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

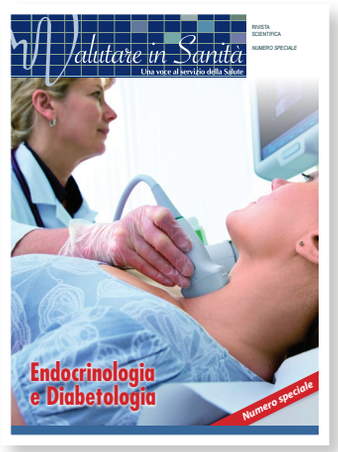
Editore
Meeting Planner s.r.l.
Via Divisione Paracadutisti Folgore, 5 - 70125 Bari

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 giugno 2021

Sommario



04 Dulaglutide: Focus Paziente Microalbuminurico e IRC

Dott.ssa Giuliana Cazzetta – Specialista in Endocrinologia e Malattie del Ricambio;ASL LECCE – TRICASE

05 Davvero una pillola tutti i giorni è preferibile ad un'iniezione ogni sette giorni?

Dott. ssa Eleonora Conte - Specialista in Endocrinologia e Malattie del Metabolismo; Lecce

06 Il caso del Signor Donato

Dott.ssa Rosanna Donvito – Specialista in Endocrinologia e Malattie del Metabolismo; Monopoli

08 Il caso di G.R.

Dott. Saverio Fatone – Specialista in Endocrinologia e Malattie del Metabolismo; RUVO DI PUGLIA

10 Il caso di P.R.

11 Il caso di G.A.

Dott. Nicola Benedetto Festa – Specialista in Endocrinologia e Malattie del Ricambio;ASL FOGGIA

12 Il caso di P.L.

Dott. Luigi Franco - Specialista in Diabetologia; ASL FOGGIA

13 Un caso clinico dalla pratica ambulatoriale e clinica ospedaliera

Dott. Salvatore Gialdino - Specialista in Endocrinologia;ASP COSENZA -CASTROVILLARI

14 Not treat to target, but treat to benefit

Dott. Rocco Laddaga - Specialista in Medicina Interna;ASL BARI – GRAVINA IN PUGLIA

15 Dulaglutide e diabesità

Dott. Roberto Morea - Specialista in Diabetologia e Malattie del Ricambio, Cardiologia; MATERA

16 Quando l'insulina è la scelta sbagliata, il glp1 ra è la scelta giusta

Dott. Giulio My - Specialista in Endocrinologia e Malattie del Metabolismo; ASL LECCE – TRICASE

17 Caso clinico: limiti di glicata per un glp-1ra?

Dott.ssa Francesca Urselli - Specialista in Endocrinologia e Malattie del Metabolismo – ASL TARANTO

18 Questione di aderenza

Dott.ssa Mariangela Manicone – Specialista in Endocrinologia e Malattie del Ricambio;
OSPEDALE GENERALE REGIONALE "F.MIULLI" – Acquaviva delle Fonti

19 Caso clinico di ambulatorio di diabetologia

Dott.ssa Maria Rosaria d'Arpa – Specialista in Medicina interna; ASL BA

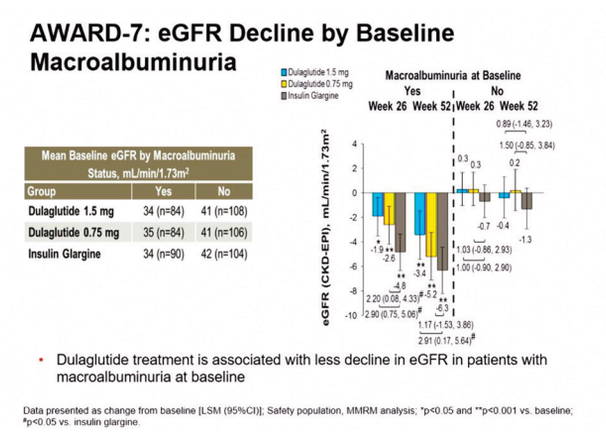
Dulaglutide: Focus Paziente Microalbuminurico e IRC

Dott.ssa Giuliana Cazzetta – Specialista in Endocrinologia e Malattie del Ricambio; ASL LECCE – TRICASE

Adalgisa D. impiegata di 56 anni, affetta da Diabete Mellito tipo 2 di recente riscontro. Conduce una vita sedentaria e presenta obesità severa.
La pz. e' stata ricoverata circa 7 mesi fà' per una insufficienza renale acuta e Diabete mellito scompensato.

- Peso 124 kg
- BMI 38 kg/m2
- pressione arteriosa 170/90 mm Hg
- glicemia a digiuno 230 mg/dl
- HbA1c 13,3 %
- Azotemia106 mg/dl
- Creatinina 7.1 mg/dl
- Na 137 mmol/l, K 3 mmol/l
- Uricemia 13.8 mg/dl
- Microalbuminuria 569 mg/24h

La paziente era in trattamento con Metformina 1000 mg tre volte al giorno e aveva presentato vomito e alvo diarroico. Durante la degenza è stata trattata con insulina pronta al bisogno.
Alla dimissione: creatinina 1,3 mg/dl clearance della creatinina: 67 ml/min.
La terapia consigliata: Febuxostat 80 mg: 1 cpr/die, empagliflozin 10 mg: ½ cpr/die.
La pz. viene inviata dopo un mese per un controllo presso l'ambulatorio di Diabetologia territoriale.
I nuovi esami sono: HBA1 10.2%, azotemia 57 mg/dl, creatinina 1.4 mg/dl clearance della creatinina 41, 2 ml/min., PA 150/90 e dall'autocontrollo glicemico domiciliare emerge uno scarso controllo glicemico principalmente dopo i pasti. Si decide di modificare la terapia con metformina UNIDIE 750 mg dopo cena e Dulaglutide 1,5 mg una fiala a settimana, ramipril 5 mg.
Al successivo controllo a distanza di 6 mesi, la paziente presenta peso corporeo diminuito, kg 115, valori di emoglobina glicata pari a 6,7%, creatinina 0.9 mg/dl, clearance della creatinina 68,6 ml/min, microalbuminuria 65 mg/24h
La pz. è notevolmente soddisfatta per il suo stato di salute, sia per il buon controllo glico-metabolico, sia per la riduzione del peso corporeo. L' aspetto importante è che i valori di microalbuminuria si sono ridotti, il che fa presupporre un effetto nefroprotettivo da parte del farmaco Dulaglutide.



Dulaglutide é una nuova terapia antidiabetica (agonista recettoriale a lunga durata del GLP-1), che ha dimostrato una potenza ipoglicemizzante superiore ai farmaci antidiabetici orali, che non induce ipoglicemie e che presenta effetti positivi sul peso corporeo e sulla funzionalità renale come emerso dal recente studio Award-7.
La terapia con Dulaglutide ha determinato una maggiore soddisfazione del paziente sia per quanto riguarda i risultati ottenuti sul peso corporeo, sia in termini di compliance alla terapia.

Bibliografia1. A Study Comparing Dulaglutide With Insulin Glargine on Glycemic Control in Participants With Type 2 Diabetes (T2D) and Moderate or Severe Chronic Kidney Disease (CKD) (AWARD-7).

Davvero una pillola tutti i giorni è preferibile ad un'iniezione ogni sette giorni?

Dott. ssa Eleonora Conte - Specialista in Endocrinologia e Malattie del Metabolismo; Lecce

La terapia del Diabete Mellito tipo 2 (DM2) è stata rivoluzionata nel corso degli ultimi anni grazie a nuove molecole che hanno dimostrato efficacia non solo sul controllo glicemico, ma anche sulle complicanze e le comorbidità del DM2. In particolar modo gli agonisti recettoriali del GLP-1 e gli inibitori del SGLT2 hanno dimostrato di ridurre il peso corporeo, gli eventi cardiovascolari ed anche la progressione del danno renale. Ciascuna molecola ha inoltre mostrato peculiarità e vantaggi che consentono al diabetologo di prescrivere una terapia personalizzata che consideri, secondo le indicazioni delle principali società scientifiche, non solo il rischio cardiovascolare complessivo, l'impatto dell'obesità, gli effetti collaterali, ma anche le preferenze del paziente.

