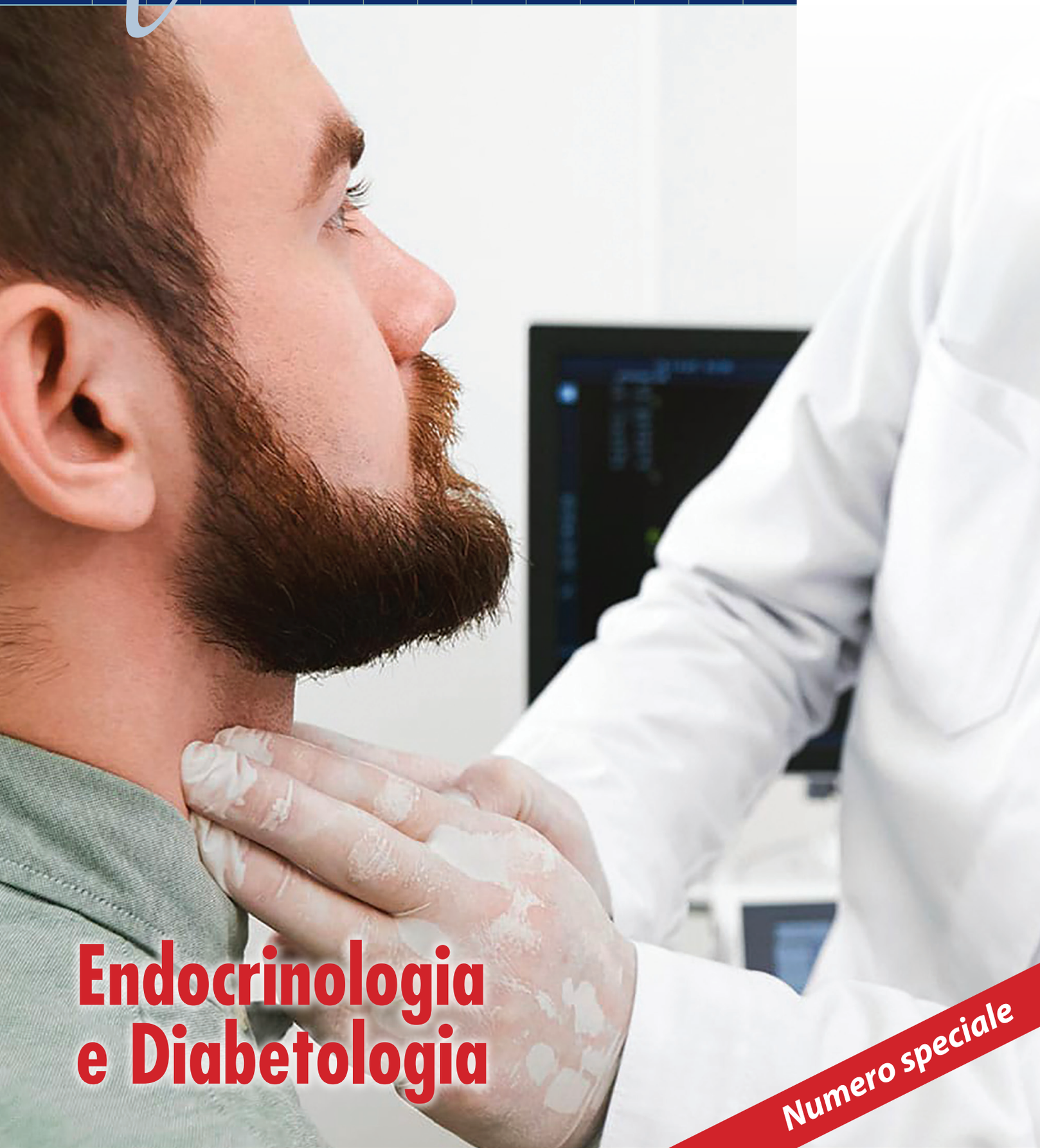
Valutare in Sanità
Una voce al servizio della Salute

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

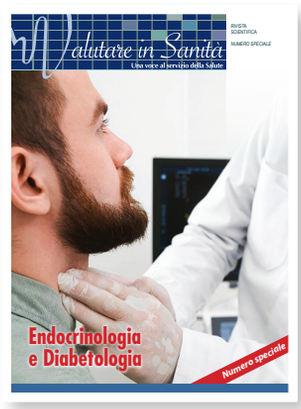
Editore
Meeting Planner s.r.l.
Via Divisione Paracadutisti Folgore, 5 - 70125 Bari

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 luglio 2022

Sommario



04 **Caso clinico**

Dott. Michele Campanile – Specialista in Endocrinologia - ASL BR DSS2

05 **Deprescrizione dell'insulina rapida mediante introduzione di agonista recettoriale del GLP-1 settimanale**

Dott. Marco Castellana – Medico Specialista Ambulatoriale in Endocrinologia - ASL BA, DSS 12, Poliambulatorio di Monopoli e ASL Taranto, DSS 6, Poliambulatorio di San Marzano

06 **Un classico paziente per Dulaglutide**

Dott. Silvestre Cervone – Dir. Medico Responsabile - ex SO di San Marco in Lamis - ASL Foggia

07 **Caso clinico: Efficacia della terapia con GLP-1RA**

Dott.Dambrosio – Specialista in Endocrinologia e Malattie del Metabolismo - ASL BARI - ASL TARANTO

