un elevato livello di sicurezza.
E' utilizzato nel trattamento di bambini con bassa statura con accertato deficit secretivo dell'ormone somatotropo ovvero nelle basse stature genetiche (Sindrome di Turner, SHOX-D,e Willi-Prader), nei bambini nati piccoli per l'età gestazionale, nella insufficienza renale cronica.
Attualmente, la terapia si basa sulla somministrazione giornaliera del farmaco per via sottocutanea, per mezzo di microaghi utilizzando particolari strumenti (device o pennette) che rendono più semplice la somministrazione.
Gli effetti, che sono immediatamente visibili, dipendono dall'aderenza alla terapia che a lungo termine sicuramente è determinante per il risultato finale della statura.
I pazienti trattati con l'ormone della crescita umano ricombinante (GH) per i disturbi dell'ormone della crescita sono pazienti che si sottopongono alla somministrazione quotidiana e serale dell'ormone per via sottocutanea attraverso punture.
Se si considera che tale somministrazione ha una durata che solitamente si conclude con la fine dell'accrescimento ovvero con il raggiungimento della statura definitiva e quindi con la età adulta potremmo ritenerlo un programma terapeutico alquanto impegnativo ancora di più quando i bambini crescendo entrano nella fase adolescenziale. Ogni genitore conosce questo periodo di transizione che viene vissuto in maniera ancora più delicata da coloro che devono sottoporsi ad un trattamento terapeutico. È principalmente una fase di ribellione e sfida aggravata da una particolare condizione
Secondo alcuni studi, le difficoltà maggiori riguardano la somministrazione quotidiana del farmaco, conservazione in frigorifero, la ricostituzione del farmaco L'aderenza al trattamento con rhGH è estremamente importante ai fini del risultato; una percentuale che va dal 36% al 49% non riesce ad assumere la dose come prescritto.
La ottimizzazione della aderenza prevede che il paziente o il caregiver e il clinico siano d'accordo sulla corretta somministrazione del farmaco. In quest'ottica, il paziente diventa protagonista attivo nel trattamento, comprende e accetta sia l'importanza del piano terapeutico, che i rischi potenziali di una cattiva aderenza .

È provato che l'aderenza diminuisca con l'aumentare degli anni di trattamento per diverse ragioni. Dopo 5 anni, l'aderenza supera l'80% solo nel 28% dei pazienti, anche in ragione del fatto che dopo tale periodo la maggior parte passa nella fase puberale.



La prescrizione di questa terapia avviene presso centri di alta specialità con la competenza di endocrinologi pediatri con esperienza consolidata e attraverso un percorso che prevede un follow-up caratterizzato da visite, esami ematochimici e strumentali di controllo ed una buona comunicazione con la famiglia nonché la presenza sul mercato di appositi device sono elementi imprescindibili per una buone compliance, e una buona efficacia terapeutica.
I fattori che possono influenzare l'aderenza alla terapia con ormone della crescita sono molteplici e sono sicuramente favoriti da una inadeguata comprensione della patologia e da una scarsa considerazione della terapia probabilmente per un difetto di comunicazione.
Il successo della terapia con r-hGH, come in altre patologie croniche, è fortemente condizionato dalla capacità del paziente di rispettare la massima aderenza al regime terapeutico prescritto. Ovviamente trattandosi di un bambino è importante il ruolo svolto dalla famiglia o di coloro che si prendono cura del paziente (caregiver).
Esistono diverse definizioni del concetto di aderenza, come riportato da molteplici lavori della letteratura, ma la definizione più frequentemente utilizzata è quella dell'Organizzazione Mondiale della Sanità, che fa riferimento al "comportamento di una persona in riferimento all'assunzione di farmaci, al rispetto di un regime alimentare e/o all'accettazione di modificazioni dello stile di vita, in linea con le raccomandazioni concordate con il personale sanitario"7.
In alternativa, si può anche definire l'aderenza come "persistenza in una pratica o principio, salda osservanza e mantenimento".
Presupposto per una corretta interpretazione del concetto di aderenza è la necessità di un accordo tra il paziente e il medico, piuttosto che una relazione di passiva subordinazione e dipendenza del paziente dal proprio clinico.
La persistenza, a volte intesa come sinonimo dell'aderenza, documenta quanto a lungo un paziente continua in modo

corretto nell'uso di una terapia prescritta e ovviamente è in grado di condizionare in maniera significativa il risultato finale del trattamento8,9.
I dati della letteratura affermano che approssimativamente il 25% dei pazienti trattati con ormone della crescita salta più di 2 iniezioni ogni settimana10.
Un'adeguata aderenza può essere definita come l'assunzione corretta, da parte del paziente, di una percentuale superiore a 80-95% delle dosi prescritte.
Alcuni autori tendono a differenziare il termine "adherence" da "compliance": in questo senso il termine compliance viene inteso come "la condizione per la quale il comportamento del paziente coincide con la prescrizione"11 e la parola "concordance" con il significato di "partecipazione del paziente nel processo decisionale"12. In ogni caso, usualmente, i tre termini sono spesso utilizzati in modo interscambiabile sia nell'ambito della ricerca sia della pratica clinica.
Anche il termine "non-aderenza" non risulta di univoca interpretazione. Infatti, alcuni autori fissano un cut-off a una percentuale dell'80-95%13, mentre altri considerano la "non-aderenza" quando tale comportamento è sufficiente per interferire apprezzabilmente con la possibilità di ottenere l'obiettivo terapeutico.
Durante l'età evolutiva e adolescenziale l'aderenza alla terapia ha caratteristiche del tutto particolari in quanto coinvolge una terza figura: il genitore/tutore del giovane paziente. Inoltre, i ragazzi sono usualmente riluttanti ad accettare di dover effettuare terapie, soprattutto di lunga durata14. La percentuale di aderenza nei pazienti adulti è ben differente da quella osservata nel corso della età evolutiva 15; mediamente si stima che possa risultare generalmente buona negli adulti, decisamente scarsa negli adolescenti e intermedia nei bambini16.
Ovviamente il problema dell'aderenza alla terapia in tutte le fasi di età risulta assolutamente critico perché la mancata aderenza alla prescrizione terapeutica può comportare la effettuazione di test diagnostici supplementari o addirittura il ricovero in ambiente ospedaliero, sostituzione del farmaco utilizzato o incrementi della dose somministrata e, in definitiva, aumento dei costi del trattamento e peggioramento dei risultati ottenuti.
La scarsa aderenza nei bambini più piccoli che necessitano di un maggior aiuto da parte dei loro genitori per la terapia iniettiva, può essere interpretata come un'incompleta comprensione del trattamento e della sua importanza da parte degli adulti.
D'altra parte, il periodo dell'adolescenza è caratterizzato da frequenti atteggiamenti di ribellione e insofferenza verso il mondo degli adulti e delle terapie croniche in genere e tutto questo può condizionare la compliance dei giovani pazienti.
La persistenza della terapia determina una riduzione della aderenza diminuiscono: dati molto recenti dimostrano che più del 50% dei pazienti pediatrici interrompe la terapia più precocemente di quanto richiesto e programmato17.
Come già segnalato, la non-aderenza alla terapia può determinare un incremento dei costi per il Servizio Sanitario Nazionale per diversi motivi:

- maggior durata della terapia ormonale,
- aumento delle dosi di GH utilizzate,
- necessità di ulteriori test diagnostici finalizzati alla comprensione dello scarso risultato terapeutico.