L'impiego degli agonisti recettoriali del GLP-1 è particolarmente raccomandato in pazienti obesi poiché comporta un beneficio sul calo ponderale (1), ma ulteriori vantaggi possono renderli una classe molto vantaggiosa anche in pazienti che non presentano eccesso di peso. Tra di essi dulaglutide ha dimostrato riduzione degli eventi cardiovascolari (infarto non fatale, ictus non fatale, morte cardiovascolare) sia in prevenzione secondaria, che in prevenzione primaria(2). Questo risultato è molto importante per pazienti con esordio precoce di malattia, che possono evidentemente trarne un enorme vantaggio. Inoltre spesso si tende a dare per scontato che la terapia orale sia quella di maggiore preferenza, poiché meno traumatica per il paziente, tuttavia questo è un aspetto che va sempre discusso e concordato.

Riporto il caso, valutato per la prima volta a Novembre 2020, di una paziente di 38 anni, affetta da Diabete Mellito Tipo 2 da 4 anni, diagnosticato nel corso della seconda gravidanza. Ha un'anamnesi familiare positiva per DM2, di cui sono affetti sia madre che padre, e cardiopatia ischemica, di cui è affetto il padre. E' inoltre fumatrice di 10 sigarette al giorno. Non presenta ulteriori comorbidità.

La paziente ha uno stile di vita molto irregolare, poiché ha un lavoro che la impegna con turni piuttosto variabili, che la condizionano nell'alimentazione e nella necessità di portare con sé la terapia farmacologica orale.

Al termine della gravidanza ha iniziato terapia con metformina, alla quale si è rivelata intollerante anche a bassi dosaggi; pertanto da circa 3 anni assume pioglitazone 30 mg 1 cp al mattino e riferisce una storia di buon compenso metabolico con glicemie capillari e dosaggi di emoglobina glicosilata a target.

All'esame obiettivo peso 63 Kg, BMI 23.7 Kg/m2, pressione arteriosa 120/75 mmHg, frequenza cardiaca 80 bpm.

Agli esami ematochimici presenta glicemia 161 mg/dl, HbA1c 7,8%, eGFR 99 ml/min, LDL 84 mg/dl, Trigliceridi 212 mg/dl.

La paziente non esibisce profilo glicemico, tuttavia riferisce un'iperglicemia prevalentemente a digiuno al mattino, e glicemie migliori nel resto della giornata.

Le alternative farmacologiche a disposizione per migliorarne il compenso comprendono alcune possibilità di aumentare la terapia orale; tuttavia, in accordo con la paziente, in aggiunta al pioglitazone, prescrivo dulaglutide 1,5 mg, un'iniezione sottocutanea a settimana.

A Marzo 2021, quattro mesi dopo, rivedo la paziente. All'esame obiettivo peso 61 Kg, BMI 22.9 Kg/m2, pressione arteriosa 115/75 mmHg, frequenza cardiaca 80 bpm.

Gli esami ematochimici mostrano un miglioramento del compenso con HbA1c 6,9 %, glicemia a digiuno 121 mg/dl, eGFR 98 ml/min.

La scelta è ricaduta su dulaglutide poiché, secondo le evidenze a disposizione, è efficace sulla riduzione della glicemia a digiuno e dell'emoglobina glicosilata (3), ha un effetto di protezione cardiovascolare (2). Quest'ultimo aspetto ha primaria importanza in una paziente che, nonostante la giovane età, presenta vari fattori di rischio cardiovascolare. Il farmaco inoltre ben si adatta ad uno stile di vita poco regolare, impegnandola solo pochi secondi a settimana, attraverso una modalità di somministrazione molto semplice, che migliora l'aderenza terapeutica (4,5).

Bibliografia

1. Doyle-Delgado K, Chamberlain JJ, Shubrook JH, Skolnik N, Trujillo J. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment of Type 2 Diabetes: Synopsis of the 2020 American Diabetes Association's Standards of Medical Care in Diabetes Clinical Guideline. Ann Intern Med. 2020 Nov 17;173(10):813-821.

2. 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.

3. Jendle J, Grunberger G, Blevins T, Giorgino F, Hietpas RT, Botros FT. Efficacy and safety of dulaglutide in the treatment of type 2 diabetes: a comprehensive review of the dulaglutide clinical data focusing on the AWARD phase 3 clinical trial program. Diabetes Metab Res Rev. 2016 Nov;32(8):776-790.

4. 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

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.

Il caso del Signor Donato

Dott.ssa RosannaDonvito – Specialista in Endocrinologia e Malattie del Metabolismo; Monopoli

In data **23/02/2021** giunge alla mia attenzione **il signor Donato di 63 anni**, infermiere, sposato con figli, per riscontro di alti valori di glicemia a digiuno (246 mg/dl) agli esami ematochimici eseguiti durante un ricovero in ambiente internistico per insufficienza renale acuta. Il paziente riferisce di essere diabetico da 6 anni, di assumere farmaci antidiabetici orali, e di non sottoporsi a visite di controllo da circa 18 mesi

Anamnesi: diabete mellito (2015); SCA NSTEMI PTCA-trattata (2016); ipertensione arteriosa; dislipidemia; gozzo tiroideo multinodulare; IPB; calcolosi renale bilaterale; obesità classe I. Abitudine tabagica: 20 sig/die. Familiarità per diabete (madre)

Terapia in atto: alogliptin/metformina 12.5/850 mg a colazione e a cena; atorvastatina 40 mg; levotiroxina 100 mcg; bisoprololo 5 mg; olmesartan/idroclorotiazide 20/12.5 mg; ranalazina 3.75 mg, silodosina 8 mg

Valutazione in corso di visita ambulatoriale:
• PA 140/70 mmHg FC: 85 bpm; Peso 100 kg h 171 cm BMI 34.2 kg/m2.
• Ecografia tiroidea: dimensioni aumentate, multipli noduli di 2.5 cm, trachea deviata a destra
• Esami del 15/01/2021: glicemia 318 mg/dl, creatinina 1 mg/dl, eGFR 80
• Visita cardiologica del 12/01/2021: ECG RS 76 bpm.
• Non esibiti profili glicemici. DTX: 481 mg/dl.
Suggerimenti terapeutici:
• Rivolgersi al PS competente per idonea idratazione in estemporanea ed EGA
• Dieta a basso indice glicemico 1500 kcal/die, astensione da fumo ed alcolici, attività fisica regolare
• Si sospende alogliptin/metformina.
• Insulina degludec 20 UI serali + dulaglutide 1.5 mg sc/sett + metformina RM 750 mg dopo cena.
• Resta invariata la restante terapia domiciliare.

Istruisco il paziente ad eseguire un automonitoraggio strutturato della glicemia capillare, e prescrivo gli esami ematochimici e strumentali utili ad un migliore inquadramento diagnostico
In data 01/03 prendo visione di **esami ematochimici prescritti**: glicemia 297 mg/dl, HbA1c 11.5%, creatinina 0.78 mg/dl, eGFR 72 mg/dl, colesterolo tot 179 mg/dl, HDL 36 mg/dl, trigliceridi 198 mg/dl, LDL 103 mg/dl, trigliceridi 198 mg/dl, glicosuria 1000 mg/dl, chetonuria 20 mg/mmol, albuminuria 318 mg/mmol, TSH 0.028, FT4 2.9 ng/dl (0.8-1.9), calcitonina nella norma. Suggerisco riduzione levotiroxina a 75 mcg/die ed aggiunta di ezetimibe 10 mg

In data 02/03 il paziente si sottopone a visita cardiologica: ECG: riscontro di FA di recente insorgenza 87 bpm; ecocardio: VS con ipertrofia uniforme di grado moderato, ipocinesia setto inferiore, FE 55%. In questa occasione viene impostata impostata terapia con dabigatran 300 mg.