09 **Caso clinico**

Dott.ssa Giuseppina Floriddia – Specialista in Endocrinologia e Malattie Metaboliche – ASL TARANTO

10 **Diabete e Miocardiopatia**

Dr. Roberto Morea – Specialista in Diabetologia e Malattie Metaboliche - Cardiologia - Ospedale "Madonna delle Grazie"- Matera

11 **Terapia non insulinica e prevenzione cardiorenale nel paziente diabetico**

Dott.ssa Maria Angela Sculli - UOC Diabetologia ed Endocrinologia del GOM "Bianchi-Melacrino-Morelli" di Reggio Calabria

12 **Associazione terapeutica di GLP1-RA + SGLT2-i: Rapida efficacia e benefici oltre il miglioramento della HbA1c e del Peso**

Dott. Simone Alfredo – Specialista Ambulatoriale di Diabetologia - D.S.S. n. 2 - ASL BR

Caso Clinico

Dott. Michele Campanile – Specialista in Endocrinologia - ASL BR DSS2

Giulio 60 anni;
Sposato, 1 figlio; Sovrappeso/obeso da sempre BMI 30 kg/m2;
Nicturia; Astenia; glicemia misurata saltuariamente di 300 mg/dl;
HbA1c =11%

La prima volta in un centro diabetologico …

- Al momento della diagnosi, circa 2 anni prima, il paziente si rivolge al suo medico curante che prescrive Metformina 850 mg x 2 e contestualmente prescrive visita diabetologica;
- Alla prima visita diabetologica (effettuata presso altro centro), viene aggiunta alla terapia in corso insulina Glargine 16 UI/die;
- Si consiglia rivalutazione diabetologica a 6 mesi;
- Dopo 6 mesi torna a visita di controllo nel mio ambulatorio lamentando ulteriore aumento di peso, ed estrema variabilità glicemica

Esami di laboratorio

Gli esami portati in visione recitano:
FGB 190 mg/dl; HbA1c 8,1%; Colesterolo Tot 228 mg/dl; Colesterolo LDL 110 mg/dl; Trigliceridi 140 mg/dl; Funzionalità renale ed epatica nella norma; Peso 90 Kg; BMI 31 kg/m2; PAS/PAD 130/70 mmHg;

Viene suggerito:

Dulaglutide 0,75 mg/sett (il primo mese), dopo il primo mese di terapia si passerà ad una dose stabile di Dulaglutide 1,5 mg/sett.

Motivazioni

La scelta di iniziare con Dulaglutide 0,75 mg/sett è motivata dalla scelta di limitare quanto più possibile gli eventi avversi nella fase iniziale della terapia. La sostituzione di Insulina Glargine con Dulaglutide è motivata dallo scopo di raggiungere un miglior controllo ponderale e favorire possibilmente un calo di peso, limitare la grande variabilità glicemica lamentata dal paziente;

La seconda volta in un centro diabetologico …

Peso 85 Kg; FGB 110 mg/dl; HbA1c 6,9%; Colesterolo Tot 180 mg/dl; Colesterolo LDL 70 mg/dl Trigliceridi 140 mg/dl Funzionalità renale ed epatica nella norma PAS/PAD 125/70 mmHg;

GLI STUDI AWARD HANNO RAGGIUNTO GLI ENDPOINT PRIMARI

Tipo di trattamento	Terapia di base	Farmaco di confronto	Denominazione dello studio	Soggetti	Risultati all'endpoint primario (variazione nella HbA_{1c}, 1,5 mg)
Monoterapia	N/A	Metformina	AWARD-3*	807[4]	Endpoint di superiorità raggiunto
Combinazione di 2 farmaci	Metformina	Sitagliptin	AWARD-5*	1098[5]	Endpoint di superiorità raggiunto
Combinazione di 2 farmaci	Metformina	Liraglutide	AWARD-6**	599[6]	Endpoint di non-inferiorità raggiunto
Combinazioni di 3 farmaci	Metformina Pioglitazone	Exenatide	AWARD-1*	976[7]	Endpoint di superiorità raggiunto
Combinazioni di 3 farmaci	Metformina Glimepiride	Insulina glargine	AWARD-2*	807[8]	Endpoint di superiorità raggiunto
Terapie insuliniche più complesse	+/- metformina Insulina lispro	Insulina glargine	AWARD-4*	884[9]	Endpoint di superiorità raggiunto

* Dulaglutide 1,5 e 0,75 mg/sett
** Dulaglutide 1,5 mg/sett
† Exenatide LY, Exenatide rilasciato

Deprescrizione dell'insulina rapida mediante introduzione di agonista recettoriale del GLP-1 settimanale

Dott. Marco Castellana – Medico Specialista Ambulatoriale in Endocrinologia - ASL BA, DSS 12, Poliambulatorio di Monopoli e ASL Taranto, DSS 6, Poliambulatorio di San Marzano