Alla luce di queste riflessioni non è paradossale affermare che aumentare l'aderenza può avere migliori effetti nell'outcome del trattamento rispetto a qualunque trattamento in quanto tale; infatti a una cattiva risposta terapeutica segue l'interruzione del trattamento
Diversi studi hanno affrontato il problema della mancata aderenza alla terapia con r-hGH in età evolutiva e i risultati sono molto eterogenei e discordanti, variando fra 5 ed 82% in base sia alla definizione di aderenza sia ai metodi utilizzati per calcolarla25-28.
Nei pazienti pediatrici i fattori che condizionano l'aderenza alla terapia possono includere i problemi concernenti il farmaco (apparente inefficacia, inadeguata supplementazione ed effetti collaterali), la pianificazione della terapia (difficoltà sociali) e elementi cognitivo-emozionali (dimenticanza, preoccupazione, scarsa comprensione della propria condizione o di istruzioni, scarsità di sintomi, scarsa tollerabilità, paura dell'ago o scarso supporto da parte della famiglia). Negli adolescenti possiamo avere specifiche resistenze: negazione, pressione dei compagni e riluttanza a cercare i consigli medici29,30.
Aderenza significa seguire alla lettera le indicazioni terapeutiche. Non dimenticare l'iniezione è solo un piccolo pezzo del puzzle. E questa è una grande responsabilità dei caregiver. Essendo il GH un ormone che viene secreto durante la notte , l'iniezione deve essere effettuata la sera, prima di coricarsi. Ovviamente questo non significa farla a mezzanotte.
Altra componente dell'aderenza – quindi il raggiungimento di buoni risultati terapeutici – è un corretto mantenimento delle condizioni del device e del farmaco e in caso di dubbi, è necessario contattare il medico, i farmacisti o l'infermiere per non fare errori. Alcuni farmaci devono essere tenuti in frigo e in caso contrario il medicinale può dover essere smaltito o comunque non è adatto per essere iniettato. Una comunicazione regolare con gli operatori sanitari risulta quindi necessaria.
Inoltre, è necessario garantire una buona igiene. Poiché il GH viene erogato principalmente per iniezione sottocutanea, è necessario disinfettare bene la pelle prima dell'iniezione, e cambiare ago regolarmente. Può sembrare scontato, ma dopo anni può diventare un problema.
Bisogna essere preparati al fatto che nel tempo il livello di aderenza peggiori. Come provato da molti studi, l'aderenza diminuisce all'aumentare della durata terapeutica. I primi due-tre anni di solito non presentano criticità, ma dopo cinque anni l'aderenza diminuisce di due terzi .
Alcuni dei dispositivi attuali hanno una memoria, che consente di controllare facilmente la frequenza di iniezione eseguita e il tempo di somministrazione. Questo può facilitare il controllo senza rompere il delicato rapporto di fiducia tra il bambino e il caregiver.
Il ruolo del caregiver nella terapia con GH è fondamentale per l'efficacia del trattamento.
Il caregiving familiare può risultare difficile, impegnativo e interminabile, ma per la persona giusta può anche essere una delle esperienze più appaganti e gratificanti della vita. Quando i genitori o i caregiver scoprono per la prima volta che il loro bambino ha una malattia cronica, la cui cura può richiedere un'iniezione quotidiana, la vita di tutta la famiglia cambierà completamente. La salute dei familiari è qualcosa di essenziale per tutti.
Nel caso un bambino presenta una condizione per la quale è previsto il trattamento con GH, il genitore farebbe bene a d informarsi rivolgendosi a professionisti qualificati nel settore. I problemi di crescita possono essere causati da fattori differenti, tra cui disfunzioni genetiche o ormonali, malattie croniche che colpiscono tutto l'organismo (vedi malattie epatiche, cardiache, polmonari o diabete) e malassorbimento di sostanze nutritive.

Il deficit di GH è uno dei disturbi endocrini (ormonali) che può causare una crescita ridotta. Per far sì che un bambino cresca normalmente una ghiandola importante, chiamata ipofisi, deve secretare adeguatamente l'ormone della crescita. L'ipofisi è collocata alla base del cervello. Secreta ormoni, tra cui l'ormone della crescita chiamato anche somatotropina. Quando l'ipofisi non ne secreta a sufficienza, si verifica un deficit di GH e la crescita del bambino viene ostacolata.
I genitori devono essere il porto sicuro in un mare in tempesta, per dare al bambino sicurezza e supporto durante tutto il periodo della terapia. Una volta che i genitori avranno accettato che la malattia è semplicemente una realtà e uno dei tanti ostacoli che un genitore deve superare, il bambino sarà più propenso ad affrontare il percorso terapeutico. L'identificazione della malattia, ovvero la diagnosi, che può includere una serie di esami, prelievi ematici e diversi accertamenti specialistici, è la parte più difficile del percorso. La situazione ideale si verifica quando i genitori e i dottori sono perfettamente concordi e il bambino non percepisce esitazioni circa le decisioni da prendere. Ciò garantirà un buon percorso terapeutico.
È anche necessario capire che il trattamento con GH non serve per raggiungere l'altezza desiderata, ma è necessario per lo sviluppo di tutto l'organismo.
Pertanto, è importante incoraggiare il bambino ad essere parte del processo. Un fattore essenziale è coinvolgere il più possibile il bambino nel prendere decisioni. La scelta del dispositivo con cui verrà iniettato il GH può essere cruciale. L'iniettore sarà parte della routine giornaliera del bambino nei prossimi anni. La non accettazione del device da parte del giovane paziente rappresenta l'inizio del fallimento terapeutico. Ad oggi, c'è una discreta scelta di dispositivi per la terapia con GH. Da quelli più semplici a quelli più sofisticati che ricordano uno smartphone. È bene coinvolgere il bambino anche nel processo di iniezione, quindi andrebbe incitato ad utilizzare l'autoiniettore autonomamente sin da subito.
Di base, ci sono quattro fari.

- 1. Il caregiver fa l'iniezione spiegando i vari passaggi in maniera dettagliata
- 2. Il caregiver e il bambino fanno l'iniezione insieme, quando il bambino potrebbe già farla da solo
- 3. Il bambino fa l'iniezione, con la supervisione dei genitori
- 4. Il bambino fa l'iniezione senza genitori, ma è opportuno che i genitori siano comunque disponibili per aiutarlo e di tanto in tanto controllino il processo.