Valutazione del diario glicemico in remoto mediante telediabetologia:
La **settimana successiva** all'inizio della nuova terapia il paziente ha registrato al risveglio valori di 250-300 mg/dl e ancora superiori dopo i pasti, per cui si è resa necessaria una rapida titolazione dell'insulina basale e l'introduzione di boli di insulina rapida ai pasti (terapia al termine prima settimana: degludec 32 UI + lispro 10 UI per ciascuno dei 3 pasti + metformina RM 750 mg + dulaglutide 1.5 mg/sett).
Il paziente è stato motivato a seguire con maggior attenzione la dieta prescritta.
A partire dalla **seconda settimana** è stato osservato un primo miglioramento dei profili glicemici, che ha consentito una **riduzione delle dosi di insulina lispro** (terapia al termine della seconda settimana: degludec 37 UI + lispro 4 UI per ciascuno dei 3 pasti + metformina RM 750 mg + dulaglutide 1.5 mg/sett)
Nella **terza settimana** di monitoraggio, l'ulteriore miglioramento del profilo glicemico (glicemia 140 mg/dl al risveglio; 140-160 mg/dl 2 ore dopo i pasti) ha portato alla **sospensione dell'insulina lispro** (terapia al termine della terza settimana: degludec 39 UI (sospesa lispro) + metformina RM 750 mg + dulaglutide 1.5 mg/sett).
A distanza di **quattro settimane** dalla prima valutazione, è stato possibile tentare una **riduzione della dose di insulina basale** (ultima terapia prescritta; degludec 35 UI+ metformina RM 750 mg x 2 + dulaglutide 1.5 mg/sett)

Rivalutazione clinica del paziente dopo un mese
In data **25/03/2021** rivedo il signor Donato. PA: 120/70 mmHg Fc 80 bpm. Peso: 100 kg (stabile)
Il paziente non ha presentato episodi ipoglicemici né ha riferito eventi avversi correlati all'utilizzo di dulaglutide.
Profili 110-120 mg/dl al risveglio; 140-160 mg/dl 2 ore dopo i pasti.
Si conferma terapia in corso degludec 35 UI serali + metformina RM 750 mg x 2 + dulaglutide 1.5 mg/sett.

Conclusioni
La storia di Donato ci mostra come l'associazione di dulaglutide 1.5 mg all'insulina basale rappresenti una valida alternativa allo schema terapeutico insulinico basal-bolus, dopo fallimento della terapia con antidiabetici orali.Due-quattro settimane dopo l'inizio di dulaglutide, presumibilmente in concomitanza con il raggiungimento dello stato stazionario, Donato, paziente precedentemente in scompenso glicometabolico, ha iniziato a registrare buoni valori glicemici che hanno consentito di semplificare la terapia insulinica passando da quattro ad una iniezione giornaliera, con riduzione contestuale della dose totale di insulina giornaliera. La scelta di iniziare un agonista del recettore del GLP-1 risponde inoltre all'esigenza di offrire

al signor Donato una adeguata protezione dal danno d'organo del diabete, riducendo in particolare il rischio di nuovi eventi cardiovascolari (1).
In un prossimo futuro, la disponibilità degli alti dosaggi di dulaglutide (2) consentirà di puntare anche ad una riduzione del peso del paziente, anche attraverso l'ulteriore riduzione della dose totale di insulina giornaliera.

Bibliografia

1. Gerstein HC et al. Dulaglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes (REWIND): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. The Lancet. Published: June 09, 2019
2. Frias JP et al. OR26-08 Efficacy and Safety of Higher Dulaglutide Doses (3.0 MG and 4.5 MG) When Added to Metformin in Patients With Type 2 Diabetes: A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Parallel ARM Study (Award-11). J Endocr Soc., Volume 4, Issue Supplement, 2020.

Il Caso di G.R.

Dott. Saverio Fatone – Specialista in Endocrinologia e Malattie del Metabolismo; RUVO DI PUGLIA

G.R., uomo 74 anni, ex-commerciante, con diabete mellito diagnosticato nel 2005.
Ha un'anamnesi familiare per diabete, malattia cardiovascolare e ipertensione.
È un ex-fumatore, ha un'alimentazione varia e regolare, ma non segue nessuna raccomandazione riguardante la dieta e non svolge attività fisica.
Viene preso in carico presso il nostro centro a Dicembre 2019 e presenta le seguenti comorbilità:

- Ipertensione arteriosa dal 1998
- Dislipidemia non controllata farmacologicamente
- Insufficienza renale cronica lieve dal 2017

Nel 2011, il paziente ha avuto un infarto miocardico trattato con angioplastica coronarica e posizionamento di stent. Successivi controlli hanno evidenziato la presenza di stenosi dell'arteria discendente anteriore e della coronaria destra (pre-stent). Sottoposto nuovamente ad angioplastica coronarica con duplice posizionamento di stent.

Esame obiettivo e parametri ematochimici:

- Peso 115 kg
- Altezza 144 cm
- BMI 39,9 kg/m2
- HbA1c 8,3%
- Glicemia a digiuno 163 mg/dl
- Glicemia post-prandiale 201 mg/dl
- Colesterolo totale: 263 mg/dl
- Colesterolo HDL: 29 mg/dl
- Colesterolo LDL: 196 mg/dl
- Trigliceridi: 191 mg/dl
- Creatininemia: 1,3 mg/dl
- Clearance della creatinina: 56 ml/min (24h)

Il paziente è in terapia per il diabete con Metformina-Glimepiride a colazione; Metformina-Repaglinide a pranzo e a cena. Per le patologie concomitanti assume Metoprololo, Dutasteride, Atorvastatina, Acetilsalicilato di lisina, Ramipril e Amiloride.
I parametri ematochimici mostrano che le terapie in atto non sono adeguate e che l'aderenza alla terapia è scarsa ed è evidente la necessità di un cambio di terapia visto anche le comorbilità. Pertanto, la terapia anti diabetica in corso viene interrotta passando ad un GLP1-RA in associazione a Metformina (2gr/die a lento rilascio). Tra gli GLP1-RA viene scelta Dulaglutide (1,5 mg/settimana) con l'intento di agire sul peso e avere un impatto favorevole sul rischio cardiovascolare. La scelta di Dulaglutide inoltre semplifica lo schema terapeutico del paziente, in modo da migliorare l'aderenza alla terapia e il conseguente compenso glicemico.

Controllo a 3 mesi:
A 3 mesi dall'avvio del nuovo trattamento ipoglicemizzante, il paziente mostra un netto miglioramento di vari parametri con il peso corporeo (complice anche un regime alimentare controllato) che è diminuito drasticamente (98kg, -17 kg rispetto al basale) e l'HbA1c è pari a 7,2%. L'aderenza alla terapia è notevolmente migliorata complice anche gli ottimi risultati ottenuti dal punto di vista del peso. Il paziente si sente più energico, non lamenta più sensazione di affaticamento durante lo svolgimento delle normali attività giornaliere. La terapia viene confermata e si richiede un'intensificazione dell'attività motoria.

Dopo 6 mesi:
Una nuova valutazione del metabolismo glucidico e della funzionalità renale indica che il paziente ha raggiunto un controllo glicemico ottimale (HbA1c 5,9%). Continua il calo ponderale con un peso corporeo sceso a 92kg; inoltre, il quadro cardiologico si è stabilizzato e il paziente aderisce alle raccomandazioni sullo stile di vita e pratica regolarmente attività fisica (camminata). Per queste ragioni si decide di proseguire la terapia anti diabetica.

Controllo a 1 anno:
Una visita di controllo a gennaio 2021 conferma l'ottimo andamento dei parametri glicometabolici:

- Peso: 86kg
- BMI: 29,8 kg/m2
- HbA1c: 6,1%
- Glicemia a digiuno: 105 mg/dl
- Glicemia post-prandiale: 96 mg/dl
- Creatininemia: 1,08 mg/dl
- Clearance creatinina: 80 ml/min (24)
- Colesterolo totale: 116 mg/dl
- Colesterolo HDL: 34 mg/dl
- Colesterolo LDL: 54 mg/dl
- Trigliceridi: 141 mg/dl

Conclusioni:
La relazione tra diabete di tipo 2 e malattie cardiovascolari è una realtà ben documentata in letteratura. Le malattie cardiovascolari sono la causa principale di mortalità e morbilità nei pazienti diabetici e i dati italiani indicano che i soggetti diabetici hanno più del 30% di probabilità di morire per problematiche cardiovascolari rispetto alla popolazione non diabetica. Nonostante la solidità delle evidenze scientifiche, nella pratica clinica continua a prevalere una certa riluttanza ad adottare farmaci ipoglicemizzanti con un profilo cardiovascolare favorevole. Il paziente qui descritto è il classico esempio di paziente diabetico ad elevato rischio cardiovascolare, che a causa del prolungato stato di scompenso glicometabolico è incorso in un evento cardiovascolare. È quindi un paziente che richiede molta attenzione e una terapia individualizzata che tenga conto della condizione vascolare. In quest'ottica, il paziente ha interrotto il trattamento con sulfonilurea ed è passato a un analogo del GLP1. Il trattamento con quest'ultimo, si è associato a un controllo glicemico ineccepibile e a un drastico calo

ponderale, inoltre questo compenso si è mantenuto nel tempo e ha sicuramente migliorato gli esiti cardiovascolari del soggetto. Da non sottovalutare anche l'aspetto dell'aderenza alla terapia, notevolmente migliorata anche grazie alla semplificazione dello schema terapeutico, eliminando di fatto 4 cpr giornaliere a fronte di un'unica somministrazione sottocutanea settimanale. Ci si augura che in futuro non lontano si possano cambiare i criteri di rimborsabilità della terapia farmacologica del diabete di tipo 2 e che Dulaglutide possa essere associato a molecole come gli SGLT2i, di cui il paziente potrebbe di sicuro beneficiare.

