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.
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 dicembre 2020

Diabete mellito e steatosi epatica: un rischio calcolato?

Dr.ssa Concetta Nadia Aricò – U.O.C Diabetologia ed Endocrinologia Grande Ospedale Metropolitano di Reggio Calabria

Francesco, 58 anni.
Familiarita' per diabete mellito tipo 2, dislipidemia e cardiopatia ischemica (il padre). Impiegato, buon mangiatore, si definisce astemio.
Ipertensione arteriosa dall'eta'di 52 anni in trattamento efficace con Olmesartan 20 mg 1 cp die. Dislipidemia in trattamento con Ezetimibe/Simvastatina 10/20 mg 1 cp die con colesterolo LDL a target pari a 88 mg/dl.
Diabete mellito tipo 2 riscontrato all'eta' di 55 anni ed in trattamento dietetico e con Metformina 1000 mg 1 cp x 2.

Alla prima visita presenta i seguenti esami bioumorali: HbA1c 7,6% glicemia a digiuno 155 mg/dl, creatinina 1,06 mg/dl (eGFR 58 ml/min), microalbuminuria negativa, lieve aumento dei valori di transaminasi con AST 52 UI/ (v.n. 5-42), ALT 48 UI/l (v.n. 5-40), gammaGT 53 UI/l (vn < 35). Recente esecuzione di una ecografia epatica con diagnosi di steatosi epatica non alcolica (NAFLD) di grado medio, da parte dell'epatologo indicazione a trattamento dietetico con dieta a basso contenuto di grassi, astensione dalle bevande alcoliche.
Giunto alla nostra osservazione, obiettivamente: PA 130/80 mmHg, BMI 28 kg/m2, nulla da segnalare a carico di cuore e torace, non deficit arteriosi periferici, screening per la neuropatia periferica nella norma. In considerazione del quadro clinico generale e metabolico viene prescritta terapia con Dulaglutide 1,5 mg 1fl/settimanale, Metformina 850 mg x 2, confermato il trattamento dietetico ed indicazioni a leggera attivita' fisica (45 minuti di camminata a passo veloce almeno 4 volte a settimana).

A distanza di 6 mesi BMI 27 kg/m2, PA 120/80mmg, AST 46 UI/ (v.n. 5-42), ALT 40 UI/l (v.n. 5-40), gammaGT 40 UI/l (vn < 35), HbA1c 6,8%, Colesterolo tot 171 mg/dl, Trigliceridi 138 mg/dl, Col LDL 77.4 mg/dl.

Al controllo ad 1 anno ulteriore calo ponderale e del valore delle transaminasi con Hba1c 6,5%, assetto lipidico a target.

Circa il 20-35% della popolazione adulta dei Paesi occidentali è affetta da NAFLD e la sua prevalenza sale a oltre il 60-70% nei soggetti affetti da diabete di tipo 2. L'associazione diabete mellito tipo 2 e NAFLD si associa ad un maggiore rischio di progressione della steatosi epatica verso i suoi stati clinici piu' complessi e con prognosi peggiore: la steatoepatite (non-alcoholic steatohepatitis, NASH), la cirrosi, l'insufficienza epatica terminale e, più raramente, l'epatocarcinoma. Sono, inoltre, sempre più numerosi in letteratura gli studi che suggeriscono l'esistenza di un legame tra NAFLD e aumentato rischio di malattia cardiovascolare e malattia renale cronica. La metformina come insulinosensibilizzante agisce sui meccanismi patogenetici comuni al diabete mellito tipo 2 ed alla steatosi epatica; benchè determini un miglioramento dei valori di transaminasi non è stato dimostrato un effetto favorevole per quel che riguarda il quadro istologico. I GLP-1 RA si sono confermati come farmaci di grande valenza per il compenso glicemico ma soprattutto per la prevenzione del rischio cardiovascolare. Inoltre sono farmaci la cui importanza si sta delineando nel trattamento del diabete mellito e nella steatosi epatica. (1)
Una analisi post hoc dell'AWARD program ha dimostrato che il trattamento con dulaglutide, in pazienti affetti da diabete e NAFLD, ha determinato una riduzione significativa dei livelli di transaminasi (2) in particolare nel gruppo di pazienti che avevavo all'inizio dello studio valori piu' alti. Dal punto di vista istologico la dulaglutide ha dimostrato migliorare il quadro della "haepatic stifness".

Bibliografia

(1) Glucagon-like peptide-1 receptor agonist in non -alcoholic fatty liver disease: an update. A. Sofogianni, A. Filippidis, L. Chrysavgis, K. Tziomalos and E. Cholongitas. Wolrd J Hepatol 12 (8):493-505 27 Aug 2020
(2) Cusi K, Sattar N, García-Pérez LE, Pavo I, Yu M, Robertson KE, Karanikas CA, Haupt A. 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;35:1434–1439.
(3) Ghosh A, Nair R. Improved Clinical Outcomes with Dulaglutide as Add-on Medication to Oral Antidiabetic Drugs with or Without Insulin in Overweight Indian Patients with Type 2 Diabetes Mellitus: Retrospective Study in a Real-World Setting. Curr Diabetes Rev. 2020;16:490–496.

Caso clinico

Dr. Lorenzo De Candia - Centro anti Diabete Ospedale M. Sarcone ASL BA - DSS2 - TERLIZZI (BA)

Il paziente GN, maschio di anni 69, diabetico da 15 anni, con un BMI di 37 e glicata di 8.5%, in trattamento BOT (Insulina basale + OAD: metformina 2500mg + gliclazide 90 mg), si presenta nel mio ambulatorio, proveniente da altro centro che aveva frequentato fino al pensionamento del diabetologo titolare.
Ipertensione, ipercolesterolemia (a target con statina), una pregressa PTCA coronarica per "angina" 8 anni prima, erano le patologie e i fattori di rischio concomitanti.

Come consuetudine nei pazienti che afferiscono per la prima volta, la visita infermieristica è particolarmente accurata e spazia dall'accertamento delle conoscenze di base (come la compilazione del diario glicemico, la corretta iniezione di terapia iniettiva, l'adherence ai farmaci prescritti) alle abilità tecniche (utilizzo corretto del glucometro e di eventuali devices per la somministrazione di farmaci iniettivi): il responso dell'infermiere era una difficoltà evidente (ma negata dal Paziente) di praticare correttamente l'insulina Glargine, a causa soprattutto di un parkinsonismo che colpiva la mano destra.
All'anamnesi effettuata da me -in questo caso svolta con particolare attenzione e prudenza- si evinceva come la terapia insulinica basale fosse stata imposta al paziente qualche anno prima, per scompenso glicemico dopo ricovero in reparto di medicina interna per una cistopielite, e poi confermata in visite successive.
Il risultato di questa terapia era stato di un sostanziale ricompenso glicemico, con glicata oscillante nel tempo tra 7,3-7,9%, a prezzo però di un aumento di peso pari a circa 11 kg in 3 anni. Da circa 18 mesi era peraltro comparso tremore alla mano destra, trattato da specialista neurologo con L-Dopa, e miglioramento della sintomatologia a "riposo" con difficoltà invece a controllare il tremore sotto stress emotivo anche di minima entità.
Discutendo col Paziente sul recente peggioramento del compenso, ho appreso che frequentemente non riusciva a praticare correttamente l'iniezione di insulina -a volte semplicemente saltata; inoltre lamentava spesso episodi di vertigini soggettive con fame, soprattutto nella fascia serale, che lo portavano a spilluzzicare costantemente biscotti a suo dire "senza zucchero".
Da una analisi degli esami precedenti, e dai referti del collega, mi facevo convinto di un fallimento della BOT, sia per un uso non assolutamente indispensabile dell'insulina che per la difficoltà tecnica della iniezione.