Non è possibile stabilire la durata di ciascuna fase. Ogni caso è a sé, quindi anche il passaggio da una fase all'altra è soggettivo. E non preoccupatevi se dovesse essere necessario tornare alla fase precedente. Meglio ricominciare dall'inizio, che rischiare una terapia discontinua o di scoraggiare il bambino.
Gli obiettivi alla base dello sviluppo degli iniettori per r-hGH includono la semplificazione della somministrazione del farmaco e la riduzione dell'ansia legata all'iniezione e alla percezione anticipata del dolore. La semplificazione dell'uso può inoltre far risparmiare tempo e ridurre i costi.
Gli iniettori che semplificano il processo di somministrazione del farmaco possono aumentare la capacità dei pazienti di auto-somministrarsi la terapia e, indirettamente, possono aumentare l'aderenza alla terapia. In passato, potevano infatti essere frequenti gli errori nella diluizione e nella ricostituzione del farmaco, soprattutto in pazienti o in famiglie con una ridotta comprensione del trattamento. Anche questo punto è stato affrontato in tempi più recenti con l'introduzione di dispositivi monouso e formulazioni di r-hGH pronte per l'uso che non richiedono alcuna ricostituzione prima dell'impiego.
I sistemi di somministrazione con iniettori senza ago, che utilizzano un piccolo ugello per espellere il farmaco ad alta pressione e disperderlo attraverso la cute nel sottocute, sono stati pensati e progettati per superare l'ansia per l'ago dei piccoli pazienti. I dati della letteratura non sono uniformi. Un lavoro riporta una significativa riduzione della percentuale di pazienti che saltavano più del 50% delle dosi di r-hGH prescritte quando si utilizza l'iniettore senza ago rispetto a quello con ago o siringhe (6 vs 13,4%). Secondo altri autori, non sembra che l'aderenza possa aumentare in modo consistente utilizzando dispositivi "needle-free" rispetto a quelli con ago classico.
Semplificando la complessità della conservazione del prodotto si potrebbe arrivare a un ulteriore miglioramento dell'aderenza. L'introduzione di un sistema completamente automatizzato e programmabile con la possibilità da parte del medico di poter utilizzare un dosaggio perfettamente adeguato al bambino ha consentito un notevole miglioramento tecnologico. Le caratteristiche di questo sistema permettono di programmare il dosaggio e il settaggio delle iniezioni, per permettere iniezioni più confortevoli, attraverso dei sensori cutanei elettronici. Questo strumento permette inoltre una comunicazione con il centro prescrittore producendo un report completo sull'aderenza al trattamento. Un ampio studio, su quasi 2.000 pazienti pediatrici, realizzato in diversi paesi ha permesso di dimostrare che, con l'utilizzo di questo dispositivo, è stata ottenuta una aderenza superiore all'80% dopo 1 anno31. La migliore aderenza misurata con questo dispositivo potrebbe riflettere il vantaggio del paziente di conoscere la propria storia memorizzata nel dispositivo stesso, anche se il suo uso richiede un maggior training e non è da tutti facilmente accettato. La scelta del dispositivo dovrebbe essere personalizzata dopo un ampio e approfondito colloquio informativo tra il clinico e il paziente e/o i suoi familiari in merito ai vantaggi e svantaggi di ogni singolo dispositivo disponibile, attraverso la valutazione dei bisogni terapeutici e delle probabilità

Bibliografia

1. Kremidas et al. Administration Burden Associated With Recombinant Human Growth Hormone Treatment: Perspectives of Patients and Caregivers, Journal of Pediatric Nursing (2013) 28, 55–63

2. Lutfey KE, Wishner WJ. Beyond "compliance" is "adherence." Improving the prospect of diabetes care. Diabetes Care. 1999; 22:635-639.

3. World Health Organization. Adherence to long-term therapies: Evidence for action. 2003.

4. Karen L. et al. Circadian Clock Control of Endocrine Factors, Nat Rev Endocrinol. 2014 Aug; 10(8): 466–475.

5. Koledova E et al. Adherence and long-term growth outcomes: results from the easypod™ connect observational study (ECOS) in paediatric patients with growth disorders. Endocr Connect. 2018 Aug;7(8):914-923

Craniofaringioma in età pediatrica

Dott. Sabino Pesce - UO Malattie Metaboliche Genetiche ed Endocrine - AOU Consorziale Policlinico – Giovanni XXIII BARI

Paziente di sesso maschile giunto alla ns. osservazione alla età di 7 aa.per Bassa statura.
Nell'anamnesi familiare è presente una familiarità per ipertensione e diabete tipo 2 con target staturale familiare di cm. 175 +/- 5.6.
Alla nascita il piccolo si presentava nella norma sia come altezza che come peso e normali le funzioni dei primi mesi di vita; alimentazione al seno materno regolare divezzamento e crescita nella norma. Prendendo in esame il libretto del bilancio di salute redatto dal pediatra si osserva che il piccolo ha presentato una crescita staturale al 25-50 centile fino alla età di 6 anni. In questo ultimo anno ha presentato un rallentamento staturale e la crescita staturale è stata di soli 2 cm.

Alla 1^ visita il paziente presenta statura di cm. 112 e peso di 22 kg; lo stadio di sviluppo puberale corrispondente al 1^ st. secondo Tanner con volume testicolare di 2 ml.
La radiografia della mano eseguita qualche giorno prima della visita (su indicazione del PLS) dimostrava un lieve ritardo della età ossea rispetto alla età anagrafica valutata secondo il metodo Greulich &Pyle.
Si consiglia DH diagnostico nel corso del quale vengono eseguite indagini ematochimiche di routine, esami ormonali di base e test ormonali dinamici oltre che esami strumentali (ecografia addominale).
Gli esami ematochimici sono risultati nella norma con esclusione del test HGH clonidina che ha presentato uno scarso incremento a tutti i tempi.
Anche la IGF-1 è risultata bassa.
Quindi si programma e si esegue secondo test hGH glucagone.
La visita oculistica "non segni di ipertensione".
Anche questo secondo test si rivela insufficiente.
Eseguita la RMN con mdc si evidenzia una massa in regione ipofisaria di piccole dimensioni con indicazione a consulenza Neurochirurgica.
Lo specialista, nonostante le dimensioni indica l'intervento chirurgico per Neoplasia di ndd. pur in assenza di una sintomatologia dolorosa della testa.
L'esame macroscopico prima e istologico dopo confermano il Craniofaringioma.

Il pz. viene controllato ogni tre mesi per il primo anno e si conferma l'arresto della crescita staturale con lieve aumento di volume della ghiandola tiroidea suggestiva di una condizione di ipotiroidismo secondario confermato successivamente.
Viene intrapresa terapia con Levotiroxina soluzione orale con adattamenti posologici periodici.
Per il persistere della condizione staturale e sentito il parere del Neurochirurgo, si avvia la terapia con ormone somatotropo alla dose di 0.02 mg/kg/die per sette gg. la settimana.
La statura ha ripreso a salire e già dopo il primo anno di terapia il bambino ha acquisito 12 cm.
Attualmente il bambino presenta una altezza di 125 cm. (pari al 10-25 °C) con sviluppo puberale e genitale adeguato alla età anagrafica. Lo sviluppo dell'osso è comunque in ritardo di un anno.
Il follow up di questo paziente dovrà prevedere la RMN Encefalo con intervalli annuali e la secrezione delle gonadotropine basali e dopo test di stimolo oltre che i controlli previsti per coloro che sono sottoposti a terapia con GH.

Conclusione

Il craniofaringioma è un tumore benigno che origina da cellule epiteliali lungo il peduncolo ipofisario.
Rappresenta il tumore intracranico più frequente in età pediatrica che solitamente si accompagna a scarsa crescita ovvero ad arresto della velocità di crescita.
La rimozione della neoplasia si accompagna al deficit isolato di GH, ma come in questo caso il deficit ha riguardato anche il TSH e più avanti negli anni analizzeremo un eventuale e ulteriore deficit di LF/FSH.

Il bambino nato piccolo per l'età gestazionale. Epidemiologia e cause.