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 (DPP4i) 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 (SGLT2i) 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 Dicembre 2021 viene a visita una paziente di 75 anni, affetta da diabete mellito tipo 2 da circa 25 anni. In anamnesi, ipertensione arteriosa, dislipidemia. La paziente sta assumendo: Insulina Lispro 6 UI sc a colazione, 16 UI sc a pranzo e 16 UI sc a cena; Degludec 38 UI sc a colazione; Metformina 850 mg 1 cp a pranzo e cena; inoltre Lansoprazolo, Carvedilolo, ASA, Rosuvastatina/ezetimibe, omega 3. All'esame obiettivo, peso 82 kg, BMI 33.3 kg/m2, pressione arteriosa 140/80 mmHg, presenza di lipodistrofie nei siti di somministrazione, nei limiti l'esame del piede. Riferisce glicemia a digiuno a colazione 120-170 mg/dl, con due ipoglicemie al mese, valore minimo 54 mg/dl, avvertite. Agli esami di laboratorio, HbA1c 69 mmol/mol (8.5 %), glicemia 125 mg/dl, eGFR 97 ml/min, ACR 10 mg/g, colesterolo LDL 43 mg/dl e trigliceridi 198 mg/dl. Dal colloquio emerge un'alimentazione poco ordinata, limitata attività fisica e difficoltà nell'autogestione della terapia insulinica. Consiglio, pertanto, di sostituire Insulina Lispro con Dulaglutide 0.75 mg una penna a settimana, proseguendo la restante terapia. Informo la paziente delle possibili reazioni avverse gastrointestinali e di alcuni accorgimenti per la loro prevenzione o controllo. Raccomando inoltre dieta ipocalorica a basso indice glicemico e attività fisica regolare.

Ad Aprile 2022 la paziente torna per la visita di controllo e riferisce di essere molto soddisfatta della terapia in corso. Il profilo glicemico risulta ottimale in assenza di sintomi ipoglicemici. I parametri mostrano calo ponderale e miglioramento del compenso glicemico. In particolare, peso 77 kg, BMI 31.2 kg/m2, HbA1c 55 mmol/mol (7.2 %), glicemia 115 mg/dl, colesterolo LDL 52 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 nel 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]. Il caso clinico mostra uno scenario strategico per l'utilizzo del farmaco. La sospensione dell'insulina rapida ha permesso infatti di ridurre il rischio di ipoglicemie e migliorare la qualità di vita; l'introduzione di Dulaglutide ha determinato vantaggi in termini di efficacia anti-iperglicemica ed extraglicemica; non sono stati avviati percorsi ad alto costo di tecnologie per il diabete mellito, come FGM/CGM previsto in pazienti in terapia insulinica multi-iniettiva. Ad oggi, un paziente su cinque seguito presso Ambulatori specializzati nella cura del Diabete Mellito è ancora in terapia con insulina rapida [8].

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.

8. Associazione Medici Diabetologi. Annali AMD 2021. 2022 Edizioni Idelson Gnocchi.

Un classico paziente per Dulaglutide

Dott. Silvestre Cervone – Dir. Medico Responsabile - ex SO di San Marco in Lamis - ASL Foggia

Paziente maschio di 54 anni, diabetico di tipo 2 dall'età di 24 anni, con neuropatia diabetica e retinopatgthyia diabetica non proliferante, obeso di 1° grado, dislipidemico, con cardiopatia e retinopatia ipertensiva di 1° grado, con ateromasia carotidea stenosante a destra ed AOC arti inferiori di 2° grado, con multiple ernie discali nel tratto cervicale, dorsale e lombare (già sottoposto a trattamento chirurgico), intollerante alla metformina (diarrea da oltre 6 mesi).

Alla presa in carico il paziente era fortemente scompensato; pertanto sottoposto a terapia insulinica multiniettiva ed empaglifozin 25 mg. Dopo compenso passato a terapia con dulaglutide 0.75 mg, insulina degludec ed empaglifozin 25 mg.

Dopo 12 mesi: nessun evento CV, buon controllo glucometabolico e pressorio, ridotto il peso corporeo (dopo aumento durante la terapia insulinica) di 6 kg, ridotta la dose di insulina degludec da 14 U a 10 U/ die.

	Alla presa in carico	**Ad inizio dulaglutide**	**Dopo 12 mesi**
HBAlc	10%	6.6%	5.7%
Glicemia a digiuno	187 mg/di	138 mg/di	120 mg/di
e-peptid e	3.01 ng/ml		
Peso corporeo	109 kg	115 kg	108 kg
cv	122 cm	118 cm	116cm
PA	185/90 mm Hg	140/80 mmHg	120/80 mmHg

Conclusione

L'uso di dulaglutide è il farmaco idoneo per un paziente di questo tipo:

- ha mantenuto e migliorato il compenso glucometabolico (garantendo una protezione dal progredire delle complicanze microvascolari);
- ha ridotto il peso corporeo, contribuendo al controllo della PA ad alla gestione delle complicanze macrovascolari (ateromasia carotidea stenosante, AOC arti inferiori;
- permette una prevenzione di eventi ischemici cardiovascolari.

Caso clinico: Efficacia della terapia con GLP-1RA

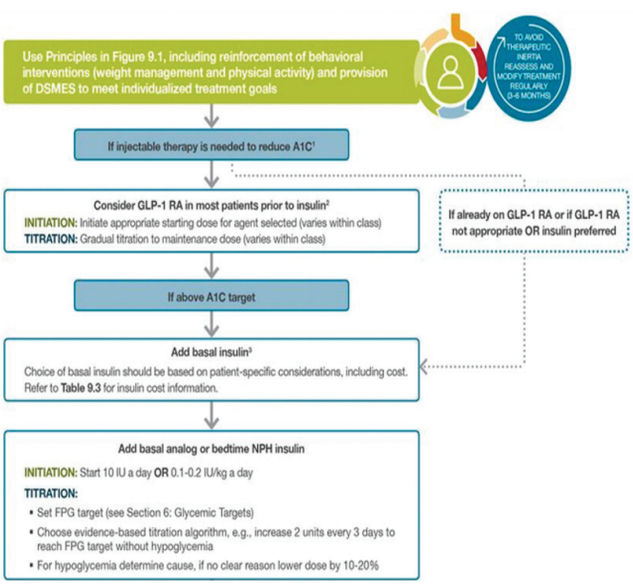
Dr. Giovanni Dambrosio – Specialista in Endocrinologia e Malattie del Metabolismo - ASL BARI - ASL TARANTO