Il caso di P.R.

Dott. Nicola Benedetto Festa – Specialista in Endocrinologia e Malattie del Ricambio; ASL FOGGIA

P.R. uomo di 66 aa. Libero professionista, giunge in ambulatorio per D.M. Scompensato.

È diabetico da 10 anni (diagnosi 2011)
Madre di 89 anni, diabetica,ipertesa e dislipidemica.Infarto miocardico nel 2001
Padre di 91 anni, broncopneumopatico, iperteso e diabetico. Esiti ictus ischemico.
Sorella di 58 aa. obesa.

Fumatore di 15 sigarette al dì (fino a un anno fa 40 sigarette giornaliere)
Attività fisica quasi nulla
Non ligio ai consigli dietetici
Dal 2015 è iperteso e ipercolesterolemico

Peso: 102 Kg; Altezza: 172 cm; BMI: 34; Circ.vita: 107 cm;
P.A. in clinostatismo 135/85
F.C. In clinostatismo :76 bm'/r
HbA1c: 8,7%
Glic. a digiuno: 190 mg/dl
Funzionalità renale ed epatica nella norma
Col.Tot: 178 mg/dl; Col. HDL: 50 mg/dl; Col,LDL : 97 mg/dl ;Trigl.: 153 mg/dl
Fondo oculare: no segni evidenti di retinopatia diabetica (eseguito nel 2018)
Profili glicemici con valori post-prandiali > 200 mg/dl
Ecocolordoppler TSA: ateromasia non stenosante (eseguito nel 2018)
ECG: nei limiti

In 10 anni solo 3 accessi presso strutture diabetologiche

Terapia: Metformina 850 1 cp x 3 al dì (assunte dopo i pasti principali)
Perindopril 5 mg 1 cp al dì
Cardioasa 100 mg 1 cp dopo il pranzo
Atorvastatina 20 mg 1 cp al dì (assunta la sera, prima di coricarsi)

Visto lo scarso compenso glicemico, la sedentarietà, le comorbidità e l'elevato valore dell'emoglobina glicata si consiglia di attenersi alla dieta che gli verrà consegnata, astenersi in maniera definitiva dal fumo, incrementare l'attività fisica con esercizi costanti e graduali o strutturati in ambiente idoneo sotto la supervisione di personale specializzato e recarsi presso le strutture diabetologiche con più assiduità per contrastare soprattutto le gravi complicanze che la malattia diabetica può addurre.

Per l'esposizione duratura a valori glicemici elevati sia a digiuno che dopo i pasti e per la persistenza di una franca obesità si rende necessario aggiungere all'attuale terapia la somministrazione s.c. di Dulaglutide 0,75 una volta la settimana.

DOPO 4 MESI (MARZO 2021)
HbA1c: 7,1%
P.A.: 120/70
Peso: 93 Kg
BMI: 31
Circ,Vita: 99 cm
Col.Tot: 150 mg/dl; Col,Hdl: 52 mg/dl; Col,Ldl; 70 mg/dl; Trigl: 140 mg/dl

Riferita buona tolleranza al farmaco eccetto leggera nausea dopo la prima somministrazione.

CONCLUSIONI
La Dulaglutide è un analogo di sintesi del GLP-1 umano che si lega direttamente ai recettori per il GLP-1 con funzione di agonista. Dulaglutide sopprime la secrezione di glucagone e rallenta la motilità gastrica.
Non è associato a rischio di ipoglicemie e induce calo ponderale.
La somministrazione settimanale di dulaglutide rende il paziente più aderente alla terapia, riducendo il valore dell'emoglobina glicosilata, il calo ponderale con il conseguente miglioramento del quadro lipidico ed una riduzione della P.A, più semplicemente assistiamo alla riduzione del rischio CV.

Il caso di G.A.

Dott. Nicola Benedetto Festa – Specialista in Endocrinologia e Malattie del Ricambio; ASL FOGGIA

G.A. – 56 anni – Imprenditore

Anamnesi familiare
Familiarità per malattie CV (madre)
Familiarità per DM : no

Anamnesi fisiologica
Fumo : 10 sigarette al dì
Attività fisica : sporadica
Peso: aumento ponderale di 8 Kg negli ultimi 6 mesi

Anamnesi patologica remota
Ipertensione arteriosa in trattamento farmacologico
Iperlipidemia mista
Epatosteatosi

Anamnesi patologica prossima
Insorgenza DM : 2016
HbA1c : 8,4%
Glicemie a digiuno e post-prandiali superiori a 180 mg/dl
Sporadici episodi ipoglicemici
Non accede a un CAD da due anni

Terapia attuale
Glimepiride 2 mg 1 cp x 3 al dì
Metformina 500 mg 1 cp dopo il pranzo
Atorvastatina 20 mg 1 cp al dì
Zofenopril + Idroclorotiazide 30+12,5 1 cp al dì
Cardioasa 100 1 cp dopo il pranzo
Fenofibrato 145 1 cp al dì

OTTOBRE 2020
Esame obiettivo
Peso : 92 Kg ; Altezza: 177 cm;BMI: 29,3;Circonferenza vita: 98 cm
P.A.:135/75
F.C.:72 bm'/r

Esami ematochimici
HbA1c : 8,4%
Glicemia a digiuno : 204 mg/dl
Creatininemia : 1,38
GFR : 56,7 (MDRD)
Col.Tot.: 185 mg/dl
Col.Hdl.:40 mg/dl
Col.Ldl.:116 mg/dl
Trigliceridi: 145 mg/dl
Microalbuminuria : 40

Esami Strumentali
ECG : nei limiti
FOO: nella norma
Ecocolordoppler TSA : s.m.i. : 0,9 mm

TERAPIA CONSIGLIATA
Dieta a basso indice glicemico da 1500 cal/die con riduzione sale e aumento introito di acqua
Aumento motricità quotidiana (30' di camminata giornaliera a passo sostenuto da svolgere in modo progressivo)
Abolizione totale e perenne del fumo di sigaretta
Si elimina Glimepiride
Si consiglia Dulaglutide 0,75 1 somministrazione/ settimanale s.c.
Metformina slow-acting 750 mg 1 cp dopo cena
Invariata la restante terapia

FEBBRAIO 2021
Peso : 88 Kg; BMI: 28,1
P.A.: 130/70
F.C.: 70 bm'/r
HbA1c: 7,5%
Col.Tot.: 168 mg/dl
Col.Hdl.: 44 mg/dl
Col.Ldl.: 99 mg/dl
Trigliceridi: 125 mg/dl
Microalbuminuria: 6
Automonitoraggio glicemico domiciliare (SMBG) soddisfacente con valori a digiuno < 140 mg/dl e post-prandiali < 170 mg/dl

CONCLUSIONI
Miglior controllo glicemico
Migliore aderenza alla terapia
Riduzione eventi avversi
Aumento protezione cardiorenale
Miglioramento qualità della vita
Controlli periodici presso CAD per raggiungimento target più stringenti
Effetti positivi su gli outcomes CV e renali

Il caso di P.L.

Dott. Luigi Franco - Specialista in Diabetologia; ASL FOGGIA

P.L., donna 61 anni, impiegata di banca, affetta da diabete mellito tipo 2 da circa 3 anni.
Riferisce sovrappeso e scarsa attività fisica fin dalla giovane età. Fumatrice da oltre 20 anni (20 sigarette/die), in menopausa da circa 6 anni, riferisce che per la sua professione è costretta ad una vita sedentaria e ad un'alimentazione sregolata.

Anamnesi familiare:
- Padre deceduto, diabetico e iperteso, infarto del miocardio all'età di 66 anni.
- Madre ipertesa e obesa, con evento ischemico non fatale a 76 anni.
- Fratelli anch'essi obesi e ipertesi.

Anamnesi patologica:
- Lamenta astenia e dispnea da sforzo da qualche mese.
- Scarso controllo glicemico con HbA1c: 8,6%, in trattamento con Metformina 500mg x 2/die.
- Scarso controllo pressorio PA 150/90 mmHg con la terapia in corso (Ramipril 10 mg/die).

