



SIMG
SOCIETÀ ITALIANA DI
MEDICINA GENERALE
E DELLE CURE PRIMARIE

Volume **sedici** Numero **quattro** Duemila**sedici**



Aggiornamento e Formazione in Diabetologia e Malattie Metaboliche



www.diabete-rivistamedia.it

www.diabete-rivistamedia.it



Seguici su www.facebook.com/pacini medicina

Direttori Scientifici

Antonio Ceriello, Gerardo Meade

Comitato di Redazione

Umberto Alecci, Maurizio di Mauro,
Marco Passamonti, Gaudenzio Stagno

Presidente AMD

Nicoletta Musacchio

Presidente SIMG

Claudio Cricelli

Direttore Responsabile

Patrizia Alma Pacini

Edizione

Pacini Editore Srl
Via A. Gherardesca 1 • 56121 Pisa
Tel. 050 313011 • Fax 050 3130300
info@pacinieditore.it • www.pacini medicina.it

Marketing Dept Pacini Editore Medicina

Andrea Tognelli
Medical Project - Marketing Director
Tel. 050 3130255 • atognelli@pacinieditore.it

Fabio Poponcini
Sales Manager • Tel. 050 3130218 • fpoponcini@pacinieditore.it

Alessandra Crosato
Junior Sales Manager • Tel. 050 3130239 • acrosato@pacinieditore.it

Manuela Mori
Advertising Manager • Tel. 050 3130217 • mmori@pacinieditore.it

Redazione

Lucia Castelli
Tel. 050 3130224 • lcastelli@pacinieditore.it

Grafica e impaginazione

Massimo Arcidiacono
Tel. 050 31 30 231 • marcidiacono@pacinieditore.it

Stampa

Industrie Grafiche Pacini • Pisa

© Copyright by Pacini Editore Srl • Pisa

PACINI
EDITORE
MEDICINA

Finito di stampare presso le Industrie Grafiche della Pacini Editore Srl - Dicembre 2016.
Rivista stampata su carta TCF (Total Chlorine Free) e verniciata idro.
Registrazione presso il Tribunale di Pisa n. 15 del 31-7-2001.
Periodico trimestrale. L'editore resta a disposizione degli aventi diritto con i quali non è stato possibile comunicare e per le eventuali omissioni.

Le fotocopie per uso personale del lettore possono essere effettuate nei limiti del 15% di ciascun fascicolo di periodico dietro pagamento alla SIAE del compenso previsto dall'art. 68, commi 4 e 5, della legge 22 aprile 1941 n. 633. Le riproduzioni effettuate per finalità di carattere professionale, economico o commerciale o comunque per uso diverso da quello personale possono essere effettuate a seguito di specifica autorizzazione rilasciata da AIDRO, Corso di Porta Romana n. 108, Milano 20122, segreteria@aidro.org, <http://www.aidro.org>. I dati relativi agli abbonati sono trattati nel rispetto delle disposizioni contenute nel D.Lgs. del 30 giugno 2003 n. 196 a mezzo di elaboratori elettronici ad opera di soggetti appositamente incaricati. I dati sono utilizzati dall'editore per la spedizione della presente pubblicazione. Ai sensi dell'articolo 7 del D.Lgs. 196/2003, in qualsiasi momento è possibile consultare, modificare o cancellare i dati o opporsi al loro utilizzo scrivendo al Titolare del Trattamento: Pacini Editore Srl - Via A. Gherardesca 1 - 56121 Pisa.