Luigi, 53 anni - Diabete mellito tipo 2 da circa 10 anni. Comorbilità: ipertensione arteriosa essenziale, fibrillazione atriale parossistica, dislipidemia, obesità classe II

Screening complicanze micro e macrovascolari: Esame del fundus oculi: non segni di retinopatia diabetica; Ecocolordoppler tronchi sovraortici: lieve ispessimento mio-intimale al bulbo carotideo: IMT 1.1 mm; Visita cardiologica: ECG (ritmo sinusale a 74 bpm), ecocardiogramma (lieve ipertrofia ventricolare sinistra, FE 60%), cardiopatia ipertensiva; Albumin/creatinine ratio (ACR): 6 mg/g; EMG: non segni di neuropatia diabetica.

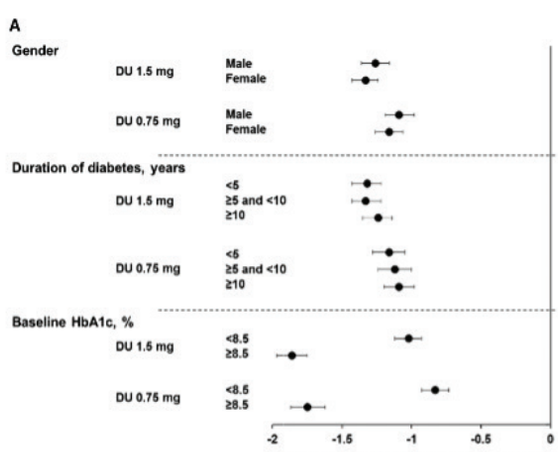
Terapia in corso: Metformina 500 mg: 1 cp a pranzo e 1 cp a cena; Zofenopril/Idroclorotiazide 30 mg/12.5 mg: 1 cp al mattino; Nebivololo 5 mg: 1 cp al mattino; Acido acetilsalicilico 100 mg: 1 cp a pranzo.

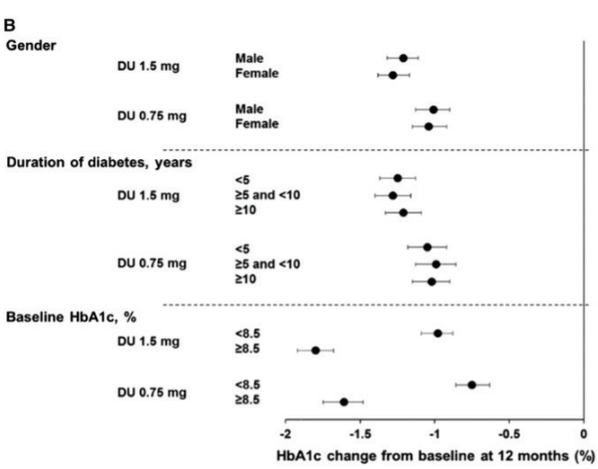
Esami ematochimici e parametri antropometrici: Glicemia: 274 mg/dl; HbA1c: 106 mmol/mol (10.6%); creatinina: 1.28 mg/dl (eGFR: 62.4 ml/min); colesterolo totale: 400 mg/dl; HDL: 38 mg/dl; LDL: non calcolabile; trigliceridi: 1133 mg/dl; ACR: 6 mg/g; altezza: 172 cm; peso: 110 Kg; BMI: 37.18 Kg/m2.