Esame obiettivo:
- Altezza 165 cm
- Peso 83,5 kg
- BMI 30,7 kg/m2
- Obesità viscerale
- CV 117
- PA 150/90

Esami ematochimici:
- Glicemia a digiuno: 208 mg/dl
- Colesterolo totale: 221 mg/dl
- Colesterolo HDL: 43 mg/dl
- Colesterolo LDL: 130 mg/dl
- Trigliceridi: 230 mg/dl
- Azotemia: 38
- Creatininemia: 0,9
- GOT: 15
- GPT: 18
- GammaGT: 18

Prescrizioni e consigli:
- Assoluta astensione dal fumo
- Osservanza di un'attenta dieta ipocalorica
- Attività fisica costante
- Monitoraggio glicemico domiciliare pre- e post-prandiale
- Screening delle complicanze
- Metformina 850mg x 2/die
- Statina (simvastatina 20mg/die)
- Associazionesartano+diuretico(olmesartan+idroclorotiazide)

Controllo a 3 mesi:
Esegue esami di controllo (HbA1c 7,8%, glicemia a digiuno 145 mg/dl, colesterolo-LDL 98) e ottiene un modesto calo ponderale (82,5 kg, -1kg). L'automonitoraggio della glicemia presenta una prevalenza di glicemie post-prandiali. Esegue uno screening delle complicanze, con esito negativo. L'attività fisica è ancora scarsa, continua a fumare 10 sigarette/die e la PA è 125/80.

Non avendo raggiunto il target glicemico si raccomandano con ancora più forza le modifiche dello stile di vita (dieta ipocalorica, attività fisica, abolizione del fumo), si conferma il monitoraggio glicemico e si intensifica la terapia del diabete inserendo Metformina a rilascio prolungato 1000mg x 2/die a cena, Dulaglutide 1,5mg una penna a settimana. Si confermano le terapie per dislipidemia e ipertensione.

Dopo 8 mesi:
Esegue esami di controllo (HbA1c 6,1%, glicemia a digiuno 109 mg/dl, colesterolo-LDL 98), ottiene un significativo calo di peso (76kg, -6,5kg), con una PA di 125/80. La paziente si sente bene, ha ridotto ulteriormente il fumo di sigarette e ha eseguito regolarmente l'autocontrollo glicemico che mostra un adeguato controllo delle glicemie sia a digiuno, sia postprandiali.

Conclusioni:
La terapia con Dulaglutide ha permesso di ottenere un notevole miglioramento del quadro glico-metabolico e soprattutto una protezione cardiovascolare, necessaria vista la familiarità e i molteplici fattori di rischio. La semplicità del device e i risultati ottenuti in termini di calo ponderale, hanno contribuito all'aderenza terapeutica e al miglioramento della qualità di vita della paziente.

Un caso clinico dalla pratica ambulatoriale e clinica ospedaliera

Dott. Salvatore Gialdino - Specialista in Endocrinologia; ASP COSENZA - CASTROVILLARI

Negli ultimi anni abbiamo assistito ad una vera e propria rivoluzione della terapia del diabete mellito tipo 2 in quanto nuove molecole si sono affacciate nello scenario della complessa patologia. Se pensiamo che gli unici farmaci erano rappresentati dalla metformina e dalle sulfaniluree con i loro effetti collaterali e anche dannosi mi riferisco alle vecchie sulfaniluree ci rendiamo conto delle nuove efficaci armi che abbiamo a disposizione e che cambiano la vita e la prospettiva ai nostri pazienti. Tra queste un farmaco efficace e tollerato è la dulaglutide a rilascio controllato in unica somministrazione sottocutanea settimanale. La dulaglutide riduce il rischio di eventi cardiovascolari nei pazienti con e senza malattia aterosclerotica accertata riducendo del 12%i cosiddetti eventi MACE.U n recente studio chiamato Rewiind che ha arruolato circa diecimila pazienti con un follow up di circa 5 anni ha dimostrato una significativa riduzione del peso corporeo, della emoglobina glicata, una protezione della funzione renale e una diminuzione degli eventi cardiovascolari.

Il caso clinico che riporto dalla pratica ambulatoriale e clinica ospedaliera riguarda un signore diabetico di anni 55 diabetico da circa 5 anni, obeso, peso corporeo 120 Kg con altezza di 1,70 cm in trattamento con glicazide a lento rilascio e insulina glargine serale, in fase di scompenso metabolico con glicemia a digiuno 180 mg dl e emoglobina glicata di 9%.

Nella norma gli altri esami ematochimici relativi alla funzione epatica e renale, elevati valori di trigliceridemia e di colesterolo. Il paziente buon mangiatore non svolge attività fisica, lavora come impiegato ed è sedentario. Effettua regolarmente controlli strumentali quali il controllo del fondo oculare, l'elettrocardiogramma, l'ecografia delle carotidi e il doppler degli arti inferiori. L'ECD TSA ha rilevato la presenza di aterosclerosi con una riduzione del lume pari al 30% bilateralmente, anomalie aspecifiche della ripolarizzazione all'ecg. All'esame obiettivo si riscontra obesità di grado 2, pressione arteriosa 150/90, addome con smagliature biancastre, azione cardiaca regolare, nulla al torace, fegato debordante l'arco costale, polsi pedidi e tibiali regolari. L'ecografia addominale fa rilevare oltre all'evidente aumentato spessore dell'adipe un fegato ingrandito e steatosico. Si parla con il paziente delle nuove terapie e si concorda con lui la terapia iniettiva con dulaglutide one week. Il paziente inizia la nuova avventura praticando dulaglutide 1,5 1 una volta a settimana con il dispositivo molto semplice e gradito alla maggior parte dei pazienti e metformina 850 mg ai pasti principali, la statina (atorvastatina 20 mg die) e considerato l'alto rischio cv viene prescritto anche l'acido acetilsalicilico 100 mg die. Il paziente viene monitorato tramite telefono sull'andamento glicemico che procede in modo ottimale e sui disturbi gastro-intestinali che vengono riferiti nelle prime due settimane di terapia ma che poi regrediscono completamente. Il signore torna a visita dopo sei mesi esibendo i risultati degli esami consigliati.
La glicata è ora 7% con una perdita di 2 punti percentuali che significa drastica riduzione di rischio di eventi cv, colesterolo 150 mg/dl LDL 70 mg dl, trigliceridi 100 mg dl, nella norma gli esami di funzionalità epatica e renale, l'ecd TSA mostra una riduzione della percentuale di stenosi di circa il 5% rispetto alla precedente.

Il peso corporeo è ora 110 kg per cui si è avuta una perdita di 10kg e non sono state riportate ipoglicemie che invece il paziente aveva riferito durante il primo incontro. Il caso clinico descritto riporta quanto previsto dalla scheda tecnica del prodotto che determinando un ottimo controllo metabolico e quindi una riduzione del rischio complicanze sia micro che macro vascolari causa una riduzione ponderale con miglioramento della qualità di vita, preservazione del patrimonio beta cellulare e pressoché assente rischio ipoglicemico, oltre alla possibilità e io dico dovere del diabetologo di eliminare le sulfaniluree che possono dare grave ipoglicemie oltre a determinare incremento del peso corporeo.