SEZIONE DI FORMAZIONE PER L'AUTOVALUTAZIONE aggiornamento

Presentazione dei nuovi inibitori di PCSK9: quali prospettive
G.D. Norata, A.L. Catapano 137

Ipoitaminosi D: diagnosi e trattamento nell'esperienza
di un medico di medicina generale in formazione
A. D'Amelio 144

pratica professionale

La dislipidemia aterogena e la microangiopatia diabetica
G.T. Russo, A. Giandalia, G. Stagno, E.L. Romeo, M.C. Ruffo, M. Muscianisi, M.C. Sottile, F. Forte, D. Cucinotta 150

governo clinico

La diagnosi della dislipidemia familiare
S. Totaro 155

CASO CLINICO

Un aiuto dall'Aldilà. Storia di un incidente e di un'anamnesi fallace
C. Artale 163

REPORT CONGRESSI E CONVEGNI

EASD 2016
A. Ceriello 167

PAGINA PAZIENTE

Le statine
D. Lo Presti, U. Alecci, M. Passamonti **video** 168

TUTTO DIABETE

casì clinici

Efficacia di exenatide LAR
C. Di Seclì 170

Diabete mellito tipo 2 scarsamente controllato nel contesto di sindrome metabolica
E. Gabellieri 173

L'impatto del dapagliflozin sui parametri della sindrome metabolica
nel diabete mellito tipo 2
P. Modena 175

Efficacia di dapagliflozin nel trattamento di un caso difficile di diabete mellito tipo 2
M. Santangelo 177

L'inerzia terapeutica non paga: come da anziano ... sono diventato adulto ...
M. Rizzo 179

review

Ruolo del rene nella omeostasi glicemica
O. Lamacchia, M. Cignarelli 182

report simposio

Tra inerzia terapeutica e appropriatezza prescrittiva: il valore del dpp-4 inibitore
C.B. Giorda, G.T. Russo 187

FOCUS

Glicemia postprandiale

Importanza della glicemia postprandiale e intensificazione della terapia insulinica
V. Provenzano, A. Scorsone 193

Terapia insulinica rapida: prospettive future
C. Irace 201

SEZIONE DI AUTOVALUTAZIONE

Risposte ai precedenti questionari, 2016, vol. 16, n. 3 207

Presentazione dei Nuovi Inibitori di PCSK9: quali prospettive

Giuseppe Danilo Norata,
Alberico Luigi Catapano

Dipartimento di Scienze Farmacologiche
e Biomolecolari, Università di Milano

Parole chiave

Ipercolesterolemia
PCSK9
Anticorpi Monoclonali

Riassunto

L'inibizione di PCSK9 attraverso anticorpi monoclonali rappresenta un nuovo approccio farmacologico per ridurre in modo massivo i livelli di colesterolo LDL e il rischio cardiovascolare nei pazienti con ipercolesterolemia familiare severa, ad alto rischio cardiovascolare o intolleranti alle statine.

Introduzione

Elevati livelli plasmatici di colesterolo LDL (LDL-C) si associano con l'aumento del rischio di malattie cardiovascolari (CV). Il *gold standard* per il trattamento dell'ipercolesterolemia è rappresentato dalle statine, farmaci che bloccando l'enzima idrossimetilglutaril coenzima A reduttasi aumentano l'espressione di recettore per le LDL nel fegato; questo favorisce un aumento della captazione di LDL circolanti e contribuisce alla diminuzione dei livelli di LDL-C. Questi effetti si traducono in una riduzione della morbidità e mortalità CV.

Nonostante la documentata efficacia delle statine, in numerosi pazienti – in particolare quelli caratterizzati da un alto rischio CV – i livelli ottimali di LDL-C, sono difficilmente raggiungibili con questa classe di farmaci. Nuovi approcci terapeutici sono stati recentemente approvati, come il mipomersen che agisce silenziando l'apolipoproteina B oppure la lomitapide che inibisce l'enzima MTP; entrambi questi farmaci riducono sensibilmente la sintesi epatica delle lipoproteine tuttavia presentano alcune criticità che al momento ne restringono l'utilizzo principalmente in pazienti con ipercolesterolemia familiare omozigote.