Le Linee Guida per la Terapia del Diabete, ci dicono come prima di una terapia con insulina basale o multiiniettiva -prescritta per Glicata non a Target- si debba tentare un trattamento con GLP1-RA eventualmente associandolo alla stessa insulina basale. Per esperienza personale, in presenza del sospetto di una terapia insulinica prescritta per necessità ma poi mai rivalutata, è possibile "tornare indietro" da tale trattamento.

Decido pertanto di sospendere il trattamento con insulina basale, e di impostare una terapia con OAD e Glp1: per evidenti motivi, ho escluso liraglutide, semaglutide ed exenatide LAR perché i devices di somministrazione non apparivano compatibili col tremore del Paziente, che invece è riuscito a praticare correttamente l'iniezione con la penna preriempita di Dulaglutide 0.75mg.
A distanza di 30 giorni, monitorando comunque il Paziente a distanza con glucometro "connesso" al mio Centro, si è osservato un netto -ma non ottimale- miglioramento delle glicemie, e ho provveduto a innalzamento della dose di Dulaglutide a 1,5mg.
A distanza di altri 30 giorni, il profilo glicemico appariva ottimale: la prosecuzione della terapia ha portato -dopo 90 giorni dall'inizio della stessa- a una riduzione di glicata di 0,8% e del peso di 4 Kg.

Conclusioni:
La semplicità e praticità d'uso del dispositivo preriempito ad iniezione facilitata della Dulaglutide, ha consentito una terapia efficace e proattiva per complicanze cardiovascolari, in un soggetto che -a causa della scarsa motricità- presentava una scarsa adherence alla terapia precedente.

Bibliografia

Glycemic targets: Standards of Medical Care in Diabetes – 2020 - Diabetes Care 2020;43(Suppl. 1): S98–S110
Management of Hyperglycemia in type 2 diabetes, 2018. A consensus report by ADA-EASD – Diabetologia (2018) 61:2461-2498 Standard Italiani AMD-SID per la cura del Diabete Mellito Ed. 2018

La Signora Laura C.

Dr.ssa Rosa Caringella – Ambulatorio di Endocrinologia - DSS BA 12 – Polignano a Mare (BA)

ANAMESI:
Ad Ottobre 2019 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 - γ-GT: 69 U/L

ESAMI RICHIESTI:
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….

	basale	4 mese	8 mesi
Peso (Kg)	75	74	76
BMI (Kg/m^2)	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

Visti gli scarsi risultati e la scarsa aderenza della Signora Laura alle prescrizioni sullo stile di vita, decido di sostituire il sitagliptin con un GLP1-RA che, rispetto ai iDPPIV presentano i vantaggi terapeutici riassunti in tabella:

	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	↓	↓/↔

Il GLP1-RA prescelto è Dulaglutide 1,5 mg che oltre ad offrire un miglior controllo glicemico ed avere effetti positivi sul peso corporeo, offre un indubbio vantaggio in termini di aderenza e persistenza alla terapia dovuta alla semplicità del dispositivo ed alla praticità della somministrazione monosettimanale.
La Dulaglutide inoltre offre evidenze cliniche di riduzione del rischio CV che nella Sig.ra Laura è molto elevato.

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/m^2)	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

Semplificazione della terapia mediante agonista recettoriale del GLP-1 settimanale.

Dr. Marco Castellana - Ambulatorio di Diabetologia e Endocrinologia - Casa di Cura Villa Verde, Taranto

Negli ultimi anni sono stati introdotti in commercio numerosi nuovi principi attivi e loro combinazioni per la terapia del diabete mellito tipo 2. A differenza di altre opzioni tradizionalmente utilizzate, le nuove molecole presentano dati a supporto della sicurezza e/o efficacia su obiettivi diversi dal controllo glicemico derivanti da studi appositamente condotti. Mentre gli studi sugli inibitori della DPP4 hanno mostrato che questi agenti non incrementano né riducono gli eventi cardiovascolari, gli studi sugli agonisti recettoriali del GLP-1 (GLP-1RA) ed inibitori del SGLT2 hanno dimostrato benefici su obiettivi cardiovascolari e renali, con alcune differenze [1-3]. In particolare, tra i GLP-1RA, il Dulaglutide è l'unico farmaco ad aver dimostrato una simile riduzione dell'obiettivo composito di infarto non fatale, ictus non fatale e morte cardiovascolare o da causa non nota nei pazienti con o senza anamnesi di evento cardiovascolare [4]. Questo aspetto rappresenta un forte razionale per l'utilizzo preferenziale di Dulaglutide in pazienti in prevenzione cardiovascolare primaria, insieme agli effetti su controllo glicemico, peso e pressione arteriosa come riscontrato nel caso clinico di seguito descritto.

Nel Gennaio 2020 viene a visita un paziente di 66 anni, affetto da diabete mellito tipo 2 da circa 12 anni. In anamnesi, ipertensione arteriosa, dislipidemia, abitudine tabagica. Il paziente sta assumendo Metformina 500 mg 1 cp a pranzo e cena, Alogliptin/Pioglitazone 25/30 mg 1 cp a pranzo, Glimepiride 2 mg 1 cp a colazione, Simvastatina 10 mg 1 cp dopo cena, Ramipril 5 mg 1 cp a colazione. All'esame obiettivo, peso 83 kg, BMI 30.4 kg/m2, pressione arteriosa 130/80 mmHg, nei limiti l'esame del piede. Non esegue misurazioni della glicemia a domicilio e nega sintomi ipoglicemici. Agli esami di laboratorio, HbA1c 7.4 % (57 mmol/mol), glicemia 166 mg/dl, eGFR 92 ml/min, ACR 10 mg/l, colesterolo LDL 80 mg/dl e trigliceridi 200 mg/dl. Dal colloquio emerge un'alimentazione poco ordinata, limitata attività fisica e scarsa aderenza alla terapia. Consiglio, pertanto, di sostituire la terapia in atto con Dulaglutide 1.5 mg una penna a settimana, Metformina a rilascio prolungato 1000 mg 2 cp a cena (incrementando progressivamente la posologia giornaliera), Atorvastatina 20 mg 1 cp dopo cena, Ramipril 5 mg 1 cp a colazione. Informo il paziente delle possibili reazioni avverse gastrointestinali e di alcuni accorgimenti per la loro prevenzione o controllo. Raccomando inoltre abolizione del fumo, dieta ipocalorica a basso indice glicemico e attività fisica regolare.

Non è stato possibile rivedere il paziente dopo 3 mesi a causa dell'interruzione delle attività ambulatoriali per l'emergenza da COVID-19.

A Luglio 2020 il paziente torna per la visita di controllo e riferisce di essere molto soddisfatto della terapia in corso. Il profilo glicemico risulta ottimale in assenza di sintomi ipoglicemici, eccezione fatta per alcune iperglicemie post prandiali la domenica. I parametri mostrano calo ponderale e miglioramento del compenso glicemico. In particolare, peso 78 kg, BMI 28.6 kg/m2, HbA1c 6.7 % (50 mmol/mol), glicemia 112 mg/dl, colesterolo LDL 58 mg/dl e trigliceridi 125 mg/dl. Alla luce di questi risultati consiglio di proseguire la terapia in corso.