Not treat to target, but treat to benefit

Dott. Rocco Laddaga - Specialista in Medicina Interna;ASL BARI – GRAVINA IN PUGLIA

paziente: maschio, età: 66 anni lavoro: autista di camion, BMI: 43 (obesità grave) glicemia a digiuno (la mattina): 156 mg/dl emoglobina, glicata: 6,9%, c-peptide: 2,1 peso: 122 kg circonferenza vita: 131 cm, pregressa cardiopatia ischemica iperteso: 160/100mmhg terapia antidiabetica in atto: insulina glargine 24 ui la sera pioglitazone/metformina 15/850 cpr 1x2/die. Il paziente vorrebbe dimagrire, perché la sua grave obesità, gli provoca limitazione nel normale svolgimento delle attività quotidiane, nuocendo al suo stato psichico, portandolo ad uno stato depressivo, oltre a noti rischi cardiovascolari che l'obesità grave produce. Considerando che il paziente era già a target con i valori di glicata e con buona riserva pancreatica (c-peptide≥2.1) …… **e allora quale terapia impostare?**

1) lasciare la terapia allo status quo e intervenire con maggior vigore sulla dieta e sullo stile di vita (visto che la glicata era a target)
2) sostituire la terapia con un analogo del glp-1 ar (dulaglutide settimanale) + metfomina
3) sostituire la terapia con ideglira (insulina basale + glp-1) e metformina
4) sostituire la terapia con degludec (basale con meno effetti negativi sul peso) + associazione con isglt-2 + metformina
lavorare sullo stile di vita del paziente , era quasi impossibile, vista la professione del paziente, ma risultava difficile dare glicosurici(i-sglt2) per i lunghi viaggi che era costretto a fare per lavoro come anche furono escluse insuline basali e/o combinate; come primo approccio fu tolta glargine (come sappiamo responsabile dell'aumento di peso) sostituendola con dulaglutide settimanale 0,75mg, e fu tolto anche il pioglitazone controindicato in paziente con grave obesità per i noti effetti di ritenzione idrica e aumento di peso e fu data metformina 850mg cpr 1 cpr x 3 volte/die; intenso e drammatico fu anche far comprendere il ruolo fondamentale della terapia dietetica(assunzione di fibre e ridotta importo di carboidrati et altro). Il paziente perse circa 10 kg di peso dopo un mese, e presentava una glicata di 7,7%.

Per ottenere un ulteriore dimagrimento del paziente, si passò a dulaglutide 1,5mg una somministrazione settimanale e metformina massimizzata a 1gr cpr x3/die
il paziente mostrava una funzionalità renale ottimale, con creatinina 0,87 mg/dl e gfr: 99 ml/min
dopo 16 settimane, il paziente aveva raggiunto un peso di 92 kg (-20 kg)
emoglobina glicata: 6,7%
glicemia a digiuno: 121 mg/dl
il paziente aveva riacquistato un umore ottimale

Conclusioni: pertanto l'opzione terapeutica che ha dato più benefici al paziente (grazie anche alla buona riserva pancreatica che il pz. aveva) è stata l'associazione di dulaglutide 1,5mg settimanale con il massimo comfort per il pz (mentre prima iniettava ogni giorno la insulina basale) e terapia massimizzata di metformina; tutto ciò ha garantito e garantisce oltre alla perdita di peso, una prevenzione di eventuali rischi cardiovascolari.

Dulaglutide e diabesità

Dott. Roberto Morea - Specialista in Diabetologia e Malattie del Ricambio, Cardiologia; MATERA

Anamnesi
Bancario di anni 50. È giunto alla prima osservazione nel gennaio 2019. Diabetico da 4 anni. Fumatore di circa 30 sigarette al giorno. Sedentario e buon mangiatore. Un genitore deceduto per cardiopatia ischemica, una sorella diabetica. Riferiva comparsa di astenia da alcuni mesi, dispnea da sforzo, lievi edemi malleolari, sonnolenza, episodi di apnea notturna.

Esame obiettivo
Peso 119 Kg; altezza 181 cm; BMI 36.3 Kg/m2; circonferenza vita 126 cm; PA 150/100 mmHg; FC 108 bpm; all'auscultazione del torace murmure vescicolare attenuato e crepitii basali.
Esami di Laboratorio
HbA1c 9,3%; colesterolo totale 216 mg/dl; HDL 40 mg/dl; LDL calc 134; trigliceridi 207 mg/dl; eGFR 143,2 ml/min/1.73 m^2; GOT 51 UI/L; GPT 49 UI/L; GGT 39 UI/L; microabuminuria 20 mg/24 h.

Esami strumentali
Rx torace: "Segni di congestione del piccolo circolo polmonare con ili ingranditi; ombra cardiaca lievemente ingrandita". TAC torace: "Discreta lipomatosi mediastinica estesa ai seni costofrenici bilateralmente". ECG: "Tachicardia sinusale (112 bpm), ipertrofia ventricolare sinistra". Ecocardiogramma: "Ispessimento concentrico ventricolare sinistro". Ecografia epatica: "Epatomegalia steatosica". Fundus oculi: "Assenza di retinopatia diabetica".

Diagnosi
Gli esami elencati erano significativi per "sindrome metabolica con diabete mellito di tipo 2, cardiopatia ipertensiva, dislipidemia, steatosi epatica, rilievo di grasso ectopico pericardico, obesità prevalentemente viscerale".

Terapia
Al nostro paziente sono stati prescritti metformina 1000 mg x 2/die; dulaglutide 1,5 mg/settimana; irbesartan 300 mg/die; furosemide 25 mg/die; bisoprololo 2.5 mg/die, atorvastatina 20 mg/die.È stata inoltre consigliata una dieta da 1800 Kcal insieme ad un programma di attività fisica con l'obiettivo di un cambiamento dello stile di vita.

Rivalutazione dopo 6 mesi
Il profilo clinico e metabolico era migliorato: peso 110 Kg; BMI 33.5 Kg/m2; circonferenza vita 118 cm; PA 125/85 mmHg; frequenza cardiaca 88 bpm; HbA1c 7.2%; colesterolo totale 152 mg/dl; HDL 41 mg/dl; LDL calc 77.8 mg/dl; TG 166 mg/dl; GOT 17 UI/L; GPT 20 UI/L; GGT 14 UI/L. È stata confermata in toto la terapia ipoglicemizzante e cardiologica.
Rivalutazione dopo ulteriori 6 mesi
Era evidente un ulteriore netto miglioramento clinico e metabolico: peso 103 Kg; BMI 31.4 Kg/m2; circonferenza vita 112 cm; PA 120/80 mmHg; frequenza cardiaca 86 bpm; HbA1c 6.6%; creatinina: 0,9 mg/dl; eGFR 90 ml/min/1.73 m^2; colesterolo totale 144 mg/dl; HDL 43 mg/dl; LDL calc 69.6 mg/dl; TG 157 mg/dl. Per la scomparsa degli edemi malleolari si sospendeva la terapia diuretica. Il paziente era entusiasta del peso raggiunto e dell'ottimo controllo del diabete. Riferiva di sentirsi molto meglio e gratificato dall'impegno profuso, tuttavia ammetteva che senza gli effetti sull'appetito di dulaglutide non avrebbe mai dominato la fame e le abbuffate compulsive. La perdita di peso era a suo dire difficile da raggiungere e sostenere solo con l'impegno di uno stile di vita adeguato.

Quando l'insulina è la scelta sbagliata, il GLP1 RA è la scelta giusta

Dott. Giulio My - Specialista in Endocrinologia e Malattie del Metabolismo; ASL LECCE – TRICASE

Anamnesi

Maria Teresa, 81 aa, pensionata, vedova, vive da sola.
Giunge in prima visita presso il nostro centro, proveniente da due diversi centri diabetologici, ai quali si era affidata senza costanza e saltuariamente nel corso degli anni.
Diagnosi di DM2 15 aa fa, all'età di 66 aa; dalla diagnosi posta in terapia insulinica che ha praticato, con dosaggi diversi, fino al giorno della visita. Riferisce da sempre difficoltà nel raggiungimento di adeguato controllo glicometabolico con valori di HbA1c mai risultati inferiori al 8 %. Mai praticata terapia con Metformina.
Comorbidità: IRC II stadio K-doqi. Ipercolesterolemia. Ipertensione arteriosa.

Terapia in atto alla prima visita

Insulina Glargine 18 UI la sera, Insulina Aspart 4 UI a colazione e 5 UI a pranzo, Repaglinide 2 mg 1 cp a cena, Irbesartan 150 mg 1 cp, Omeprazolo 20 mg 1 cp a digiuno, Acidoacetilsalicidico 100 mg 1 cp, Atorvastatina 20 mg 1 cp

Esame obiettivo

PC: 69 Kg H: 155 cm BMI:29 PA: 140/80 mmHg
2 toni cardiaci validi e ritmici; MV fisiologico. Piedi con callosità plantari bilaterali. Monofilamento non percepito bilateralmente. ROT achillei ipoelicitabili.

Esami di laboratorio

HbA1c 8.3 %, glicemia 136 mg/dl, col tot 220 mg/dl, col LDL 125 mg/dl, col HDL 51 mg/dl, trigliceridi 220 mg/dl, creatinina 1,03 mg/dl (eGFR 64 ml/min)
Si richiede c-peptide, che la pz recherà in seguito in visione: 3 ng/ml
Riferisce profili glicemici (non recati in visione) medi di 200 mg/dl; a target le glicemie a digiuno.