L'efficacia delle statine, inoltre, è limitata dal fatto che parallelamente all'aumento di espressione di LDLR viene anche attivata come meccanismo di controllo negativo l'espressione di PCSK9 (*proprotein convertase subtilisin/kexin 9*). PCSK9 è una proteina di 692 aminoacidi appartenente alla famiglia delle proproteine convertasi che è in grado di legare LDLR sia a livello intracellulare, sia sulla superficie della membrana plasmatica degli epatociti. Attraverso questo meccanismo, PCSK9 favorisce la degradazione di LDLR in epatociti, fibroblasti e macrofagi. Mutazioni del gene PCSK9 che ne aumentano l'attività (*gain of function*, GOF) sono state riscontrate in pazienti con ipercolesterolemia autosomica dominante (ADH), mentre mutazioni con perdita di funzione (LOF) sono state associate a bassi livelli di LDL-C e ridotto rischio CV, rivelando un ruolo importante di PCSK9 nella regolazione dei livelli di LDL-C. Anche diversi polimorfismi di PCSK9 correlati con il rischio CV sono stati riportati. Queste osservazioni hanno stimolato un'intensa attività di ricerca su PCSK9 negli ultimi dieci anni, rendendo questa proteina

Indirizzo per la corrispondenza

GIUSEPPE DANILLO NORATA
danilo.norata@unimi.it

ALBERICO LUIGI CATAPANO
alberico.catapano@unimi.it

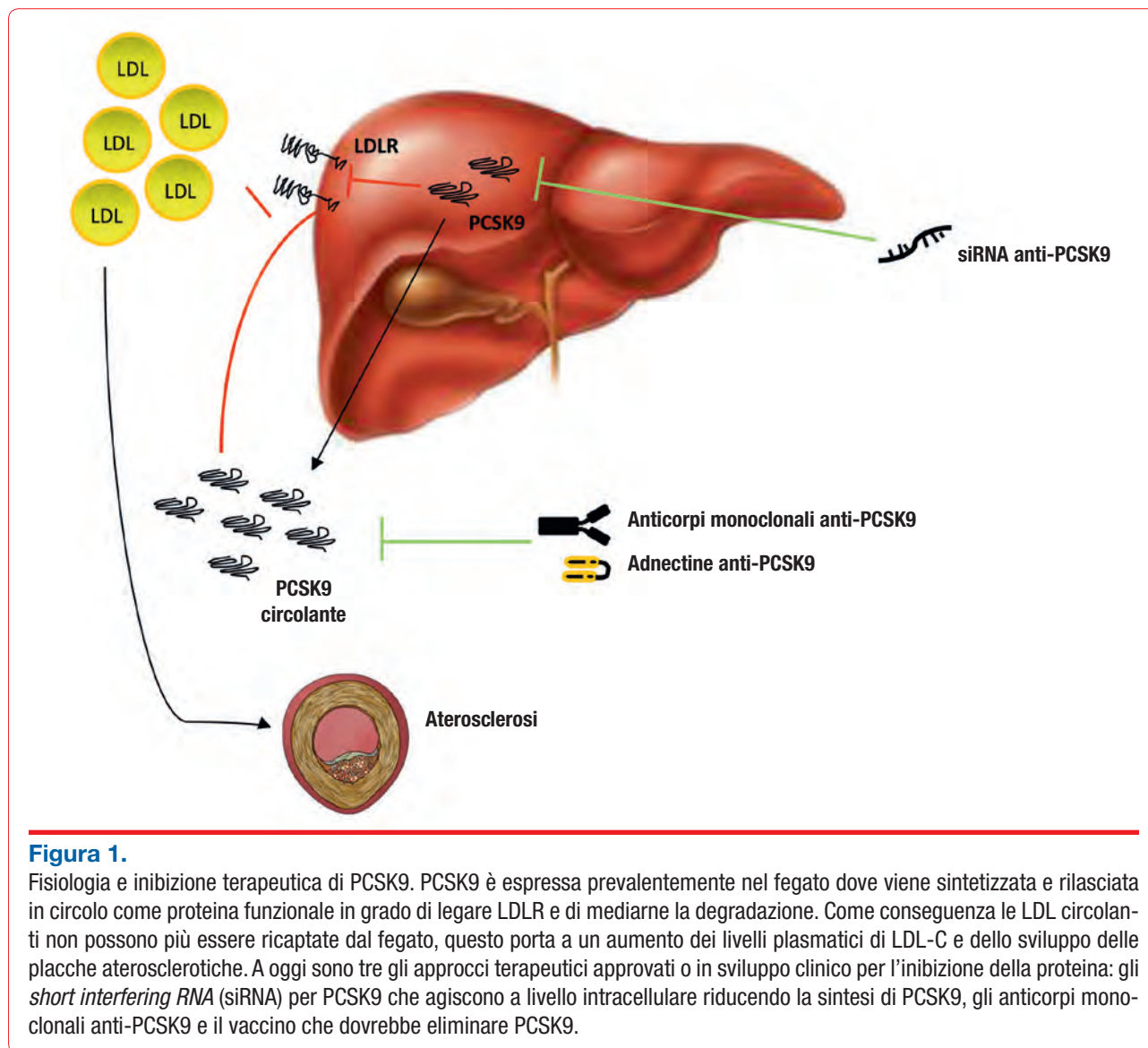


Figura 1.

Fisiologia e inibizione terapeutica di PCSK9. PCSK9 è espressa prevalentemente nel fegato dove viene sintetizzata e rilasciata in circolo come proteina funzionale in grado di legare LDLR e di mediarne la degradazione. Come conseguenza le LDL circolanti non possono più essere ricaptate dal fegato, questo porta a un aumento dei livelli plasmatici di LDL-C e dello sviluppo delle placche aterosclerotiche. A oggi sono tre gli approcci terapeutici approvati o in sviluppo clinico per l'inibizione della proteina: gli *short interfering RNA* (siRNA) per PCSK9 che agiscono a livello intracellulare riducendo la sintesi di PCSK9, gli anticorpi monoclonali anti-PCSK9 e il vaccino che dovrebbe eliminare PCSK9.