Dott. Sabino Pesce - UO Malattie Metaboliche Genetiche ed Endocrine - AOU Consorziale Policlinico – Giovanni XXIII BARI

Per bambino nato piccolo per la età gestazionale (SGA) si intende un neonato che presenta un peso e/o una lunghezza inferiore al minimo normale previsto in base al sesso, alla età di gestazione della madre e alla genitura nel rispetto delle "curve di crescita di Bertino" attualmente in uso.(1) C'è differenza sia con il ritardo di crescita intrauterino, che si riferisce ad uno scarso sviluppo fetale evidenziato da almeno due misurazioni ecografiche, sia con la prematurità, termine utilizzato in senso lato per definire i nati prima delle 37 settimane di gestazione.
Si ritiene pertanto molto importante conoscere in maniera estremamente corretta la data della ultima mestruazione per definire la settimana di gestazione del piccolo neonato.
Non bisogna confondere il bambino piccolo per la età gestazionale con il bambino che presenta un ritardo di crescita intrauterino (IUGR), in quanto quest'ultimo che presenta un arresto della crescita durante lo sviluppo in utero può anche essere normale al momento della nascita e non necessariamente risultare piccolo per l'età gestazionale. Così come anche un neonato prematuro può essere normale e non piccolo per la età gestazionale. (2, 3)
In Italia si stima che il numero di neonati nati SGA si aggira intorno al 5 % e non vi sono differenze significative fra maschi e femmine. La maggior parte di questi (85-90%) raggiungeranno una statura nella norma. Tale processo di recupero si completa entro i 2 anni di età. Un bambino SGA che abbia più di 3 anni e che continui a presentare una condizione di bassa statura (restando al di sotto della media per età di almeno 2 variazioni standard), non ha probabilità di recuperare e dovrebbe essere indirizzato da un pediatra esperto in endocrinologia.
Perché alcuni bambini non raggiungono l'altezza prevista? Di solito dipende da un livello discreto di formazione e applicazione inappropriata dell'ormone della crescita nei tessuti.
Le cause che favoriscono la insorgenza di questa condizione non sempre sono note. Esse possono essere sia di origine materna che fetale.
Da cosa dipende la nascita di un bambino SGA? Non tutti i neonati più piccoli della norma sono SGA. A volte è la "genetica" (i genitori sono piccoli), che porta i neonati ad essere più minuti. La disfunzione SGA, comunque, può dipendere da diversi fattori. La letteratura e i medici correlano questo fenomeno prevalentemente a problemi di sviluppo fetale che si manifestano durante la gravidanza e che possono dipendere dalla condizione fisica della gestante, del feto, o da disfunzioni nell'utero o nella placenta. I fattori che contribuiscono alla nascita di un bambino SGA sono fattori materni fattori correlati al feto e fattori relativi all'utero ed alla placenta.
Nel primo caso il rischio aumenta nel caso di madre molto giovane, ovvero di età inferiore a 15-16 anni, oppure di gestante con età superiore ai 40 anni, ancor più se trattasi di primipara attempata; un altro fattore è rappresentato da una gestazione condotta con cattiva alimentazione prevalentemente ipocalorica che è causa di uno scarso aumento del peso della gestante, oppure abuso di fumo di tabacco e alcool, o uso di stupefacenti e farmaci(antiepilettici, cortisone, immunosoppressori e antitumorali). Alcune malattie materne come diabete mellito con scarso controllo metabolico, celiachia, nefropatia, malattia del sangue o dei vasi, pressione arteriosa elevata e non controllata, malattie infettive come toxoplasmosi rosolia citomegalovirus ed Herpes virus, malattie respiratorie (asma) e cardiache. Anche le malformazioni dell'utero possono rappresentare una causa di scarso sviluppo del feto.
Fra le cause dovute al feto bisogna ricordare la gemellarità, le malattie endocrino-genetico metaboliche, e le infezioni insorte nel corso della gravidanza. Le malformazioni congenite e le anomalie cromosomiche possono rappresentare fattori determinanti la nascita di un neonato SGA.
Tra i fattori causati da problematiche utero-placentare bisogna annoverare la riduzione del flusso sanguigno in utero e placenta, il distacco di placenta (la placenta si distacca dall'utero), la placenta previa (la placenta si trova nella parte bassa dell'utero) e l'infezione a carico dei tessuti intorno al feto.
È importante ricordare che questi bambini che presentano un'anticipazione dello sviluppo puberale, presentano un aumentato rischio di sviluppare da adulto alcune patologie come insulino-resistenza, diabete mellito non insulino-dipendente, malattia delle coronarie e nel soggetto femminile possono sviluppare un ovaio policistico.
Il 10 % di questi bambini possono presentare una bassa statura sia nella fase di sviluppo che in età adulta come statura definitiva.
Se il neonato SGA non viene seguito in modo opportuno, tale deficit può portare, oltre ad una condizione di bassa statura, a pubertà precoce, composizione corporea alterata, aumento della pressione sanguigna e aumento di fattori di rischio cardiovascolare (4) Un paziente SGA può anche incorrere in dislipidemia -alto livello del colesterolo totale o del lipoproteico a bassa densità (LDL), bassi livelli del colesterolo delle lipoproteine ad alta densità (HDL)- , insulino-resistenza o diabete mellito di tipo 2. In un paziente SGA non seguito e trattato possono manifestarsi inoltre problemi di sviluppo neurologico (QI più basso, scarso rendimento scolastico o problemi comportamentali).
Ci sono diversi criteri per definire uno SGA. Di solito presentano un peso alla nascita inferiore al 10° percentile rispetto a bambini della stessa età gestazionale o parametri di crescita inferiori di più di 2 deviazioni standard (SD) rispetto alla media. (5)
Un bambino SGA che abbia più di 3 anni e che continui a presentare una condizione di bassa statura (restando al di sotto della media per età di almeno 2 variazioni standard), non ha probabilità di recuperare e dovrebbe essere indirizzato da un pediatra esperto in endocrinologia.
Perché alcuni bambini non raggiungono l'altezza prevista? Di solito dipende da un livello discreto di formazione e applicazione inappropriata dell'ormone della crescita nei tessuti.
L'assistenza prenatale è importante in tutte le gravidanze, soprattutto per individuare problemi relativi allo sviluppo del

feto. Smettere di fumare e non fare uso di alcolici e sostanze stupefacenti sono elementi essenziali per una gravidanza sana con notevole riduzione del rischio di diversi problemi per il neonato tra cui la disfunzione SGA, la sindrome della morte infantile improvvisa e altre morti infantili correlate al sonno. In questo contesto, anche una sana alimentazione può rivelarsi utile.
È fondamentale seguire i consigli del clinico e collaborare con gli operatori sanitari coinvolti.