Modifiche terapeutiche

Si sospende insulina rapida e repaglinide
Si suggerisce dieta a basso indice glicemico ed ipolipidica
Si addestra la pz a titolare correttamente l'insulina basale sulla base delle glicemie a digiuno
Si introduce Dulaglutide 0.75 mcg 1 fl sc a settimana per un mese, per poi passare al dosaggio di 1.5 mcg
Si introduce Metformina 1000 mg, previa titolazione

Controllo a 6 mesi

HbA1c 7.2 %, glicemia 118 mg/dl, col tot 200 mg/dl, col LDL 87 mg/dl, col HDL 53 mg/dl, trigliceridi 180 mg/dl, creatinina 1,03 mg/dl (eGFR 64 ml/min)
PC: 63 Kg H: 155 cm BMI:26 PA: 130/80 mmHg
Seguendo le corrette istruzioni di titolazione, la paziente è anche riuscita a ridurre il dosaggio dell'insulina Glargine da 18 a 14 UI la sera

Considerazioni

Da un'attenta anamnesi e dal dosaggio del peptide-c si evinceva che la paziente era stata avviata a terapia insulinica in schema basal bolus al momento della diagnosi verosimilmente per un esordio con importante scompenso glicometabolico. In seguito, da una parte la non costanza della paziente a farsi seguire nell'evoluzione della sua malattia, e forse dall'altra un atteggiamento di inerzia terapeutica hanno fatto sì che la paziente continuasse una terapia insulinica non necessaria e peraltro sbilanciata nei dosaggi, senza che mai fosse stata prescritta una terapia con azione insulino-sensibilizzante. Aldilà dei noti effetti extraglicemici dei GLP-1 RA soprattutto in termini di protezione cardiovascolare (1), la pratica clinica insegna che se si riesce ad individuare quei pazienti che praticano terapia insulinica senza doverne necessitare realmente, gli analoghi del GLP-1 RA rappresentano forse la migliore opzione per tentare un'eventuale sospensione dell'insulina, rappresentando la classe di farmaci con la maggiore capacità di riduzione dell'HbA1c in termini percentuali. Dulaglutide, anche per il vantaggio fornito in termini di aderenza alla terapia grazie alla semplicità del dispositivo, nonché alla sua sicurezza, rappresenta un'ottima opzione terapeutica, specie nella popolazione anziana.

Bibliografia

1. 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

Caso clinico: limiti di glicata per un GLP-1RA?

Dott.ssa Francesca Urselli - Specialista in Endocrinologia e Malattie del Metabolismo – ASL TARANTO

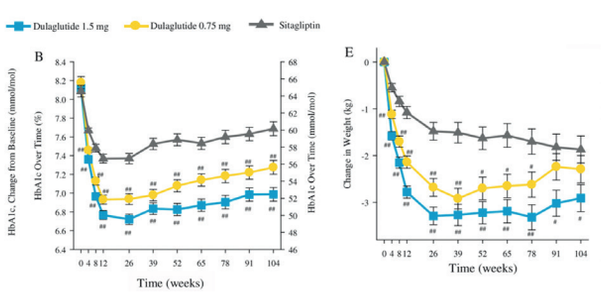
Antonietta, casalinga di anni 59 , giunge presso il nostro ambulatorio di Diabetologia per eseguire la visita di controllo periodica.
In anamnesi: Menopausa a 47 anni, 3 gravidanze a termine, 2 aborti spontanei.
Pregresso Diabete gestazionale trattato con terapia insulinica. Ipotiroidismo acquisito da Tiroidite cronica autoimmune. Diabete Mellito tipo 2 da circa 20 anni. Ipertensione arteriosa. Ipercolesterolemia. Lamenta frequenti Infezioni delle vie urinarie.

La paziente esibisce esami ematochimici che evidenziano un DM2 in inadeguato compenso glico-metabolico:
-glicemia 182 mg/dl
-HbA1c 9.1 %
-LDL-C 77 mg/dl
-trigliceridi 106 mg/dl
in corso di terapia con Sitagliptin + Metformina 50/850 mg 1 cp BID, Irbesartan 300 mg 1 cp die, Atorvastatina 20 mg 1 cp die ed levotiroxina 50 mcg 1 cp die.

Durante la visita vengono rilevati i seguenti parametri:
- PA : 180/90 mmHg
- FC: 72 bpm
- PESO : 68 kg
- BMI : 29,4 kg/m2

Antonietta presente un Diabete Mellito tipo 2 di lunga durata , ma in assenza di complicanze croniche
- ECG : RS A 66 bpm , nei limiti
- Ecocardiogramma : nei limiti
- ECD Tronchi Sovraortici : nei limiti

La paziente riferisce di avere uno stile di vita sedentario , di non attenersi alla dieta a basso indice glicemico e di avere una scarsa aderenza terapeutica. Tuttavia, insoddisfatta del suo stato di salute, si mostra molto motivata a modificare il suo stile di vita per raggiungere gli obiettivi terapeutici.



I risultati dello studio AWARD-5 hanno dimostrato che Dulaglutide 1,5 mg e Dulaglutide 0,75 mg determinano un miglior controllo glicemico e una perdita di peso a 104 settimane superiore rispetto a Sitagliptin 1 (Fig.B; Fig. E). Il profilo di sicurezza a lungo termine di Dulaglutide è coerente con altri agonisti del recettore del GLP-1 e include la possibilità di eventi gastrointestinali per lo più da lievi a moderati, che diminuiscono con il proseguimento del trattamento.

Considerato l'insoddisfacente compenso glicometabolico, oltre che la condizione di sovrappeso e la presenza di fattori di rischio cardiovascolare , si decide di sospendere Sitagliptin + Metformina e si consiglia Dulaglutide 1,5 mg somministrato 1 volta a settimana, in aggiunta a Metformina 850 mg 1 cp x 2 die .

Dopo 3 mesi la paziente torna al controllo con un compenso glico-metabolico nettamente migliorato: glicemia 159 mg/dl , HbA1c 6.8 %, trigliceridi 111 mg/dl, LDL–C 76 mg/dl . Vengono rilevati i seguenti parametri:

- PA : 155/90 mmHg
- FC: 72 bpm
- PESO : 64 kg
- BMI : 27.7 kg/m2

La paziente appare soddisfatta degli obiettivi raggiunti in breve tempo e riferisce una buona aderenza terapeutica per la semplicità del device e la somministrazione settimanale, ma lamenta nausea dall'inizio della terapia con Dulaglutide 1,5 mg. Pertanto, visti i risultati glicemici soddisfacenti, si decide di ridurre il dosaggio a 0,75 mg.

Conclusioni

Il passaggio a Dulaglutide nella nostra paziente ha avuto un impatto favorevole sia sul peso corporeo che sul controllo glico-metabolico. Il nostro caso, inoltre, dimostra l' efficacia di Dulaglutide anche in pazienti con una lunga storia di malattia 2.

Bibliografia

1. R.S. Weinstock et al., Safety and efficacy of once-weekly dulaglutide versus sitagliptin after 2 years in metformin-treated patients with type 2 diabetes (AWARD5): a randomized, phase III study; Diabetes Obes Metab. 2015 Sep; 17(9):849-58.
2. B. Gallwitz et al, Effect of once-weekly dulaglutide on glycated haemoglobin (HbA1c) and fasting blood glucose in patient subpopulations by gender, duration of diabetes and baseline HbA1c; Diabete Obes Metab. 2018 Feb; 20(2):409-418.

Questione di aderenza

Dott.ssa Mariangela Manicone – Specialista in Endocrinologia e Malattie del Ricambio;
OSPEDALE GENERALE REGIONALE "F.MIULLI" – Acquaviva delle Fonti

Giunge in ambulatorio a gennaio 2021 una donna di 60 anni, affetta da diabete mellito tipo 2 da circa 10 anni, ipertensione arteriosa, obesità di classe III, ateromasia carotidea non stenosante, spondiloartrosi con lievi difficoltà motorie e miopia (che vedremo in che modo abbia influenzato la scelta terapeutica).

Parametri antropometrici, bioumorali esibiti e clinici rilevati al momento della visita: Kg 115, h 158 cm, BMI 46,06 kg/m2, PA 145/85 mmHg, FC 86 bpm; HbA1c 8,6%, LDL-C 112 mg/dl, cr 0,8 gr/dl, eGFR 80 ml/min/1,73m2.
Terapia in atto: Metformina 2 gr/die, Lispro 6/12/12, Glargine 30 UI ore 23:00, ASA 100 mg, Simvastatina 20 mg, Ramipril/hctz 5/12.5 mg.