Dulaglutide è un GLP-1RA che può favorire il trattamento farmacologico ottimale in un paziente con diabete mellito tipo 2. Il dispositivo risulta di facile utilizzo e richiede un tempo limitato per l'educazione al suo corretto utilizzo [5]. La somministrazione mono settimanale e l'efficacia sul controllo glicemico permettono di ridurre il numero di farmaci assunti giornalmente. Questo si traduce in una maggiore aderenza e persistenza rispetto ad altre opzioni terapeutiche con risultati nella pratica clinica simili a quanto riportato negli studi randomizzati controllati [6,7]

Bibliografia

1. Nauck MA, Meier JJ, Cavender MA, Abd El Aziz M, Drucker DJ. Cardiovascular actions and clinical outcomes with glucagon-like peptide-1 receptor agonists and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors. Circulation. 2017;136(9):849–70.Return to ref 8 in article
2. Zelniker TA, Wiviott SD, Raz I, et al. SGLT2 inhibitors for primary and secondary prevention of cardiovascular and renal outcomes in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials. Lancet. 2019;393(10166):31–9.
3. Kristensen SL, Rørth R, Jhund PS, et al. Cardiovascular, mortality, and kidney outcomes with GLP-1 receptor agonists in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials. Lancet Diabetes Endocrinol. 2019;7(10):776–85.
4. Gerstein HC, Colhoun HM, Dagenais GR, et al. Dulaglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes (REWIND): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. Lancet. 2019;394(10193):121-130.
5. Matza LS, Boye KS, Stewart KD, et al. Assessing patient PREFERence between the dulaglutide pen and the semaglutide pen: A crossover study (PREFER). Diabetes Obes Metab. 2020;22(3):355-364.
6. Mody R, Huang Q, Yu M, et al. 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. 2019;21(4):920-929.
7. Morieri ML, Frison V, Rigato M, et al. Effectiveness of Dulaglutide in the Real World and in Special Populations of Type 2 Diabetic Patients. J Clin Endocrinol Metab. 2020;105(7):dgaa204.

Diabete mellito tipo 2 scompensato ad alto rischio cardiovascolare e insufficienza renale

Dr.ssa Antonella Conserva – Specialista in Diabetologia ed Endocrinologia – Asl TA DSS5 Martina Franca (TA)

Il diabete mellito è una patologia cronica che aumenta notevolmente il rischio di malattie cardiovascolari, i pazienti affetti da DM2 hanno un rischio di malattia cardiovascolare pari al doppio rispetto alla popolazione generale1 e una aspettativa di vita ridotta, infatti un paziente di 60 anni con diabete muore, in media, 6 anni prima di una persona senza diabete 2-3. Il diabete mellito è associato ad una maggiore prevalenza di fattori di rischio cardiovascolari, quali l'ipertensione arteriosa, l'obesità, la dislipidemia, stato infiammatorio cronico, stress ossidativo, aterosclerosi vascolare e malattia renale cronica4. La presenza di diabete mellito tipo 2 è un fattore di rischio cardiovascolare (CV) che determina la necessità di cardioprotezione. I pazienti con diabete e almeno un altro fattore di rischio CV o danno d'organo, dovrebbero essere considerati ad altissimo rischio CV2. Per tali ragioni la consensus 2019 dell'ADA-EASD e le linee guida 2019 ESC suggeriscono che la scelta terapeutica di un farmaco antidiabetico si basi sulla valutazione del paziente considerando la presenza di ASCVD (malattia cardiovascolare aterosclerotica), CKD (malattia renale) o HF (scompenso cardiaco). Nei pazienti con Diabete Mellito tipo 2 ad alto rischio, indipendentemente dai livelli basali di emoglobina glicosilata, è suggerita la terapia con analoghi del GLP-1 o SGLT2 per ridurre la comparsa di MACE, morte cardiovascolare o progressione della CKD. Il caso clinico oggetto di trattazione riguarda un paziente di 76 anni affetto da diabete mellito tipo 2 da circa 15 anni. Nell'anamnesi del paziente emergono: cardiopatia ischemica ipertensiva sottoposta a by-pass Aorto-Coronarico; insufficienza renale cronica di III grado, secondo K-DOKI da nefroangiosclerosi; pregresso intervento per ipertrofia prostatica benigna. Il Diabete mellito è stato inizialmente trattato unicamente con metformina e, successivamente, sono stati introdotti altri farmaci nel corso degli anni fino ad arrivare alla terapia con insulina basale, che il paziente ha praticato per poco tempo a causa della comparsa di episodi di ipoglicemia. Giunto a visita il Paziente pratica terapia con sulfaminuree (repaglinide 1 mg), 1 compressa a pranzo e 1 compressa a cena, associata a terapia antipertensiva (olmesartan, ivabradina, metoprololo, ranolazina), acido acetilsalicilico, dislipidemica (atorvastatina). Gli esami ematochimici portati in visione evidenziano un discreto compenso glicometabolico ma un profilo glicemico con elevata variabilità con picchi glicemici di circa 230 mg. Esami: emoglobina glicosilata (HbA1c 7.8%, glicemia 160 mg, creatinina 1.98 mg, GFR 32 ml/min, colesterolo 120 mg, HDL 63 mg, trigliceridi 47 mg, LDL 48 mg, microalbuminuria 10 mg/dl). All'esame obiettivo si riscontra un buon compenso emodinamico (PA 120/80 mmHg), sovrappeso con BMI di 29.1 kg/m2 (H 170 cm e peso 84 kg), glicemia rilevata pari a 180 a digiuno. I polsi periferici risultano iposfigmici ed i riflessi achillei normo ipoevocabili. Riferisce nell'ultimo periodo riscontro di glicemie elevate, evidenziate nel diario glicemico portato in visione. Analizzando la storia della condizione clinica, si tratta di un paziente diabetico da tempo con un pregresso evento cardiovascolare e con insufficienza renale cronica che presenta un filtrato glomerulare di 32 ml al minuto, valore che condiziona molto la scelta terapeutica. I farmaci che il paziente può assumere sono: gli inibitori del DDP-4 a basso dosaggio, che il paziente ha utilizzato in passato con scarso beneficio, gli analoghi del GLP-1 e l'insulina, che il paziente ha abbandonato in quanto gli provocava ipoglicemie. Il farmaco utilizzato dal paziente, repaglinide, non solo non garantisce un ottimo compenso glicometabolico ma, soprattutto, non lo protegge dal punto di vista cardiovascolare, come le linee guida ci suggeriscono. Nel caso in oggetto, gli SGLT-2 non possono essere utilizzati poiché vi è un basso valore di filtrato glomerulare, pertanto, è stata consigliata la terapia con dulaglutide 1.5 mg, una somministrazione a settimana, che può essere utilizzato fino a un filtrato di 15 ml/min, e sospesa la repaglinide. Il paziente torna al controllo dopo 4 mesi dal cambio terapia e si riscontra un ottimo compenso glicometabolico: HbA1c 6.9%, glicemia 125 mg, creatinina 1.85 mg, GFR 35 ml/min, colesterolo 115 mg, HDL 65 mg, trigliceridi 50 mg, LDL 40 mg, microalbuminuria 10 mg/dl. Profilo glicemico ottimo con assenza di episodi di ipoglicemia e di variabilità glicemica. All'esame obiettivo PA 120/80 mmHg, calo ponderale di 2 Kg, con lieve riduzione del BMI 28.4 kg/m2, glicemia a digiuno rilevata pari a 130. Il paziente è soddisfatto della terapia per la semplicità nella somministrazione e nel rilevare sia un buon compenso glicemico che il calo ponderale. Si consiglia pertanto di continuare la terapia in corso ed eseguire periodici controlli semestrali. In questo caso clinico è stato confermato che gli agonisti del recettore del GLP-1, in monoterapia, sono più efficaci delle sulfoniluree5 e che non si associano ad ipoglicemia. Il trattamento con agonisti del recettore del GLP1 ha effetti favorevoli su vari fattori di rischio cardiovascolare, quali il peso corporeo e la pressione arteriosa e pertanto è tra le terapie più efficaci oggi disponibili per il trattamento dell'iperglicemia nel diabete di tipo 2. Per questi motivi, deve essere considerato tra le opzioni terapeutiche nei pazienti che falliscono alla monoterapia con metformina o che, come nel caso in oggetto, per IRC con basso filtrato glomerulare, non possono utilizzare la metformina.