Diagnosi

Un neonato il cui peso è inferiore del 90% dei nati con la stessa età gestazionale (sotto il 10° percentile) è considerato "piccolo per l'età gestazionale" (SGA). Una diagnosi di SGA si fa generalmente quando il peso e/o la lunghezza alla nascita sono inferiori di almeno 2 deviazioni standard (SD) rispetto alla media per l'età gestazionale, utilizzando dati di riferimento appropriati. La diagnosi è molto semplice e viene fatta presso il Centro Nascita. Per definire un neonato piccolo per la età gestazionale, è necessario effettuare una accurata identificazione del soggetto con una una precisa misurazione da effettuarsi al momento della nascita mediante strumentazione adeguata sia dalla collocazione delle misure ottenute su appropriate curve di crescita neonatali distinte per sesso, parità e settimane gestazionali. Errori di misurazione o di datazione gestazionale o l'uso di curve non adeguate spesso possono condizionare la mancata o l'erronea individuazione dei neonati dismaturi. In base ai dati antropometrici rilevati alla nascita, i neonati vengono classificati piccoli per la età gestazionale (SGA) quando presentano peso e/o lunghezza inferiori al 3° percentile rispetto alle curve di riferimento. Circa il 90% dei bambini SGA presentano una velocità di crescita tale da determinare un recupero della statura che permette loro di raggiungere un normale centile in peso e in altezza già all'età di 2 anni. Tale recupero è massimo nei primi 6-12 mesi di vita. Quelli però che non recuperano un normale centile staturale entro i primi 24 mesi di vita sono generalmente destinati a rimanere permanentemente al di sotto del 3° centile ed a costituire la popolazione pediatrica e adulta di bassa statura. Il rischio relativo di bassa statura all'età di 18 anni tra i bambini SGA che non hanno recuperato la statura nei primi 2 anni di vita è pari a 5.2 % per quelli nati piccoli in peso e 7.1 % per quelli piccoli in lunghezza. La lunghezza alla nascita è infatti una importante variabile predittiva della statura da adulto insieme alla statura dei genitori.
I neonati possono essere più piccoli a causa dell'altezza dei genitori, di un malfunzionamento della placenta, per problemi di salute della madre o perché quest'ultima ha fumato o fatto uso di droghe o alcool durante la gravidanza a meno che non siano nati con un'infezione o con gravi problemi genetici, la maggior parte degli SGA non presenta sintomi e sta bene. Alcuni bambini nati piccoli presentano la stessa condizione da adulti.
Spesso un nato SGA è diagnosticato prima del parto. Durante la gravidanza, ci sono diversi modi in cui può essere stimata la dimensione del feto. L'altezza del fondo uterino (la parte superiore dell'utero di una madre) può essere misurata dall'osso pubico. Tale misurazione, possibile dopo la ventesima settimana di gestazione e rilevata in centimetri, di solito orienta il medico verso il numero di settimane di gravidanza. Se la misura è inferiore al previsto, potrebbe far ipotizzare un bambino piccolo per la età gestazionale.
Sebbene molti SGA abbiano un basso peso alla nascita, non sono tutti prematuri e non tutti potrebbero incorrere in problemi legati alla prematurità. Altri bambini SGA, specialmente quelli con restrizione della crescita intrauterina (IUGR), sono esili, pallidi e dalla pelle flaccida e secca. Il cordone ombelicale è spesso sottile e dall'aspetto opaco, invece che lucido e grasso.
La diagnosi di solito si può fare prima e dopo la nascita. Tra le procedure diagnostiche sono inclusi i seguenti esami.

• Prima del parto

- ***Ecografia:*** L'ecografia (test con gli ultrasuoni per ottenere un'immagine delle strutture interne) è un metodo più accurato per stimare la dimensione del feto. Si possono misurare le dimensioni della testa e dell'addome del feto e, paragonandole ad una tabella di crescita, se ne può stimare il peso. La circonferenza addominale è un indicatore utile della nutrizione del feto.
- ***Flussimetria:*** Un altro metodo di studio e diagnosi di IUGR durante la gravidanza è la flussimetria, che misura la pressione sanguigna tramite onde sonore. Il suono del sangue in movimento produce forme d'onda che riflettono la velocità e la quantità di sangue che scorre in un vaso sanguigno. Con questo esame, si può controllare il flusso sia nel cervello che nel cordone ombelicale del feto.
- ***Aumento di peso della madre:*** Anche il peso della gestante può dare indicazioni sulla crescita del bambino. Un basso incremento di peso durante la gravidanza potrebbe essere indice di un feto piccolo.

• Dopo il parto

- ***Valutazione gestazionale:*** I neonati sono pesati nelle prime ore successive al parto. Il peso viene comparato con l'età gestazionale del bambino e registrato. Alcuni medici per la diagnosi SGA usano una formula per calcolare la massa corporea del neonato; misurano, inoltre, anche la lunghezza del bambino e la circonferenza del cranio per categorizzare la restrizione di crescita come simmetrica o asimmetrica.
- ***Esami diagnostici:*** tra cui l'ultrasonografia, i raggi X, la risonanza magnetica, i test per le infezioni, gli esami del sangue e i test genetici, potrebbero essere necessari per trovare la causa della restrizione di crescita.
- ***Curvedicrescita:*** Inoltre, è necessario l'uso appropriato delle curve di crescita di Bertino per una diagnosi accurata di SGA (6).

La maggior parte dei nati SGA recupera e raggiunge un'altezza nella media. Questo processo di recupero generalmente termina entro i primi due anni di vita del bambino. Circa il 10% dei bambini nati SGA non recupera e persiste una condizione di bassa statura in età adulta. Un bambino SGA di oltre 3 anni che presenti ancora una condizione di bassa statura (che resti quindi di almeno 2 variazioni standard sotto la media per l'età) non ha possibilità di recuperare e dovrebbe essere indirizzato da un pediatra esperto in endocrinologia (7).

Terapia

I neonati SGA vengono diagnosticati alla nascita in quanto si presentano piccoli sia per il peso che per la lunghezza o per entrambi rispetto alle settimane di gestazione, al sesso ed alla genitura.

Ricevere una diagnosi non è una buona notizia. Ancor di più se si tratta di un bambino. Ma non preoccupatevi. Non bisogna allarmarsi per una diagnosi di SGA. Di solito è una diagnosi che si può ricevere anche durante la gravidanza. In tale periodo, è interesse dei clinici capire se si tratta realmente di un caso SGA o se la crescita rallentata del feto è causata da altri fattori. Anche l'attenzione alla gestante e al feto è più alta del solito per prevenire eventi indesiderati. Non c'è una terapia specifica per i nati SGA, ma problemi e complicanze correlate vengono trattate come opportuno. Alcuni fattori prognostici sono:

- *L'età gestazionale del bambino, la salute generale e la storia clinica*
- *L'entità della sua situazione*
- *Il livello di tolleranza del bambino per medicazioni, procedure o terapie specifiche*
- *Aspettative per il decorso della condizione/ expectations for the course of the condition*
- *Il vostro parere o preferenza.*

I bambini nati SGA potrebbero risultare fisicamente più maturi di quanto possa far pensare la loro statura minuta. Di contro, potrebbero essere deboli e potrebbero avere difficoltà a mangiare o a mantenere una temperatura corporea adeguata. Alcuni rimedi per i nati SGA includono:

- *Lettini con possibilità di controllare la temperatura o incubatrici*
- *Alimentazione con sondino nasogastrico (se il neonato non ha una buona suzione)*
- *Prelievi ematici per il controllo dell'ipoglicemia (basso livello di zucchero nel sangue)*
- *Monitoraggio dei livelli di ossigeno*

L'ormone della crescita umano – somatotropina – viene prodotto dall'adenoipofisi e contribuisce alla crescita durante l'infanzia e l'adolescenza. Contribuisce anche a regolare la composizione corporea, i liquidi, la crescita muscolare e ossea, il metabolismo dei grassi e degli zuccheri, nonché le funzioni cardiache.