uno dei più promettenti target per lo sviluppo di nuove terapie per il trattamento dell'ipercolesterolemia (Fig. 1).

PCSK9 come target farmacologico

L'approccio più promettente per l'inibizione di PCSK9 è rappresentato dall'utilizzo degli anticorpi monoclonali. Tra i diversi anticorpi monoclonali diretti contro PCSK9, alirocumab ed evolocumab sono stati approvati, a fine 2015, dall'Agenzia Europea del farmaco, mentre lo sviluppo clinico di bococizumab e LY3015014, anticorpi "umanizzati", è stato bloccato perché non hanno mostrato la stessa efficacia rispetto ad alirocumab ed evolocumab, che sono completamente umani. Resta da capi-

re se, i pochi aminoacidi di origine murina, favoriscano la sintesi di anticorpi neutralizzanti che ne riducono l'efficacia. Accanto all'utilizzo di anticorpi monoclonali, esistono altre strategie per bloccare PCSK9 attualmente nelle fasi iniziali di sviluppo clinico e comprendono strategie di silenziamento genico e un vaccino anti-PCSK9 (Tab. I).

Studi pre-clinici in modelli sperimentali hanno chiaramente mostrato come una singola somministrazione endovenosa di anticorpo monoclonale anti-PCSK9, raddoppi i livelli di LDLR nel fegato e diminuisca i livelli di colesterolo totale circolanti fino al 36%, ancora più impressionanti sono i risultati nei primati, dove i livelli di LDL-C vengono ridotti fino all'80%, un effetto che permane per circa 10 giorni. Numerosi studi pre-clinici

Tabella I. Principali strategie per inibizione di PCSK9 e fase di sviluppo clinico.

Molecola	Azienda responsabile dello sviluppo	Meccanismo	Fase clinica
Evolocumab	Amgen	Anticorpo anti-PCSK9	Approvato
Alirocumab	Sanofi-Regeneron	Anticorpo anti-PCSK9	Approvato
Bococizumab	Pfizer	Anticorpo anti-PCSK9	Sviluppo bloccato
LY3015014	Eli Lilly	Anticorpo anti-PCSK9	Sviluppo bloccato
ALN-PCS02	Alnylam	Silenziamento genico mediante siRNA	Fase II
Non disponibile	Pfizer	Vaccino anti-PCSK9	Fase I