Bibliografia

1. Sarwar N et al. Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: A collaborative meta-analysis of 102 prospective studies, Lancet 2010, 375:2215

2. Piepoli MF et al. The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts), Eur Heart J 2016, 37:2315

3. Low Wang CC et al, Clinical Update: Cardiovascular Disease in Diabetes Mellitus: Atherosclerotic Cardiovascular Disease and Heart Failure in Type 2 Diabetes Mellitus - Mechanisms, Management, and Clinical Considerations, Circulation 2016, 133:2459;

4. Newman JD et al, Changing epidemiology of type 2 diabetes mellitus and associated chronic kidney disease, J Am Coll Cardiol 2017;70:883;

5. Garber et al.,Liraglutide versus glimepiride monotherapy for type 2 diabetes (LEAD-3 Mono): a randomised, 52-week, phase III, double-blind, parallel-treatment trial, The Lancet 2009, PMID: 18819705DOI: 10.1016/S0140-6736(08)61246-5

Non è solo un paziente Diabetico

Dr.ssa Annarita Fabiano - Specialista in Diabetologia ed Endocrinologia – ASL FG Distretto di Cerignola (FG)

Paziente di sesso femminile, età 65 anni, insegnante in pensione, fumatrice (1 pacchetto/die)
Familiarità per Diabete mellito tipo 2: mamma e papà; familiarità per malattie cardiovascolari: papà deceduto a 60 anni per infarto acuto del miocardio

Prima visita ambulatoriale:
Diagnosi: Diabete mellito tipo 2 (noto da circa 5 anni) scompensato. Ipertensione arteriosa. Dislipidemia in trattamento. Ateromasia carotidea. Epatosteatosi. Obesità di I grado. Artrite psoriasica. S. ansiosa.

Terapia: Metformina 850: 1 cp a pranzo e cena, Glimepiride 2 mg: 1 cp a colazione, Ramipril 10: 1 cp/die, Simavastatina 20: 1 cp/die, Acido acetilsalicilico100 mg/die, Pantoprazolo 20, En gtt, terapia antidolorifica al bisogno. Cortisonico topico ,ciclicamente.

Es ematici: glicemia 180 mg/dl, HbA1c: 8%, col tot 156 mg/dl, TGL 160 mg/dl, col HDL 45 mg/dl, col LDL: 79, creatinina 0,6 mg/dl, microalbuminuria 40 mg/L(<30), TSH 2, GOT: GFR: 96 ml/min, GOT 21 U/L, GPT 25 U/L

Es. obiettivo: Peso: 90 Kg Altezza 165 cm BMI: 33 Circonferenza vita: 96 cm; Obiettività polmonare e cardiologica regolare. Tiroide palpabile, parenchimatosa.
La pazienta lamenta difficoltà a perdere peso sia a causa della sindrome ansiosa con conseguente "fame nervosa", sia a causa della ciclica terapia con cortisonico. La motricità è parzialmente limitata durante le fasi di acuzie dell'artrite. Lamenta inoltre sporadici eventi ipoglicemici alternanti a iperglicemie compensatorie anche >200.
Si decide pertanto di modificare la terapia come segue:
- Sospensione di metformina e glimepiride
- Dieta a baso indice glicemico da 1400 Kcal
- Metformina UNIDIE 1000 mg: 2 cp dopo cena
- Dulaglutide 1,5 mg/settimana

Si richiede visita cardiologica ed oculistica

Controllo a 6 mesi
Diagnosi: Diabete mellito tipo 2 in buon compenso. Cardiopatia ipertensiva. Sovrappeso. Invariato il resto
Es. ematici: HbA1c: 6.9%, glicemia 125 mg/dl, creatinina 0,7 mg/dl, microalbuminuria 30 (<30)
Es. obiettivo: Peso: 82 Kg (- 8 Kg) BMI: 29,6 Circonferenza vita: 92 cm
ECG: FC 76 bpm. Ecocardiogramma: FE 55 %. Moderata ipertrofia ventricolare sinistra. Insufficienza mitralica e tricuspidalica lieve; FOO: assenti segni di retinopatia diabetica
La paziente è soddisfatta dei risultati ottenuti e riferisce un miglioramento anche dell'umore legato ad una sensazione di benessere generale. Prova un maggior senso di sazietà che permette una maggiore aderenza alla terapia dietetica. La semplificazione della terapia e l'assenza di ipoglicemia ha migliorato la sua qualità di vita. E' motivata anche alla sospensione del fumo.
Si decide di continuare con la terapia in corso.

Conclusioni: La terapia con dulaglutide ha permesso di ottenere nella paziente in esame un notevole miglioramento del quadro glico-metabolico e di protezione cardio-vascolare, particolarmente necessario in questo caso in considerazione della familiarità, dei fattori di rischio e delle comorbilità. La semplicità del device e l'assenza di ipoglicemie hanno contribuito all' aderenza terapeutica e al miglioramento della qualità di vita.

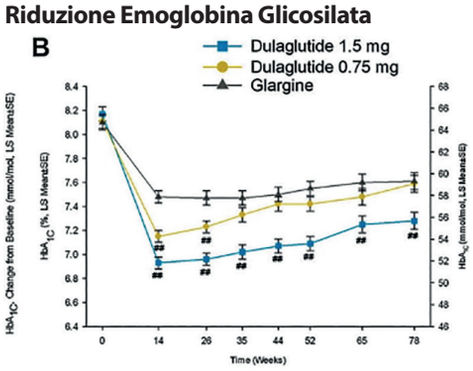
Dr.ssa Stefania Fontanarosa – Specialista in Diabetologia ed Endocrinologia- ASL LE - DSS GAGLIANO DEL CAPO (LE)

S.F. anni 66 diabete mellito da circa 18 anni, retinopatia, sovrappeso e steatosi epatica.
In data 4/03/2020 giunge presso il nostro ambulatorio con i seguenti parametri: BMI 28, PESO 83 kg, PA 120/80 mmg, Creatinina 1,2 mg/DL, LDL 68 mg/DL, Trigliceridi 200 mg/DL, HB1c 5,9%.
Terapia: metformina 850 mg a pranzo e cena, insulina degludec 24ui la sera, asa 100mg, prisma 50mg.