Nella seconda metà del ventesimo secolo è stato usato il GH umano isolato dalla ghiandola pituitaria umana. La svolta nella terapia con GH è avvenuta nel 1985, anno in cui è stato prodotto il primo ormone della crescita umano ricombinante (rhGH). La somatotropina - rhGH – è ora identica nella sequenza amminoacidica, a quella umana ma senza rischio di trasmissione di malattie. L'rhGH è ora il principio attivo di molti farmaci.

Ora i clinici prescrivono iniezioni di somatotropina ai pazienti nati SGA che presentano una condizione di bassa statura nella fascia d'età dai 2 ai 4 anni. Tale terapia deve essere seguita per più anni e va valutata caso per caso. In Europa l'indicazione a tale trattamento è possibile dopo il compimento del quarto anno di vita, mentre in America è possibile già successivamente al secondo anno.

La somatotropina viene rilasciata tramite iniezioni sottocutanee su base giornaliera prima di coricarsi. (8) Gli obiettivi della terapia, ovvero l'induzione del recupero della crescita con normalizzazione dell'altezza e della crescita infantile e l'aumento della crescita in età adulta, possono essere raggiunti.

È necessario un alto livello di aderenza per raggiungere esiti ottimali. Trattandosi di un processo che si protrae negli anni, non ci si possono aspettare risultati visibili nel giro di pochi giorni. La terapia con rhGH richiede anni. Iniezioni regolari all'orario giusto, una corretta aderenza del bambino e una buona collaborazione con lo specialista nella terapia con GH sono fondamentali.

Al giorno d'oggi, ci sono diversi medicinali a base di somatotropina disponibili sul mercato . Ognuno di essi viene iniettato con dispositivi medici differenti, che presentano caratteristiche, vantaggi e svantaggi diversi. La maggior parte degli autoiniettori sono meccanici con l'obiettivo primario di facilitare il più possibile il dosaggio della somatotropina. Esistono anche dispositivi elettronici che permettono di monitorare il trattamento grazie al salvataggio della dose giornaliera, ad una guida sullo schermo per il paziente e alla possibilità di personalizzazione, non solo da un punto di vista estetico, ma soprattutto per la modalità di dosaggio. (9,10)

La terapia con GH è efficace e sicura in bambini bassi nati SGA, e il dosaggio è stabilito dagli specialisti e in base al peso del bambino; tuttavia, il monitoraggio terapeutico risulta necessario al fine di garantire la sicurezza del farmaco. È necessario monitorare l'omeostasi del glucosio, i lipidi e la pressione sanguigna durante la terapia. La frequenza e l'intensità del monitoraggio variano in base ai fattori di rischio, quali storia familiare, obesità e pubertà. Una forte sinergia tra la famiglia e gli operatori sanitari è alla base del successo terapeutico

Questi bambini, pur con normale secrezione dell'ormone della crescita, traggono vantaggio dalla terapia con ormone della crescita.

Questa terapia che si avvale di GH biosintetico, non ha carattere sostitutivo come nel caso dei deficit di GH. L'obiettivo è quello di migliorare rapidamente la velocità di crescita al fine di ottenere una statura nei limiti della norma prima della pubertà affinché in considerazione dello spurt puberale si possa ottenere una buona statura definitiva.

I bambini nati SGA possono rispondere alla terapia a lungo termine con ormone della crescita a dosi adeguate, migliorando sensibilmente la loro statura finale.

È stata inoltre dimostrata la sua utilità per ridurre il rischio di complicanze in età adulta come il diabete mellito non insulino-dipendente, le malattie coronariche, la insulino-resistenza e l'ovaio policistico (nella femmina).

La terapia consiste nella somministrazione giornaliera e serale dell'ormone della crescita alla dose di 0,035 microgrammi per chilogrammo di peso corporeo per via sottocutanea.

La terapia quindi va modificata in base all'incremento del peso ed alla risposta auxologica-accrescitiva.

La velocità di crescita nel primo anno di trattamento è pari a 10 cm/anno. Tale velocità tende a rallentare con il passare degli anni pur attestandosi comunque su un valore superiore a quello precedente al trattamento.

Tale trattamento è indicato fino al completamento dello sviluppo staturale ovvero fino al raggiungimento della statura definitiva.

Il miglioramento della statura definitiva nei soggetti trattati

con l'ormone della crescita rispetto a coloro che non vengono sottoposti a tale terapia, è pari a 5,5 cm. per i nati con deficit ponderale e di 7,5 cm. per i nati con deficit staturale.
Ovviamente quanto più precocemente si inizia la terapia tanto più sono i centimetri che si recuperano.
Infatti, il guadagno della crescita è inversamente correlato con l'età anagrafica e l'età ossea, e direttamente correlato alla durata della terapia e al target genetico staturale.
La terapia viene sospesa al raggiungimento della statura definitiva ovvero quando la crescita è inferiore a due centimetri l'anno.
Durante la terapia è importante il monitoraggio semestrale: ogni sei mesi, salvo complicazioni il paziente viene sottoposto alla visita necessaria per valutare sia la condizione generale del bambino che la risposta terapeutica; è opportuno verificare la modalità di somministrazione del farmaco e sincerarsi della regolarità delle somministrazioni e della rotazione delle sedi di iniezione.
Annualmente invece, oltre alla visita, si effettua il controllo ematochimico, ormonale (FT4, TSH, IGF-1 e Insulinemia) e radiografico della mano per definire la età ossea.
La efficacia terapeutica viene valutata attraverso la accelerazione della velocità di crescita con il miglioramento del rapporto Età staturale/Età cronologica ed Età staturale/Età scheletrica.
Nel corso della terapia il paziente può lamentare cefalea; trascurabile o del tutto assente il rischio di sviluppare un diabete mellito non insulino-dipendente anche se riportato fra gli effetti collaterali.
La aderenza alla terapia è un elemento importante per il raggiungimento di una buona efficacia terapeutica ovvero quanto più la terapia viene rispettata come regolarità delle somministrazioni, tanto più migliora l'accrescimento.

Bibliografia

8. Franklin SL,Geffner ME. Growth hormone: the expansion of available products and indications Endocrinol Metab Clin North Am.2009;38:587-611

9. Flodh H. Human growth hormone produced with recombinant DNA tecnology: Developmentand production. Acta Pediatr Scand Suppl. 1986;325:1-9

10. Hooker N. Comparisonof growth hormone products and devices, London New Drugs Group October 2013

La ginecomastia.