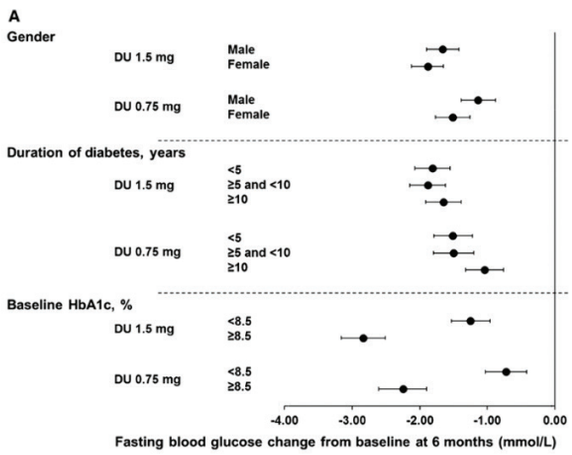


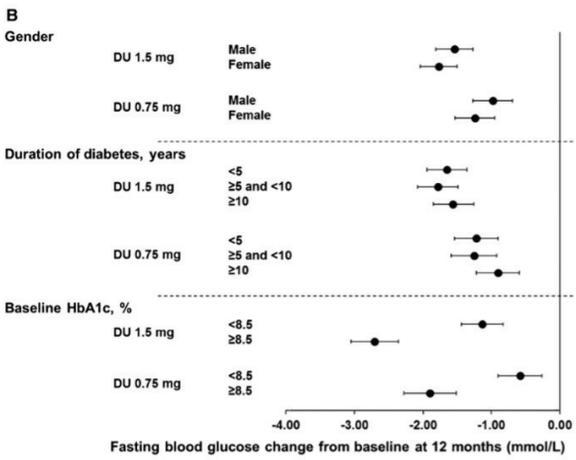
Si modifica la terapia domiciliare: Dulaglutide 0.75 mg: 1 iniezione a settimana per 2 settimane, a seguire Dulaglutide 1.5 mg: 1 iniezione a settimana; Metformina 1000 mg: 1 cp a pranzo e 1 cp a cena; Atorvastatina 20 mg: 1 cp la sera; Zofenopril/Idroclorotiazide 30 mg/12.5 mg: 1 cp al mattino; Nebivololo 5 mg: 1 cp al mattino; Acido acetilsalicilico 100 mg: 1 cp a pranzo.

Si consiglia monitoraggio domiciliare della glicemia (misurazione prima e 2 ore dopo i pasti principali). Si consiglia dieta a basso indice glicemico e ipolipidica da 1800 Kcal e attività fisica regolare. Si programma visita diabetologica di controllo dopo circa 3 mesi.









Dopo 3 mesi: Glicemia: 117 mg/dl; HbA1c: 40 mmol/mol (5.8%); creatinina: 1.31 mg/dl (eGFR: 60.8 ml/min); colesterolo totale: 206 mg/dl; HDL: 54 mg/dl; LDL: 121 mg/dl; trigliceridi: 153 mg/dl; ACR: 3.4 mg/g; altezza: 172 cm; peso: 97 Kg; BMI: 32.79 Kg/m2. **Si sospende Atorvastatina 20 mg e si imposta terapia con Rosuvastatina/Ezetimibe 20 mg/10 mg 1 cp la sera.**

Dopo 6 mesi: Glicemia: 126 mg/dl; HbA1c: 42 mmol/mol (6.0%); creatinina: 1.12 mg/dl (eGFR: 74.6 ml/min); colesterolo totale: 142 mg/dl; HDL: 61 mg/dl; LDL: 54.6 mg/dl; trigliceridi: 132 mg/dl; ACR: 4.2 mg/g; altezza: 172 cm; peso: 93 Kg; BMI: 31.44 Kg/m2.

Conclusioni: 1) I GLP-1RA si sono dimostrati una valida alternativa all'insulina basale anche nei pazienti con diabete francamente scompensato. 2) La riduzione media di HbA1c con i GLP-1RA è maggiore nei pazienti con diabete mellito scompensato, mentre le corrispondenti riduzioni di peso corporeo diminuiscono con l'aumento dell'HbA1c basale. 3) Negli studi AWARD, entrambe le dosi di dulaglutide hanno dimostrato miglioramenti significativi nel controllo glicemico indipendentemente dal sesso, dalla durata del diabete o dall'HbA1c basale, con maggiori riduzioni di HbA1c e FBG nei pazienti con una HbA1c basale più alta. 4) Per tutti i GLP-1RA, gli eventi avversi gastrointestinali sono quelli più comuni, anche se il beneficio di questi farmaci è di gran lunga maggiore rispetto al profilo di rischio nei pazienti che richiedono un'intensificazione del trattamento.

Bibliografia

1. American Diabetes Association Clin Diabetes 2020;38:10-38;
2. Gallwitz et al. Diabetes Obes Metab. 2018;20:409–418;
3. Aroda et al. Diabetes Obes Metab. 2020;22:303–314;
4. Buse et al. Diabetes Obes Metab. 2015; 17: 145–151.

Caso Clinico

Dott.ssa Giuseppina Floriddia – Specialista in Endocrinologia e Malattie Metaboliche – ASL TARANTO

Paziente: donna di 63 anni
Diabete mellito dall'età di 49 anni
Altre patologie: Obesità di II grado Ipertensione arteriosa, dislipidemia
Familiarità positiva per DM e MCV
Fumatrice
Peso 75 Kg - H 152 cm - BMI 32,4 - PA 150/80 mmHg
La pz si presenta alla prima visita diabetologica con la seguente terapia:
Metformina + Pioglitazone 15/850 mg x2
Nebivololo/HCT 5/12,5 Ezetimibe/Simvastatina 10/20
NON SEGUE UN REGIME DIETEICO CORRETTO

Agli esami emotochimici: HbA1C 9,8% - 84 mmol/mol creatinina 0,63 mg/dl GFR 99,2 ml/min uricemia 6,0 mg/dl Colesterolo totale 157 mg/dl HDL -colesterolo 26 mg/dl LDL-colesterolo 84 mg/dl trigliceridi 224 mg/dl GOT/GPT gamma GT 31/48/30 U/L Emocromo NDR Esame urine NDR Microalbuminuria <11,0
Si prescrive dieta ipocalorica, si consiglia attività fisica quotidiana e si modifica la terapia ipoglicemizzante.
Si prescrive Dulaglutide 1,5 mg una volta a settimana e Metformina RM 1000 mg x2
Si programma screening delle complicanze croniche del diabete mellito

FOLLOW UP A SEI MESI
Peso 69 Kg BMI 29,86 PA 140/80 mmHg
ECG nei limiti Doppler TSA: all'origine della CI dx placca iperecogena con stenosi del 35%
Esame del fondo oculare: nessun segno di RD
Agli esami emotochimici: HbA1C 7,3% - 55 mmol/mol
Nella norma il resto degli esami

SI DECIDE DI CONFERMARE LA TERAPIA IN ATTO
SI PROGRAMMA CONTROLLO A SEI MESI

Diabete e Miocardiopatia

Dr. Roberto Morea – Specialista in Diabetologia e Malattie Metaboliche - Cardiologia - Ospedale "Madonna delle Grazie"- Matera

M.S. 48 anni, consulente finanziario.