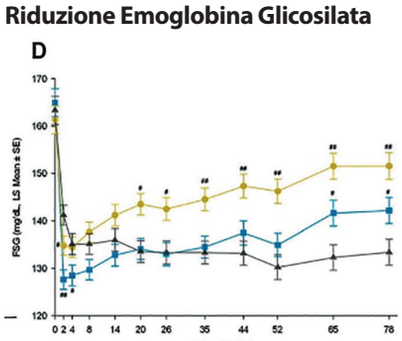
Criticità/barriere per la scelta terapeutica

In questo caso l'unica criticità che potrei aver incontrato nella scelta decisionale è il valore di glicata pari 5,9%. L'ipotesi era quella di rischiare lo scompenso del paziente con un eventuale cambio di terapia, soprattutto per l'insulina basale.

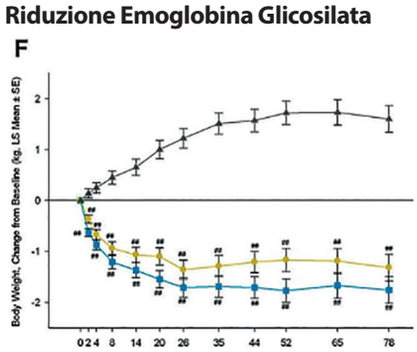
Riduzione Emoglobina Glicosilata



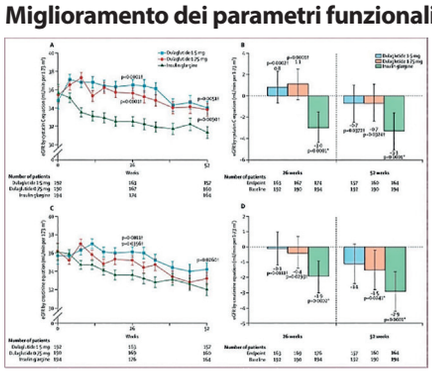
Riduzione Emoglobina Glicosilata



Riduzione Emoglobina Glicosilata



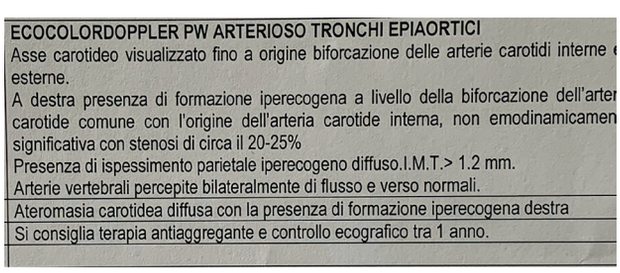
Miglioramento dei parametri funzionali renali



Flusso decisionale

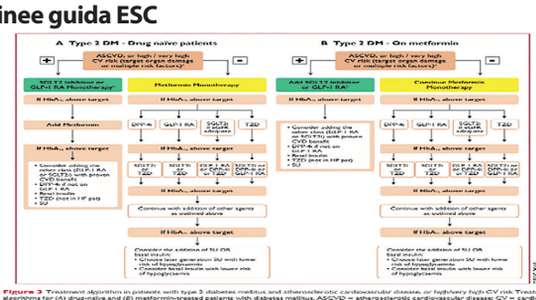
Poiche' nel 2019 sono state ulteriormente modificate le linee guida ESC/EASD, inerenti la valutazione del rischio cardiovascolare e conseguentemente la scelta dell'algoritmo terapeutico, decido di iniziare il trattamento con dulaglutide 1,5 mg una volta la settimana .
Si consiglia inoltre Fluorangiografia per retinopatia ed ECOCOLORDOPPLER TSA ed ECG.

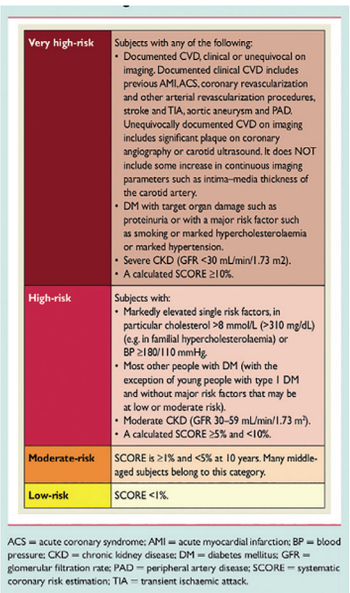
ECOCOLORDOPPLER TSA


ECOCOLORDOPPLER PW ARTERIOSO TRONCHI EPIAORTICI
Asse carotideo visualizzato fino a origine biforcazione delle arterie carotidi interne e esterne.
A destra presenza di formazione iperecogena a livello della biforcazione dell'arter carotide comune con l'origine dell'arteria carotide interna, non emodinamicamen significativa con stenosi di circa il 20-25%
Presenza di ispessimento parietale iperecogeno diffuso.I.M.T.> 1.2 mm.
Arterie vertebrali percepite bilateralmente di flusso e verso normali.
Ateromasia carotidea diffusa con la presenza di formazione iperecogena destra
Si consiglia terapia antiaggregante e controllo ecografico tra 1 anno.

ELETTROCARDIOGRAMMA: Ritmo sinusale a 66 bpm

Linee guida ESC





Very high-risk	Subjects with any of the following: • Documented CVD, clinical or unequivocal on imaging. Documented clinical CVD includes previous AMI, ACS, coronary revascularization and other arterial revascularization procedures, stroke and TIA, aortic aneurysm and PAD. Unequivocally documented CVD on imaging includes significant plaque on coronary angiography or carotid ultrasound. It does NOT include some increase in continuous imaging parameters such as intima–media thickness of the carotid artery. • DM with target organ damage such as proteinuria or with a major risk factor such as smoking or marked hypercholesterolaemia or marked hypertension. • Severe CKD (GFR <30 mL/min/1.73 m2). • A calculated SCORE ≥10%.
High-risk	Subjects with: • Markedly elevated single risk factors, in particular cholesterol >8 mmol/L (>310 mg/dL) (e.g. in familial hypercholesterolaemia) or BP ≥180/110 mmHg. • Most other people with DM (with the exception of young people with type 1 DM and without major risk factors that may be at low or moderate risk). • Moderate CKD (GFR 30–59 mL/min/1.73 m²). • A calculated SCORE ≥5% and <10%.
Moderate-risk	SCORE is ≥1% and <5% at 10 years. Many middle-aged subjects belong to this category.
Low-risk	SCORE <1%.

ACS = acute coronary syndrome; AMI = acute myocardial infarction; BP = blood pressure; CKD = chronic kidney disease; DM = diabetes mellitus; GFR = glomerular filtration rate; PAD = peripheral artery disease; SCORE = systematic coronary risk estimation; TIA = transient ischaemic attack.

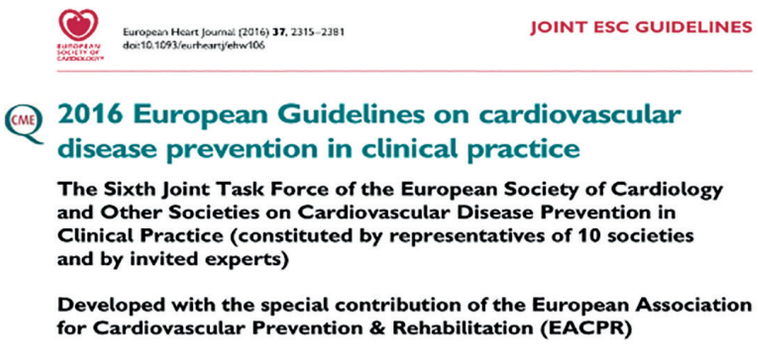
Cardiovascular risk categories in patients with Diabetes.