Dott. Sabino Pesce - UO Malattie Metaboliche Genetiche ed Endocrine - AOU Consorziale Policlinico – Giovanni XXIII BARI

Con il termine di ginecomastia si intende l'aumento di volume della ghiandola mammaria in un soggetto di sesso maschile, dovuto ad una proliferazione benigna della componente ghiandolare e stromale della mammella.
La ginecomastia falsa o pseudo ginecomastia è dovuta all'accumulo regionale di tessuto adiposo sottocutaneo nella regione mammaria (lipomastia), a processi flogistici locali, neurofibromatosi, linfangioma, ematoma, lipoma, cisti dermoidi o a tumori mammari.
Le mammelle sono formate dal corpo ghiandolare e dal corpo adiposo.
Il corpo ghiandolare non presenta grandi variazioni individuali mentre varia la consistenza del corpo adiposo: quest'ultimo è in stretta correlazione con l'indice di "fat mass".
Nel maschio la mammella si arresta ad uno stadio di sviluppo infantile, la ginecomastia diviene clinicamente evidente quando il diametro della ghiandola supera 0.5 cm2
L'iniziale sviluppo della gemma mammaria è dovuto esclusivamente agli estrogeni mentre la crescita dell'epitelio duttale è stimolata dagli estrogeni, dagli steroidi surrenalici e dal GH (mediato dall'IGF1).
Lo sviluppo degli acini è anche sotto la influenza del progesterone e della prolattina.
La crescita delle cellule mioepiteliali è stimolata dagli estrogeni.
Il cortisolo e l'insulina esplicano un'azione permissiva sullo sviluppo della ghiandola mammaria
La Ginecomastia possiamo riscontrarla a qualunque età: nel neonato nell'adolescente e nell'adulto
La eziologia non è ben definita: può essere alquanto varia. Da un punto di vista ormonale può derivare da un alterato rapporto testosterone/estrogeni che giustifica la ginecomastia peripuberale, ovvero da aumentata produzione di estrogeni e ridotta increzione di androgeni.
In alcuni casi è stata documentata una eccessiva produzione di leptina con stimolazione recettori mammari, attivazione recettori estrogenico e stimolazione della attività aromatasica
Anche i fattori ambientali quali endocrine disruptors unitamente a farmaci possono rivelarsi fra le cause di ginecomastia.
Tra i farmaci bisogna ricordare la gonadotropina corionica (hCG) e/o gli androgeni.
L'iperplasia mammaria è risultata bilaterale nel 90% dei casi, monolaterale nei rimanenti (4.3% a destra e 4.7% a sinistra).
In molti casi (29.5%) è stata riscontrata la presenza contemporanea di ginecomastia e varicocele di grado 2-3.
La ginecomastia può essere secondaria: a patologia cromosomica, a sindrome adrenogenitale da deficit di 21 idrossilasi, a epatopatia cronica, a igroma cistico, a neurofibromatosi, a ematoma secondario a trauma.
Una accurata anamnesi è importante per la identificazione della ginecomastia.
L'anamnesi è fondamentale; bisognerà chiedere se quadri simili sono stati osservati nella famiglia, se vi è stata l'assunzione di farmaci, se sono presenti malattie croniche, epatiche o renali. È opportuno eseguire un esame dei testicoli: volume, eventuali masse o asimmetria. Escludere un ipertiroidismo, epatopatia, nefropatia o massa surrenale. La ginecomastia puberale è di frequente osservazione nell'adolescente. La terapia è in stretto rapporto alla eziologia. Per le ginecomastie moderate e persistenti che durano da oltre un anno (che si accompagnano a problemi psicologici, legati al fattore estetico, è opportuno considerare un trattamento medico. La ginecomastia puberale è di frequente osservazione nell'adolescente. Dal punto di vista clinico è possibile distinguere forme fisiologiche e non fisiologiche. La maggior parte delle ginecomastie puberali sono fisiologiche e possono essere transitorie o persistenti. L'esistenza di patologie in grado di determinare iperplasia mammaria comporta, in molti casi, la necessità di un approfondimento diagnostico. Da un punto di vista pratico, è importante ricordare che il tipo diffuso sta ad indicare un processo in fase attiva e, come tale, suscettibile di trattamento medico. Quando l'iperplasia mammaria ha una durata superiore a quella indicata (1 anno) o quando la forma è importante (macromastia o mammelle a tubero) o se insorgono problemi psicologici legati al fattore estetico, è opportuno considerare un trattamento terapeutico.
La terapia ancora oggi maggiormente utilizzata è il tamoxifene che presenta una buona percentuale di successo in assenza di effetti collaterali. Vanno inoltre menzionate il Danazolo, il Clomifene, l'Anastrazolo e preparati gel a base di testosterone.
Per tutti questi farmaci che sono in uso off-label, si richiede il consenso informato e la assunzione di responsabilità.

Sindrome di Noonan associata a Deficit di GH e Pubertà anticipata

Dott. Sabino Pesce - UO Malattie Metaboliche Genetiche ed Endocrine - AOU Consorziale Policlinico – Giovanni XXIII BARI

Sintesi anamnestica
Il paziente è giunto per la prima valutazione all'età di 6 aa. 2012 su indicazione del medico curante per scarso accrescimento staturo-ponderale. Dalla anamnesi familiare non sono emersi dati degni di nota. Il pz. è nato primogenito a termine da parto eutocico con peso e lunghezza neonatale nella norma per sesso ed età gestazionale. Nei primi sei mesi di vita emerge un ritardo dello sviluppo psicomotorio e del linguaggio, con goffaggine generalizzata. Si rinvia pertanto a controllo ambulatoriale dopo tre mesi. Al controllo si conferma la scarsa crescita e si programma ricovero per accertamenti.

Dati auxologici alla prima osservazione
H = cm.102(< 3 °C); P = kg.16 (3 °C) Circonferenza cranica = cm.45,5 (90-97 °C)
Età staturale = 4 aa. 2/12; Età ponderale = 3 aa. 10/12
Sviluppo pelo pubico e genitale corrispondente al 1° stadio secondo Tanner
Testicoli scrotali con volume di 2 ml
Target staturale genetico = cm.169 +/- 5,5 cm.

Dati auxologici dopo sei mesi
H = cm.105(< 3 °C); P = kg.17 (3 °C) Circonferenza cranica = cm.46 (90-97 °C)
Età staturale = 4 aa. 7/12; Età ponderale = 4 aa. 4/12
Sviluppo pelo pubico e genitale corrispondente al 1° stadio secondo Tanner
Testicoli scrotali con volume di 2 ml
Rapporto SS/SI = <1,31

Esame obiettivo generale
Nevi cutanei multipli e dismorfismi facciali: faces triangolare, ptosi palpebrale, macrosomia.
Soffio sistolico 2/ puntale.

Indagini di laboratorio
Picco di GH pari a 2,7 ng/ml al test di stimolo alla clonidina.
Picco di GH pari a 3,1 ng/ml al test di stimolo alla arginina.
IGF-1 pari a 70 mU/ml (< alla norma)
Testosteronemia adeguato allo stadio di sviluppo puberale.
Esame genetico = Cariotipo normale. Mutazione del gene PTPN11 (12q24.1),
Indagini strumentali
RMN encefalo con mdc: conformazione cranica di tipo macrodolicocefalico. Nulla a carico del tratto ipotalamo ipofisario.
Eco CG: lieve insufficienza aortica con lieve stenosi dell'istmo. Lieve insufficienza mitralica.
Rx carpo sin.: lieve ritardo di maturazione ossea con EO= 5 aa.

Consulenze specialistiche
Visita Oculistica: fundus OO negativo. Ptosi palpebrale bilaterale con OS>OD
Visita Ortopedica: leggero dorso curvo. Diffusa ipotonia da ipotrofia muscolare.
Visita Cardiologica: soffio sistolico1-2/6
Visita Neurologica: modesto impaccio nella coordinazione motoria fine.
Consulenza Psicologica: difficoltà di apprendimento in soggetto con ridotte prestazioni intellettive e immaturità comportamentale e affettivo relazionale. Si consiglia sostegno scolastico.

Conclusione diagnostica
Sindrome di Noonan.

Terapia
Si avvia il trattamento con ormone somatotropo alla dose di 0,030 mg/kg. al di.