Padre iperteso e sovrappeso, deceduto all'età di 72 anni per ictus cerebri; madre vivente di 75 anni obesa e affetta da diabete mellito tipo 2; due fratelli maggiori entrambi in sovrappeso e con alterata glicemia a digiuno. Coniugato con tre figli. Riferito graduale incremento ponderale in età adulta (circa 30 kg). Fumatore di 20 sigarette al giorno. Appetito buono con consumo occasionale di vino. Vita sedentaria. Attività lavorativa stressante. Iperteso e diabetico dal 2015.

Ha eseguito la prima visita diabetologica nel settembre 2020, inviato urgentemente dal cardiologo a cui si era rivolto per astenia, dispnea da sforzo, edema malleolare, ortopnea. Il quadro obiettivo era il seguente: peso corporeo 115 Kg; altezza 171 cm; BMI 39.3 kg/m2; circonferenza vita 128 cm; pressione arteriosa 130/100 mmHg; tachicardia a 108 b/min; murmure vescicolare attenuato con crepitii basali; al fundus oculi assenza di retinopatia. Gli esami di laboratorio evidenziavano HbA1c 9,3%, eGFR 75.2 ml/min/1.73 m^2, colesterolo totale 276 mg/dl, HDL 43 mg/dl, LDL 194.4 mg/dl, trigliceridi 193 mg/dl, 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 vistosamente ingranditi; ombra cardiaca aumentata di volume in toto". Spirometria: "disventilazione di tipo misto di grado moderato, FEV1 55% del teorico, CV 48% del teorico". Ossimetria a riposo: SpO2 pari al 95%. ECG: "Tachicardia sinusale (freq. 111/min). Turbe aspecifiche del recupero ventricolare". Ecocardiogramma: "Ventricolo sx poco dilatato, spessori parietali normali, riduzione della funzione sistolica (EF 35-38%)". Ecografia epatica: "Fegato aumentato di volume e steatosico".

Fu formulata la diagnosi "Sindrome metabolica con diabete mellito tipo 2 e iniziale cardiomiopatia dilatativa di natura primitiva non ischemica". Aveva iniziato terapia cardiologica con irbesartan 300 mg, furosemide 50 mg, spironolattone 100 mg, bisoprololo 10 mg, atorvastatina 40 mg, acido acetilsalicilico 100 mg. Alla metformina 1000 mg x 2/die già prescritta da due anni fu aggiunto Empaglifozin 10 mg/die.

Il paziente si è ripresentato dopo quasi un anno con peso corporeo di 112 Kg, BMI 38.3 kg/m2, circonferenza vita 123 cm, pressione arteriosa 125/85 mmHg, HbA1c 7,9%, eGFR 73.8 ml/min/1.73 m^2, colesterolo totale 140 mg/dl, HDL 35 mg/dl, LDL 78.6 mg/dl, trigliceridi 132 mg/dl, GOT 17 UI/L, GPT 20 UI/L, GGT 14 UI/L. Gli esami cardiologici sono risultati sovrapponibili ai precedenti ma il paziente ha riferito miglioramento della sintomatologia. Ha inoltre ammesso di non aver seguito molto la dieta prescritta.

E' stata ritenuta opportuna l'associazione all'Empaglifozin di Dulaglutide 1,5 mg/die in considerazione del possibile profilo complementare di protezione cardiovascolare e riduzione del peso derivante dall'uso combinato di queste due classi di farmaci. La Dulaglutide, oltre all'azione ipoglicemizzante e alla riduzione del peso, svolge effetti benefici cardiovascolari sinergici con gli SGLT2-i.

Al controllo dopo sei mesi il profilo metabolico è molto migliorato: peso corporeo 99 Kg, BMI 33.8 kg/m2, circonferenza vita 108 cm, pressione arteriosa 125/85 mmHg, HbA1c 6.5%, colesterolo totale 131 mg/dl, HDL 37 mg/dl, LDL 68.8 mg/dl, trigliceridi 126 mg/dl, GOT 17 UI/L, GPT 20 UI/L, GGT 14 UI/L. Migliorati anche gli esami strumentali: alla spirometria FEV1 74%, CV 76%; ECG: "Ritmo sinusale a FC 86/min"; ecocardiogramma: "Ventricolo sx di dimensioni normali, con ridotta funzione sistolica globale, migliorata rispetto al precedente esame (E.F. 46%)". Il paziente ha riferito una condizione di discreto benessere in assenza di dispnea e di edemi declivi. Era stato ridotto il dosaggio della furosemide a 25 mg/die, invariata la restante terapia cardiologica. È stata anche confermata la terapia diabetologica con l'obiettivo di ridurre ulteriormente il peso corporeo.