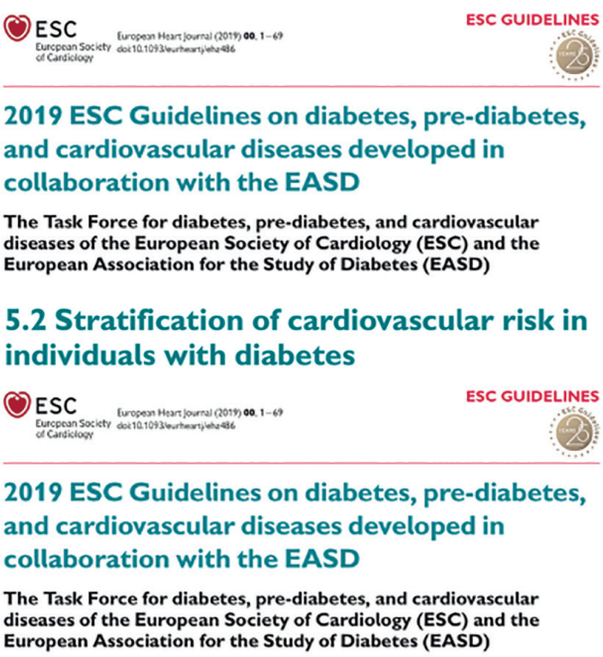
Table 7 Cardiovascular risk categories in patients with diabetes[a]

Very high risk	Patients with DM **and** established CVD **or** other target organ damage[b] **or** three or more major risk factors[c] **or** early onset T1DM of long duration (>20 years)
High risk	Patients with DM duration ≥10 years without target organ damage plus any other additional risk factor
Moderate risk	Young patients (T1DM aged <35 years or T2DM aged <50 years) with DM duration <10 years, without other risk factors

© ESC 2019

CV = cardiovascular; CVD = cardiovascular disease; DM = diabetes mellitus; T1DM = type 1 diabetes mellitus; T2DM = type 2 diabetes mellitus.
[a]Modified from the 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice.[27]
[b]Proteinuria, renal impairment defined as eGFR <30 mL/min/1.73 m², left ventricular hypertrophy, or retinopathy.
[c]Age, hypertension, dyslipidemia, smoking, obesity.





STUDI DI OUTCOME CARDIOVASCOLARE

DATI AL BASALE DEGLI STUDI CARDIOVASCOLARI CON GLP1

	REWIND[68,69] Dulaglutide	LEADER[72,76] Liraglutide	SUSTAIN-6[76,77] Semaglutide	ELIXA[76,78,79] Lixisenatide	EXSCEL[70,76] Exenatide qw
Obiettivo dello studio	Superiorità	Non inferiorità	Non inferiorità	Non inferiorità	Non inferiorità
Numero di pazienti	9901	9340	3297	6068	14752
Follow up mediano, anni	5,4	3,8	2,1	2,1	3,2
Pregressa malattia CV, %	31	81	83	100	73
Donne	46	35,7*	39,3*	31*	38

Dato elaborato da testo basandosi sulla % di uomini

Risultati

Visita di controllo effettuata successivamente a lockdown il 26/08/2020: Colesterolo LDL 80 mg/DL, HB1ac 6,3 %, Creatinina 1,21 mg/DL, Peso 80 kg (calo ponderale pari a 3 KG)

Semplificazione ed efficacia della terapia utilizzando Dulaglutide

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

G.D. , paziente di 59 anni, manager di azienda, viaggia spesso per motivi di lavoro.
A Febbraio 2020 giunge per una visita di controllo ; ultima visita diabetologica 12 mesi prima c/o altro centro diabetologico.
DM 2 noto dall'età di 54 anni, storia di diabete gestazionale (all'età di 37 anni), ipertensione arteriosa dall'età di 50 anni , sovrappeso, peso stabile da circa un anno, segue la dieta personalizzata per diabetici (compatibilmente con i numerosi pranzi e cene di lavoro); pratica saltuariamente attività fisica.

ANAMNESI
Familiare: padre affetto da diabete tipo 2 , madre ipertesa, fratello affetto da dislipidemia.
Fisiologica: non ha mai fumato , pratica saltuariamente attività fisica.

2015.
Peso: 70Kg • Altezza: 1,65 mt • BMI: 25,7 kg/m2 • PA: 145/85mmHg • FC: 68 bpm Glicemia 146 mg/dl , HbA1c 7,2%, GFR 89,4 ml/min, creatinina 0,85 mg/dl, microalbuminuria 12 mg/gr
ESAMI STRUMENTALI. ECG: ritmo sinusale, FC 64 bpm, nei limiti. ECOCOLOR DOPPLER VASI EPIAORTICI: IMT 0,9 FO: nessun segno di retinopatia diabetica

TERAPIA: Metformina 500 mg x 3 / die (massimo dosaggio tollerato); Ramipril 5mg / die

2017.
Peso: 74 Kg • Altezza: 1,65 mt • BMI: 27,2 kg/m2 • PA: 130/80 mm Hg • FC: 70 bpm Glicemia 178 mg/dl , HbA1c 7,7%, GFR 86,8 ml/min, creatinina 0,89 mg/dl, microalbuminuria 9 mg/gr

TERAPIA: Metformina 500 mg/ colazione ; Sitagliptin/ Metformina 50/850 mg x 2 / die (pranzo e cena); Ramipril 5mg / die .Secondo gli Standard Italiani per la cura del diabete mellito l'obiettivo da raggiungere per quanto riguarda l'HbA1c nel paziente affetto da Diabete tipo 2 in terapia con farmaci a basso rischio di ipoglicemie è ≤ 6.5 %

2020 (febbraio).
Peso: 76 Kg • Altezza: 1,65 mt • BMI: 27,9 kg/m2 • PA: 130/80mmHg • FC: 67 bpm Glicemia 184 mg/dl , HbA1c 8,1 %, GFR 61 ml/min, creatinina 1,4 mg/dl, microalbuminuria 97 mg/gr ESAMI STRUMENTALI. ECG: ritmo sinusale, FC 64 bpm, nei limiti. ECOCOLOR DOPPLER VASI EPIAORTICI: lieve ispessimento diffuso della parete carotidea comune bilateralmente. F.O.: non retinopatia diabetica.

A causa della comparsa dell'insufficienza renale (lieve), dello scompenso glicometabolico, dell'aumento ponderale , si sospende la terapia con sitagliptin / metformina e si inizia una terapia con Dulaglutide 0,75 mg / settimana + Metformina 1000 mg / die a rilascio prolungato per 15 giorni (onde evitare gli effetti collaterali che , anche se in minima percentuale, possono presentarsi all'inizio della terapia con dulaglutide), per poi passare al dosaggio pieno di Dulaglutide 1,5 mg / settimana.

2020 (settembre).
Peso: 71 Kg • Altezza: 1,65 mt • BMI: 26,1 kg/m2 • PA: 130/80mmHg • FC: 74 bpm Glicemia 134 mg/dl , HbA1c 6.6 %, GFR 63 ml/min, creatinina 1,3 mg/dl.

La paziente non ha avuto alcun sintomo da eventuali effetti collaterali, ne ha giovato di una terapia alquanto semplificata e ha raggiunto il target glicemico e una riduzione di peso significativa.