Follow up
Si programmano i controlli semestrali in coincidenza con la scadenza e il rinnovo del piano terapeutico; viene programmato il day hospital dopo un anno di terapia.
Ai vari controlli il pz. ha presentato un buon incremento staturo-ponderale con + 8 cm/aa.
All'età di circa dieci anni in occasione di un controllo si registra un aumento di volume dei testicoli e dalle successive indagini effettuate si riscontra un incremento del testosterone gonadotropine dipendenti. L'età scheletrica era corrispondente alla anagrafica. Pertanto, si è deciso di intraprendere anche la terapia con LHRH analogo al fine di bloccare la progressione della pubertà. Dopo ulteriori sei mesi pur ottenendo un buon incremento staturale lo sviluppo puberale è risultato invariato.
All'età di 13 aa. e 6/12 raggiunta la statura di 148 cm. è stata sospesa la terapia con analogo e proseguita quella con ormone somatotropo fino alla età di 17 aa. con statura di 165,7 cm. e peso di kg.50. La peluria pubica e lo sviluppo genitale erano allo stadio V secondo Tanner con testicoli di 20 ml.
La età ossea corrispondente alla età cronologica senza segni radiologici di osteopenia. Nel considerare la statura sulle tavole di riferimento per sesso e per patologia abbiamo verificato che la altezza era compresa tra il 75 e il 90 °C.
Si programma test hGH Arginina + GEREF quale retesting asse GH/IGF1.

Discussione del caso
La sindrome di Noonan è da ritenersi alla pari della Sindrome di Turner della femmina, anche se nel caso specifico si è dimostrato una ridotta secrezione di GH che probabilmente è alla base del buon risultato terapeutico. La terapia con analogo LHRH probabilmente poteva anche essere evitato ma la decisione di intraprendere tale percorso è stata condizionata dalle aspettative della famiglia alla luce del buon incremento staturale già verificato in corso di terapia con GH.

Sindrome di Turner e disordini autoimmuni.

Dott. Sabino Pesce - UO Malattie Metaboliche Genetiche ed Endocrine - AOU Consorziale Policlinico – Giovanni XXIII BARI

Sintesi anamnestica

La pz.è giunta all'età di 5 anni per ritardo di accrescimento staturo ponderale. Nata a termine da parto cesareo con PN=kg.3.600 e LN=cm.48 da genitori in abs.

Alla nascita presentava lieve edema delle estremità superiori ed inferiori Sviluppo nel periodo perinatale nella norma. Eruzione primo dente all'età di 8 mesi. La piccola ha assunto latte materno fino all'età di quattro mesi quindi latte adattato ed ha iniziato il divezzamento all'età di sei mesi con l'introduzione di crema di riso, liofilizzato, omogeneizzato e pappe prive di glutine fino al compimento del 1° anno di vita.

Primi passi all'età di 18 mesi. Prime parole a due anni.

La crescita staturale nella norma intorno al 25°centile fino all'età di tre anni e ponderale intorno al 50°C. Sviluppo nel periodo perinatale nella norma. Nell'anamnesi familiare un parente di II* grado affetto da Celiachia.

Dati auxologici

Età 5aa.

Altezza cm. 95 (< 3°C); Peso kg.13 (<3°C);

Target staturale genetico = 162 cm +\- 5,4

Sviluppo pelo pubico e mammario al I° stadio sec. Tanner

Axillarca assente

Note dismorfiche del volto con epicanto bilaterale, lieve ptosi palpebrale, palato stretto e ogivale, lieve pectus escavatum associato ad ipertelia, addome globoso, all'ascoltazione del cuore presente una lieve impurità sistolica di probabile natura funzionale.

Alla nascita presentava lieve edema delle estremità superiori ed inferiori. Dal bilancio di salute redatto dal pediatra di base emerge che la p. ha presentato un rallentamento dello sviluppo auxologico a decorrere dal 4 anno di vita; tale rallentamento si è aggravato nell'ultimo anno.

Sono stati eseguiti esami di laboratorio che hanno evidenziato una normale funzionalità tiroidea con titolo AntiTPO e Anti TG normali.

Lo studio della secrezione dell'ormone della crescita si è rivelato con un picco superiore ad 8,0 ng/ml al test arginina ed IGF-1 nella norma per l'età.

Le alterazioni invece riguardano una lieve ipocromia del globulo rosso, iposideremia, transaminasi, EMA e Anti transglutaminasi aumentate

La secrezione delle gonadotropine ipofisarie hanno evidenziato un aumento dell' FSH di base e dopo LH-RH test.

Inoltre la paziente è stata sottoposta ad esami strumentali quali Rx carpo con una età scheletrica corrispondente all'età anagrafica associata a brevità del 4° metacarpo.

L'ecografia pelvica descriveva un utero infantile e ovaie piccole e nastriformi.

All'ecografia renale un rene a ferro di cavallo con normale apparato escretore. La visita cardiologica e il successivo EcoCG confermava il soffio sistolico di origine funzionale.

Successivamente viene eseguita l'esame del cariotipo che dimostra "Mosaicismo 45XO,46XX"

Conclusione diagnostica: Sindrome di Turner.

Il successivo esame di istocompatibilità evidenziava la predisposizione genetica a sviluppare la malattia celiaca.

Non viene eseguita la EGDScopia con esame istologico della mucosa intestinale per rifiuto da parte dei genitori.

A distanza di circa trenta giorni furono ripetuti EMA e Anti-transglutaminasi. Confermati i valori elevati di EMA e anti tTG si inizia dieta priva di glutine e terapia con GH alla dose di 0.045 mg/kg/di sc. Dopo sei mesi in considerazione della negatività degli anticorpi anti tTG e EMA si continua la dieta priva di glutine. La crescita staturale presenta un miglioramento (+ 4.7 cm.in sei mesi)

Follow up

Si stabilisce il programma di follow up che prevede controlli periodici semestrali e con DH annuale nel corso del quale saranno valutati tutti i parametri relativi alla compliance della dieta e la risposta alla terapia con GH.

Discussione del caso

Questo caso clinico è l'esempio di alta prevalenza di disordini autoimmuni che possono insorgere nella s. di Turner confermando la non casualità della connessione delle due patologie.

La sindrome di Turner è una condizione clinica causata da alterazione genetica che colpisce il sesso femminile e caratterizzata da bassa statura, disgenesia gonadica e anomalie a carico di vari organi quali cuore e rene.

La sindrome di Turner è un disordine genetico relativamente frequente che colpisce il sesso femminile 1/2000-2500 nati.

La causa è rappresentata dalla parziale o totale assenza di uno dei due cromosomi sessuali X con o senza linee cellulari a mosaico; tale evento è casuale e non legato a condizioni predisponenti materne o paterne.

Nel determinismo genotipico prevale il mosaico rispetto alla monosomia completa della X (60-70% contro il 30-40%)

La sindrome di Turner può essere associata a patologie autoimmuni quali la tiroidite di hashimoto, diabete mellito,vitiligo e m.celiaca.

Studi recenti riportano una incidenza di malattia celiaca pari al 6-8%.

Il rischio di sviluppare tali malattie non è chiaro: sono invocate cause legate a fattori genetici e anomalie cromosomiche sia numeriche che strutturali predispongono il soggetto al rischio di tali malattie. Pertanto è consigliabile sottoporre le pazienti a controlli periodici annuali a screening per la celiachia e tiroidite.

Realizzato con il contributo non condizionante di



www.valutareinsanita.it