Terapia non insulinica e prevenzione cardiorenale nel paziente diabetico

Dott.ssa Maria Angela Sculli - UOC Diabetologia ed Endocrinologia del GOM "Bianchi-Melacrino-Morelli" di Reggio Calabria

Il diabete Mellito è una patologia associata a multipli fattori di rischio cardiovascolare ed allo sviluppo di complicanze micro e macrovascolari. Il controllo glicemico nei pazienti diabetici va progressivamente deteriorandosi nel tempo per cui un adeguamento o intensificazione dell'intervento terapeutico sarebbe auspicabile. Infine, la prevenzione delle complicanze micro e macrovascolari è un obiettivo fondamentale nel trattamento di questa patologia.

Caso clinico
Un uomo di 68 anni, pensionato, fumatore con stile di vita sedentario. Iperteso e con dislipidemia in trattamento farmacologico da circa 8 anni. Steatosi epatica.

Terapia domiciliare: Metformina 500 mgx3/die, Atorvastatina 10 mg/die, Nebivololo 5 mg/die, Esomeprazolo 20 mg/die.

Dati clinici: glicemia a digiuno 188 mg/dl, HbA1c 8,3%, creatinina 1,68 mg/dl con eGFR 42 ml/min, Microalbuminuria 103,8 mg/dl, LDL 137 mg/dl. PA 140/93 mmHg. Incremento ponderale di circa 8 kg con BMI 33,9 kg/m2 negli ultimi 6 mesi. In considerazione dello scarso compenso glicemico e della presenza di IRC di grado moderato-severo (G3b) e della presenza delle comorbidità ed in relazione alle nuove indicazioni dettate dalle linee guida nazionali ed internazionali e dai risultati degli studi CVOT sui farmaci ipoglicemizzanti, si modifica la terapia.
Terapia prescritta: Dulaglutide 1,5 mg 1 volta a settimana, Ramipril 5 mg/die, Atorvastatina 20 mg/die, Nebivololo 5 mg/die, Esomeprazolo 20 mg/die. Consigli sullo stile di vita.

Controllo dopo 5 mesi
Dati clinici: glicemia a digiuno 128 mg/dl, HbA1c 7,5 %, creatinina 1,2 mg/dl con eGFR 63,3 ml/min, Microalbuminuria 53.4 mg/dl, LDL 94 mg/dl. Riduzione di peso con BMI 31,8 kg/m2. PA 130/80 mmHg.
Terapia prescritta: Dulaglutide 1,5 mg + Empaglifozin 10 mg, Atorvastatina+Ezetemibe 20+10 1cp/die, Ramipril 5 mg/die, Nebivololo 5 mg/die, Esomeprazolo 20 mg/die. Consigli sullo stile di vita.

Controllo dopo 6 mesi
Dati clinici: glicemia a digiuno 116 mg/dl, HbA1c 6,6 %, creatinina 1,16 mg/dl con eGFR 65,8 ml/min, Microalbuminuria 34,2 mg/dl, LDL 71 mg/dl. Riduzione di peso con BMI 30,1 kg/m2. PA 130/80 mmHg.
Si conferma la terapia.

Nel caso clinico qui presentato è evidente la necessità di proporre un'opzione terapeutica che migliori gli esiti micro e macrovascolari del paziente diabetico. Il controllo metabolico, dopo il potenziamento della terapia, è lentamente migliorato così come la funzione renale, in termini di riduzione del grado di IRC e di albuminuria. Ad un anno circa dalla presa in carico, il paziente continua a presentare un buon compenso glicometabolico, un miglioramento della funzione renale, un calo ponderale rilevante. In relazione ai risultati dei CVOT abbiamo agito sulla protezione cardio-renale offendo l'opportunità di associare due classi di farmaci che offrono una protezione generalizzata dalle complicanze ma con un ottimo effetto ipoglicemizzante.

Associazione terapeutica di GLP1-RA + SGLT2-i: Rapida efficacia e benefici oltre il miglioramento della HbA1c e del Peso

Dott. Simone Alfredo – Specialista Ambulatoriale di Diabetologia - D.S.S. n. 2 - ASL BR

Roberto, 53 anni, giunge presso il nostro ambulatorio per eseguire visita di controllo diabetologica con codice Breve. Non eseguiva una visita diabetologica da più di 3 anni; riferisce di aver trascurato la sua malattia diabetica (spiega) per attività lavorativa intensa e per non totale accettazione della malattia.

Nell'ultimo periodo riferisce di sentirsi molto stanco, spossato, di avere molta sete (beve 3-4 litri di acqua al giorno), di svegliarsi spesso durante la notte per urinare. Inoltre rivela anche di avere un tono dell'umore molto basso (Padre di famiglia di 2 bambine piccole, non ha la forza di giocare con loro quando torna a casa da lavoro).

Affetto da: - Diabete Mellito tipo 2 da circa 8 anni. - Ipertensione arteriosa in trattamento farmacologico. - Dislipidemia mista (ipercolesterolemia + ipertrigliceridemia) NON in trattamento farmacologico.

Forte familiarità per Malattia Cardiovascolare (Padre e fratello diabetici, dislipidemici ed affetti da cardiopatia ischemica).

Stile di vita: Forte fumatore, non segue una dieta per attività lavorativa intensa, né pratica attività fisica mirata.