Caso clinico

Dr.ssa Rosanna Piro - Specialista in Endocrinologia e Malattie del Ricambio Indirizzo Diabetologico - Ospedale San Francesco di Paola (CS)

Anamnesi Familiare:
padre deceduto all'età di 56 anni per Ima,
madre affetta da Diabete Mellito 2 in terapia insulinica
Fratello affetto da diabete mellito tipo 2 e pregresso Ima

Anamnesi fisiologica:
diagnosi di Diabete all' età di 48 anni diabete scompensato da almeno un anno seguita da una nutrizionista ma con scarsi risultati. Ha seguito terapia con glimepiride 3 mg prima pranzo e cena per 3 anni
Da 6 anni in terapia insulinica a 4 somministrazioni.

Anamnesi patologica remota:
menopausa all' età di 46 anni, ipertensione dall' età di 46 anni in trattamento farmacologico, colecistectomia all' età di 50 anni

Anamnesi patologica prossima:
recente episodio di dolore al torace che la ha costretta a rivolgersi al Pronto Soccorso dove è stata sottoposta a elettrocardiogramma ed esami ematici
Gli enzimi cardiaci risultati positivi e quindi sottoposta a coronarografia positiva per stenosi 40%
Paziente di sesso femminile, età 57 anni, peso 103 kg, BMI 31, in scompenso metabolico da almeno 6 anni

Esami al momento della visita: glicata 8,4, colesterolo totale 256, ldl 121, trigliceridi 299, got 54, gpt 43, creatinina 0.90, peptide c 2.4, microalbuminuria positiva.
20 giorni prima della visita è dovuta ricorrere alle cure del Pronto Soccorso per un dolore al petto improvviso: sottoposta a elettrocardiogramma ed enzimi cardiaci risultati alterati e sottoposta a coronarografia ha evidenziato stenosi del 40%.
Il cardiologo ha modificato la terapia: atorvastatina 80 mg, antiaggregante dopo pranzo, bisoprololo 1,25 mattina e sera olmesartan 40/amlodipina 10.
Vive da sola e segue una dieta approssimativa.
Terapia attuale; insulina lispro 18 unità a colazione, 24 a pranzo, 22 a cena glargine 30 unità dopo cena. Lamenta frequenti ipoglicemie, che la inducono a mangiare frequentemente.
Lamenta facile affaticamento, linfedema duro bilaterale.

Negli ultimi 2 anni è aumentata di peso di 12 kg.
All'ecografia addominale presenta una steatosi epatica di grado severo.
Ecocardio Ipertrofia ventricolare sx.
Ecocolor doppler: ateromasia carotidea con IMT mm1.8
Presenza di deposizione di placca calcifica alla biforcazione bilateralmente che determina stenosi non emodinamica del 45% a dx e del 30% a sx.

Primo controllo ambulatoriale
Al momento della visita si propone modifica della terapia: glargine confermate le unità 30 e si sostituisce la lispro con metformina 1000mg dopo pranzo e cena e ½ dopo colazione, dulaglutide 1,5 alla domenica.
Dopo 10 giorni dalla prima visita la paziente torna in ambulatorio e lamenta pesantezza allo stomaco, feci morbide, glicemia basale 176, dopo due ore dal pasto 188 (migliorata rispetto all' andamento precedente). Si tranquillizza la paziente: i disturbi (in particolare il senso di pesantezza dello stomaco) si ridurranno nel tempo, si riduce la metformina 1000 una sola cp a pranzo e 1/ 2 a colazione, si conferma insulina lenta 30 unità.
Dopo due mesi, la paziente al controllo presenta emoglobina glicata 8, peso kg 99. Si aggiunge metformina 1000 anche a cena.
Dopo tre mesi: la paziente presenta glicata 7.7, colesterolo 220, trigliceridi 243, Kg 96.
Migliorata la pressione arteriosa, si riduce la terapia olmesartan 40 mg e statina 40 viene confermata.
Dopo sei mesi dall' ultimo controllo la paziente pesa Kg 85 (pesava inizialmente 103 kg) è molto più motivata e soddisfatta, il linfedema è scomparso, non lamenta affaticamento.
Esami ematici: emoglobina glicata 7,2, colesterolo 190, Ldl 102, trigliceridi 220, pressione arteriosa 110 /70.
Si modifica terapia: dulaglutide 1,5 settimanale, metformina 1000 pranzo e cena, statina 40 e inibitore diPCSK9 al fine di ridurre i valori delle LDL (secondo le linee guida devono essere inferiori a 55), olmesartan 40 alla sera.

Il fine ultimo della terapia diabetica non è solo il raggiungimento del compenso glicemico, del raggiungimento del Target ideale, ma anche e soprattutto coprire le eventuali complicanze e prevenirle, ottenere una riduzione della obesità, dell'accumulo del grasso viscerale che espone al rischio cardiovascolare e ridurre le ipoglicemie che aumentano il rischio cardiovascolare e possono indirettamente essere causa di aumento di peso.
I GLP-1 agonisti con comprovati benefici cardiovascolari dovrebbero essere utilizzati in prima linea insieme agli interventi sullo stile di vita. Il minore utilizzo di terapia insulinica incide sulla riduzione del peso corporeo.

Se vogliamo ridurre le complicanze del diabete, dovremo superare l'inerzia clinica e abbracciare queste terapie che modificano la malattia in anticipo, preferibilmente in combinazione.
Il trial REWIND costituisce un valido argomento a questo riguardo.

È possibile sospendere un GLP-1 RA?

Dr. Cosimo Rodia - Ambulatorio Diabetologia-Endocrinologia - ASL-BR

ANAMNESI

Franchino, autista di pullman di 57 anni, giunge presso il nostro ambulatorio per eseguire la visita di controllo annuale. Un omone di 122 kg x 192 cm (BMI 33 kg/m2) affetto da Diabete Mellito tipo 2 da circa 15 anni . Il paziente conferma di avere uno stile di vita scorretto, senso di fame frequente che lo spinge a mangiare più volte al giorno oltre i pasti principali. Conduce una vita sedentaria, senza effettuare esercizio fisico regolare, molto insoddisfatto per il suo stato di salute.

Tra le comorbilità presenta ipertensione arteriosa, ipercolesterolemia e stenosi carotidea destra del 25%. Durante la prima visita vengono rilevati i seguenti parametri riportati in (Tab1.)

TERAPIA IN ATTO alla prima visita:

METFORMINA 1000 mg 1 cp dopo colazione e cena;
LIRAGLUTIDE 1,8 mg 1 iniezione al giorno;
RAMIPRIL 5 mg 1 cp al mattino;
CARDIOASPIRINA 100 mg dopo pranzo;
SIMVASTATINA 20 mg 1 cp la sera;

In un recente studio il passaggio a Dulaglutide da un altro GLP-1RA, il più delle volte per consentire una più facile programmazione o somministrazione, ha dimostrato effetti su HbA1c e peso inferiori negli switcher rispetto a quelli naive al GLP-1RA. (Fig.3)

Tuttavia, il passaggio da un altro GLP-1RA a Dulaglutide ha consentito una riduzione dello 0,4% dell'HbA1c e una riduzione di peso di 1,6 Kg.

Considerato l'insoddisfacente compenso glicometabolico, ma soprattutto la necessità di ridurre il peso corporeo e la sensazione di fame incessante, si decideva di sospendere l'analogo giornaliero Liraglutide e si consigliava Dulaglutide 0,75 mg 1 somministrazione a settimana per un mese e successivamente Dulaglutide 1,5 mg dosaggio di mantenimento.