Dopo i primi 6 anni circa di malattia diabetica, in aggiunta alla metformina, era stata avviata terapia insulinica a dosaggi progressivamente crescenti nel corso delle visite diabetologiche di controllo per scarso controllo glico-metabolico.
Le prime riflessioni che il caso mi ha indotto a fare sono state quelle di 1) dover certamente ottimizzare il compenso glico-metabolico, 2) garantire protezione cardiovascolare in considerazione dell'assenza di eventi pregressi, ma in presenza di elevato rischio cardiovascolare e, non meno importante, 3) proporre alla paziente una terapia nei confronti della quale mostrasse la migliore aderenza.

Come è stata modificata la terapia? Innanzitutto, rinforzo dei consigli dietetici e di stile di vita; educazione all'automonitoraggio delle glicemie capillari (la paziente esibiva sporadiche misurazioni al risveglio con valori medi glicemici di 240 mg/dl e riferiva episodi di malessere caratterizzati da sudorazione e senso di fame a circa 3 ore dal pasto e che ho attribuito a verosimili episodi ipoglicemici tuttavia non documentati). La terapia è stata modificata sospendendo l'insulina pre-prandiale, avviando Dulaglutide 0,75 mg 1 fl sc/ settimana, riducendo l'insulina bed-time glargine a 20 UI e confermando la restante terapia farmacologica.

Rivalutata a marzo 2021, la paziente ha mostrato un netto miglioramento del compenso glico-metabolico, calo ponderale significativo e riduzione del colesterolo LDL-C e della PAS.
Controllo dopo 3 mesi: Kg 108 (vs 115), h 158 cm, BMI 43,26 kg/m2, PA 138 (145)/85 mmHg, FC 86 bpm, LDL-C 110 (vs 112) mg/dl, HbA1c 7,4% (vs 8,6%).

L'aspetto emerso in modo preponderante è stato quello della acquisizione da parte della paziente di autonomia nella gestione della propria malattia. La barriera fisica costituita dalla miopia, portava la paziente a farsi "preparare" le somministrazioni di insulina dal marito (vero e proprio care giver per lei). La somministrazione settimanale dell'analogo del GLP1 ha snellito particolarmente la terapia iniettoria; il dispositivo di somministrazione in particolare della dulaglutide, che non rende necessario il montaggio dell'ago, ha reso indipendente la paziente rispetto alla gestione della malattia.

Sono molteplici i fattori che possono rendere una terapia anti-iperglicemica più o meno efficace: - fattori di ordine clinico (durata della malattia diabetica, aspettativa di vita, rischio di ipoglicemia, eccesso ponderale); nel caso specifico, la scelta terapeutica è stata orientata verso un farmaco efficace anche nel garantire calo ponderale; - caratteristiche del controllo glicemico (iperglicemia pre o post-prandiale, HbA1c di partenza, variabilità glicemica); - comorbilità; - aspetti neuropsicologici (compliance/aderenza, barriere fisiche). Nel momento in cui in questo aspetto siamo meno efficaci, aspettiamoci un peggior compenso di malattia, maggiore rischio di complicanze, inclusa l'ospedalizzazione.

Caso clinico: limiti di glicata per un GLP-1RA?

Dott.ssa Maria Rosaria d'Arpa – Specialista in Medicina interna; ASL BA

Paziente di anni 58, camionista, affetto da Diabete Mellito tipo 2 da circa 18 anni, in trattamento con Metformina 850 mg 1 cpr a colazione, a pranzo e a cena in associazione a glibenclamide 5 mg, terapia assunta irregolarmente , in relazione ai pasti altrettanti irregolari sia qualitativamente che quantitativamente

Ci troviamo nel caso di specie di fronte ad un soggetto che svolge un'attività lavorativa in cui esiste il pericolo reale di crisi ipoglicemiche. Infatti, il paziente non ha la possibilità di seguire uno schema dietetico adeguato perché si dibatte fra paure di eventi ipoglicemici, che lo porta ad assunzione irregolare a saltuaria dei farmaci, ed interventi dietetici altrettanto inappropriati con conseguente scompenso metabolico.

Non è condivisibile che un soggetto diabetico nel quale un evento ipoglicemico può costituire un dramma per se' e per gli altri assuma farmaci segretagoghi come la glibenclamide o sulfaniluree che sono noti essere ad alto rischio ipoglicemico
Comorbilità: ipertensione arteriosa, cardiopatia sclero ipertensiva III classe NYHA; obesita', ateromasia carotidea; BPCO con frequenti riacutizzazioni; spondiloartrosi diffusa con poliartrosi diffusa; diverticolosi del sigma
PA 150/90 FC 80 b/min PC 95 kg BMI: 32,5
Assetto metabolico: - HbA1c: 8,5 %; - glicemia a digiuno: 166 mg/dl; - postprandiale 290 mg/dl
Colesterolo totale 250 mg/dl; - colesterolo HDL 30 mg/dl; - colesterolo LDL 165 mg/dl; - trigliceridi 240 mg/dl
creatininemia:0,80; - GFR: 80

Non sono presenti complicanze microangiopatiche (fundus oculi negativo, microalbuminuria negativa), sì invece le macroangiopatiche ecocolordoppler TSA positivo per IMT superiore a 1,2 mm e placche calcifiche bilaterali sia pur non stenosanti e quindi non emodinamicamente significative

Terapia domiciliare
Ace inibitore e calcioantagonista (Ramipril 10 mg e Amlodipina 5 mg),
Acido acetilsalicilico 100 mg Atorvastatina 40 mg, N-AcetilCisteina cpr e Tiotropio 1 puff al di,
IPP pantoprazolo 20 mg
I parametri per l'inquadramento del paziente tipo 2 prevedono per un soggetto adulto di età compresa tra i 45 e i 79 anni un target di HbA1c uguale o inferiore a 6,5%

Ho cercato di raggiungere tale target come obiettivo da perseguire in sicurezza limitando il rischio di ipoglicemie modificando lo schema terapeutico anche in virtù dei numerosi farmaci che giornalmente il paziente assume

In alternativa alla metformina si sarebbe potuto ricorrere al pioglitazone o agli inibitori dei DPP4 ma in questo caso l'uso dell'analogo del GLP1 sembrava risultare a scelta giusta alla terapia finora seguita

Tale scelta terapeutica nasce dalla necessità di adeguare la terapia ipoglicemizzante non solo al fenotipo del paziente (obeso, iperteso, cardiopatico, scompensato metabolicamente) ma anche alle problematiche che possono insorgere in un soggetto con questo tipo di lavoro dove le sulfanilure e le glinidi possono dare ipoglicemie severe
Tra gli analoghi del GLP1 la dulaglutide permette di trattare in maniera più fisiologica i casi di scompenso metabolico in pazienti obesi, senza importanti effetti collaterali e con significativi effetti positivi su altri fattori di rischio cardiovascolare come l'ipertensione e la dislipidemia.

La scelta di Dulaglutide assicura benefici cardiovascolari in prevenzione primaria e aderenza per la semplicità del dispositivo. Si è voluto iniziare con un approccio più graduale alla terapia, scegliendo il dosaggio di 0,75 mg, per minimizzare l'insorgenza di effetti collaterali. Al controllo il paziente riferisce solo una leggera epigastralgia durante le prime somministrazioni, scomparsa successivamente.

Lo schema terapeutico è stato pertanto così modificato:
Intensificazione delle norme igieniche
Intensificazione dell'automonitoraggio glicemico in relazione all'assunzione dei pasti e dell'attività lavorativa
Metformina a lento rilascio 1000 mg 1 cpr a cena
Dulaglutide 75 mg 1 fiala a settimana sc
A distanza di 60 giorni il paziente ha presentato solo inizialmente epigastralgia e l'assetto metabolico è migliorato con
HbA1c: 7. Glicemia a digiuno 128 mg/dl postprandiale 125 mg/dl colesterolo totale 190 mg/dl HDL 32 LDL 130 trigliceridi 160 mg/dl
La pressione arteriosa di 135/80 PC 85 Kg il BMI sceso a 30,5

Visti i notevoli risultati raggiunti e la scomparsa degli effetti collaterali, il paziente accetta il passaggio al dosaggio successivo di 1,5mg, con l'intento di migliorare ulteriormente l'assetto cardio-metabolico.

Realizzato con il contributo non condizionante di



www.valutareinsanita.it