Il Paziente porta a visione i seguenti esami eseguiti 2 settimane prima della visita:

Esami di laboratorio	**Parametri alla visita**
o HbA1c: 15,0 % o GLICEMIA 338 mg/dl o TRIGLICERIDI: 350 mg/dl o LDL: 105 mg/dl o CREATININEMIA: 0,99 mg/dL o GFR (EPI-CKD): 87,2 mmol/min per 1,73 m2 o TSH: nella norma o ES. Urine: - Chetoni assenti - Glucosio 1000 mg/dL - Proteine assenti	o PESO: 80 kg o ALTEZZA 1,72 m o BMI: 27,0 kg/m2 o GLICEMIA CAPILLARE: 265 mg/dL dopo colazione o PA: 130/80 mmHg o FC: 72 bpm

Terapia diabetologica in atto al momento dell'esecuzione degli esami:

- METFORMINA 850 mg 1 cp a pranzo e 1 cp a cena

Il paziente, a seguito degli esami molto scadenti, ha iniziato autonomamente una dieta (ma non attività fisica), portando a visione profilo glicemico domiciliare delle ultime 2 settimane seguente: Glicemia media a digiuno prima di colazione: 210 mg/dL

Razionale di modifica terapeutica:
Il paziente, sin dal principio si dichiara fermamente contrario alla terapia insulinica, sia per motivi lavorativi, sia per motivi emotivi. Alla luce di queste dichiarazioni, vista l'importanza della aderenza terapeutica del paziente, visto il miglioramento dei profili glicemici delle ultime 2 settimane con la sola collaborazione dietetica e vista la assenza di chetonuria nonostante il grave scompenso glicemico, si opta per tale cambio terapeutico:

- METFORMINA 500 mg 1 cp a colazione
- DAPAGLIFLOZIN/METFORMINA 5/850 mg 1 cp a pranzo e 1 cp a cena
- DULAGLUTIDE 0,75 mg 1 fiala a settimana per le prima quattro settimane, sostituita dalla quinta settimana in poi da DULAGLUTIDE 1,5 mg 1 fiala settimana
- Dieta ricca in fibre da 1600 calorie
- Attività fisica lieve- moderata giornaliera di 30 min
- Adeguata Idratazione

Viene dato appuntamento a distanza di soli 2 mesi per garantire uno stretto monitoraggio vista la condizione di grave scompenso;

RISULTATI dopo soli 2 mesi di cambio terapeutico:

Esami di laboratorio	Parametri alla visita
o HbA1c: 7.8% o GLICEMIA 121 mg/dl o TRIGLICERIDI: 131 mg/dl o LDL: 74 mg/dL o CREATININEMIA: 0,90 mg/dL o GFR (EPI-CKD): 97 mmol /min per 1,73 m2 o Microalbuminuria assente o Esame Urine: - Glucosio 1000 mg/dL - Chetoni assenti - Proteine assenti	o PESO: 73 kg o Altezza 1,72 m o BMI: 24,6 kg/m2 o GLICEMIA CAPILLARE : 115 mg/dL a digiuno o PA: 120/80 mmHg o FC: 68 bpm

Profili glicemici delle ultime 2 settimane:
- Glicemia media a digiuno prima di colazione: 100 mg/dL
- Glicemia media 2 ore dopo pranzo 110 mg/dL
- Glicemia media 2 ore dopo cena 110 mg/dL

Commenti sul risultato delle analisi:
Bisogna interpretare i risultati considerando che le prime 4 settimane (metà del tempo terapeutico) il dosaggio di Dulaglutide è stato di 0,75 mg, e che sono passati solo 2 mesi dal cambio terapeutico (e non i 3 mesi minimi necessari per poter osservare più accuratamente le modifiche della hb glicata e del profilo lipidico)

Gli ultimi esami hanno quindi mostrato, rispetto ai precedenti:
- Riduzione della hb glicata di ben 7,2 punti percentuale
- Riduzione del peso di 7 kg
- Riduzione del BMI di 2,4 Kg/m2
- Riduzione dei trigliceridi di 239 mg/dl
- Riduzione delle LDL di 35 mg/dL
- Riduzione della creatininemia di 0,9 mg/dL
- Aumento della GFR (EPI-CKD) di 9,8 mmol/min per 1,73 m2

Alla luce dei profili glicemici domiciliari delle ultime 2 settimane eccellenti, e' previsto un ulteriore e progressiva riduzione della hb glicata e del profilo lipidico nei mesi a seguire, con certo raggiungimento dei target terapeutici per il paziente, mantenendo la medesima terapia.

Esperienza del paziente:
Il paziente, alla visita di controllo, riferisce di sentirsi nettamente meglio, in forze, non più spossato o stanco. Di aver avuto disturbi gastrointestinali tollerabili e di non aver avuto infezioni o irritazioni genitali. Di non svegliarsi più durante la notte per urinare. Di essere non solo orgoglioso e grato dei risultati, ma soprattutto felice di essere tornato a godersi il tempo libero con le sue figlie.

CONCLUSIONI:
L'associazione terapeutica di DULAGLUTIDE con DAPAGLIFLOZIN, insieme ad un lieve aumento di metformina ed alla collaborazione dietetica, hanno portato rapidamente il paziente fuori da una zona di alto rischio metabolico, senza l'utilizzo di terapia insulinica (fermamente rifiutata dal paziente), mostrando in soli 2 mesi ottimi miglioramenti dei profili glicemici, della hb glicata e del peso. Inoltre, hanno mostrato ottimi risultati sul profilo lipidico in assenza di terapia farmacologica ipolipemizzante specifica, sul filtrato glomerulare, sulla sintomatologia da scompenso e sul tono dell'umore del paziente, che è tornato a godersi il tempo libero con le sue figlie, migliorando la sua qualità di vita.

Realizzato con il contributo non condizionante di

Lilly

www.valutareinsanita.it