RISULTATI

Già dalle prime somministrazioni a dosaggio ridotto di Dulaglutide (0,75 mg), il signor Franchino ha avvertito una diminuzione del senso di fame, riducendo soprattutto gli spuntini.

Dopo il primo mese ha riscontrato un calo ponderale di circa 2 Kg già prima del passaggio a Dulaglutide 1,5 mg. Il paziente affermava di sentirsi meglio in termini di qualità della vita, ha riacquistato motivazione tanto da aver intrapreso una regolare attività fisica (camminate giornaliere di almeno 40 minuti come consigliato). Dopo circa tre mesi ed un ulteriore perdita di peso (- 8 kg), il paziente ha avvertito un forte dolore alla schiena con difficoltà nella deambulazione. Il curante richiedeva una RM della colonna che mostrava un'ernia espulsa, per cui veniva sottoposto ad intervento chirurgico. Nel periodo postoperatorio, Franchino allettato e sempre più debilitato inizia ad avvertire un forte senso di inappetenza oltre a nausea e vomito. Si decideva di ridurre il dosaggio di Dulaglutide a 0,75 mg fino a poi sospenderlo completamente lasciando il paziente solo con Metformina ma raccomandando di monitorare spesso la glicemia. Dopo altri 2 mesi torna al controllo e si rilevano i parametri riportati in (Tab.1).

CONCLUSIONI

Il passaggio a Dulaglutide nel nostro paziente ha avuto un notevole impatto sul comportamento alimentare, sul peso corporeo e sul controllo glicometabolico. Il considerevole calo ponderale, verosimilmente migliorando la sensibilità insulinica, ha permesso di ottenere buoni profili glicemici nonostante la sospensione del farmaco. La vera domanda da porsi tuttavia non è se sia possibile sospendere un GLP-1RA ma se questo sia etico alla luce degli effetti positivi di questa categoria di farmaci non solo sul controllo glicemico e sul peso corporeo ma soprattutto per i provati effetti di efficacia e sicurezza cardiorenali dimostrati nei recenti trial. Un paziente come il nostro, con un rischio cardiovascolare elevato, può trarre benefici da questa classe di farmaci che prescindono dal mero controllo glicemico, senza considerare che il calo ponderale ottenuto e i risultati raggiunti possono costituire uno stimolo al perseguimento di migliori abitudini dietetico alimentari. Franchino ha comunque deciso di reintrodurre Dulaglutide con dosaggio 0,75 mg dal momento che iniziava a riavvertire la familiare sensazione di fame incontrollabile e che, almeno per qualche mese, non potrà eseguire attività fisica.

Bibliografia

1)Morrieri et al. Effectiveness of Dulaglutide in the Real World and in Special Populations of Type 2 Diabetic Patients; J Clin Endocrinol Metab, July 2020, 105(7):e2617–e2625

Caso clinico

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

Tiberio: 56 anni, sposato con un figlio, fumatore 10 sigarette/die, infermiere.

Motivo della visita al centro diabetologico

Timidamente, il Sig. Tiberio ci riferisce che da alcuni mesi presenta disfunzione erettile, ne ha parlato con il medico curante che gli ha consigliato di smettere di fumare, migliorare il controllo del diabete e perdere peso e lo ha indirizzato al centro diabetologico. Il paziente è molto motivato a seguire il percorso diagnostico-terapeutico che gli suggeriremo per trovare una soluzione al suo problema.

Terapia in atto: Metformina 1000 mg x 2/die, Glimepiride 4 mg, Rosuvastatina 10 mg, Ramipril 10 mg + Idroclorotiazide 12.5 mg

Anamnesi familiare:

madre deceduta a 69 anni per IMA, padre deceduto a 73 anni per ictus cerebri, affetto da ipertensione arteriosa e diabete, un fratello iperteso ed una sorella diabetica.

Anamnesi patologica remota

All'età di 42 anni riscontro di ipertensione arteriosa. All'età di 46 anni diagnosi di diabete mellito tipo 2 trattato per un paio d'anni con terapia dietetico-comportamentale, quindi con metformina e da circa tre anni con metformina e sulfonilurea. All'età di 50 anni rilievo di dislipidemia mista. All'età di 53 anni diagnosi di retinopatia diabetica background

Esame obiettivo: peso 98kg, altezza 176cm, CA 104cm, BMI 31,6 Kg/m2 ,pressione arteriosa 125/70 mmHg

Apparato CV: azione cardiaca ritmica normofrequente; non soffi cardiaci né vascolari; polsi periferici presenti.

Torace: nulla da segnalare.

Addome: globoso per adipe, lieve epatomegalia.

Esami di laboratorio: Glicemia 210 mg/dl, HbA1c 8.7%, Colesterolo totale 179 mg/dl, HDL 41 mg/dl, LDL 102 mg/dl, Trigliceridi 182 mg/dl, Creatinina 1.1 mg/dl

Richiedo valutazione cardiovascolare del Sig. Tiberio perché ha molteplici fattori di rischio cardiovascolare e presenta disfunzione erettile

Risultati:

ECG basale: ritmo sinusale normo frequente (82 bpm), ipertrofia ventricolare per criteri di voltaggio. Test da sforzo al cicloergometro: negativo per ischemia sotto sforzo, risposta pressoria di tipo ipertensivo. Ecocardiogramma: ipertrofia del setto interventricolare; normale cinesi parietale del ventricolo sinistro con buona frazione di eiezione (53%), rapporto E/A invertito.

La terapia del Sig. Tiberio va ottimizzata per ridurre i suoi fattori di rischio cardiovascolare perché, oltre al diabete, anche il profilo lipidico non è a target ed il Sig. Tiberio è un fumatore e il rischio cardiovascolare è abbastanza elevato.

Al Sig. Tiberio si suggerisce:

- maggior attenzione alla terapia dietetica, associata alla pratica regolare di attività fisica moderata
- sospensione del fumo di sigaretta
- aumento del dosaggio della rosuvastatina a 20 mg

Quale modifica effettuare alla terapia del Sig. Tiberio per migliorare il quadro glicometabolico?

1. Maggior attenzione allo stile di vita
2. Aggiungere Dulaglutide 1,5 mg/sett

Nuova Terapia:

- Metformina 1000 mg x 2/die
- Dulaglutide 1,5 mg/sett
- Rosuvastatina 20 mg
- Ramipril 10 mg + Idroclorotiazide 12.5 mg

Aggiungendo exenatide…

	basale	1 mese	4 mesi	8 mesi	12 mesi
Peso (Kg)	98	97	95	93	90
BMI (Kg/m2)	31.6	31.3	30.7	30.0	29.0
Circonferenza vita (cm)	104	103	102	100	97
Glicemia (mg/dl)	210	189	167	158	120
HbA1c (%)	8.7	8.3	7.9	7.2	6.8

E' oggi soddisfatto dei risultati ottenuti. Aver migliorato il controllo glicemico e ridotto il peso corporeo lo hanno tranquillizzato sulle aspettative future.

Non è ancora riuscito a smettere di fumare, ma ha ridotto il numero di sigarette che fuma al giorno.

L'inizio della terapia con inibitore della PDE-5 gli ha restituito il piacere di una sana vita sessuale e migliorato l'armonia familiare.

Realizzato con il contributo non condizionante di



www.valutareinsanita.it