hanno confermato l'efficacia della terapia di associazione degli anticorpi anti-PCSK9 quando aggiunti alle statine e anche alla combinazione statine/ezetimibe ponendo le basi per un rapido sviluppo clinico di questi farmaci. Negli studi di fase I, evolocumab, alirocumab o bococizumab hanno ridotto i livelli di LDL-C mediamente del 55-65% in soggetti con livelli di LDL-C compresi in un ampio range (70 e 200 mg/dl) sia in monoterapia che in associazione con statine. In tutti gli studi di fase I i mAbs sono stati ben tollerati, sia dopo singola somministrazione che dopo somministrazioni ripetute. Nella maggior parte dei casi gli eventi avversi riportati sono stati la comparsa di emicrania e, nel caso specifico della posologia sottocutanea, reazioni nel sito di somministrazione di natura per lo più lieve e transitoria. Questi eventi avversi non hanno mostrato però una frequenza significativamente maggiore nei gruppi trattati con mAbs e non hanno portato in nessun caso all'uscita dei soggetti dallo studio.

Studi di fase II con hanno confermato gli incoraggianti risultati ottenuti negli studi clinici di fase I (Tab. II).

Il trattamento con anticorpi monoclonali è stato testato in pazienti affetti da ipercolesterolemia severa ed elevato rischio CV, in terapia con statine a diverse dosi (10, 20, 40 e 80 mg), in pazienti con ipercolesterolemia familiare eterozigote in terapia con statina ed ezetimibe e in pazienti intolleranti alle statine in trattamento con ezetimibe. Evolocumab è stato anche testato in un sottogruppo di pazienti con ipercolesterolemia familiare omozigote.

In pazienti con ipercolesterolemia familiare eterozigote, il trattamento con alirocumab è stato testato a tre differenti dosaggi (150, 200 e 300 mg) con somministrazione ogni 4 settimane e a una dose di 150 mg con somministrazione ogni 2 settimane contro placebo. Il trattamento ha portato a una riduzione dose dipendente dei livelli di LDL-C variabile dal 28,9 al 67,9%. Gli studi con evolocumab hanno mostrato risultati simili in seguito a somministrazione bimestrale di 140 mg di anticorpo, in monoterapia oppure in combinazione con dosi massimali di statina in soggetti ipercolesterolemici, inclusi pazienti FH eterozigoti, e in pazienti intolleranti alle statine. Una menzione particolare merita lo studio TESLA dove l'efficacia di evolocumab è stata testata anche in pazienti FH omozigoti. Come può essere predetto sulla base del meccanismo d'azione di PCSK9, pazienti con una

mutazione che porta a una perdita completa della funzione del recettore LDL non hanno beneficiato del trattamento con anti-PCSK9 mentre un certo grado di beneficio è stato osservato nei pazienti dove la mutazione sul recettore LDL si associa con una perdita parziale della funzione. In generale nei pazienti FH omozigoti è stata osservata una riduzione di LDL-C attorno al 30%. Anche per bococizumab, studi di fase II hanno testato l'anticorpo in pazienti ipercolesterolemici non in grado di raggiungere i livelli desiderati di LDL-C con il trattamento con statine alle massime dosi tollerate. Dopo 12 settimane di trattamento si è osservata una riduzione dei livelli di LDL-C pari al 60%. Tre pazienti non hanno terminato lo studio per l'insorgere di gravi eventi avversi (depressione, dolore all'addome e dolore al petto non di natura anginoso) che non sembrano però collegabili con il trattamento. Gli studi di fase II con l'anticorpo anti-PCSK9, LY3015014, hanno mostrato una riduzione dei livelli di LDL-C che è simile a quella osservata con gli altri anticorpi monoclonali anti-PCSK9. La principale differenza è che questo anticorpo è stato testato con uno schema di somministrazione che prevedeva una iniezione ogni 8 settimane (300 mg) e a questa posologia ha comunque mostrato un rilevante efficacia (-37%).

Tra gli altri studi di fase II, lo studio OSLER (*Open-label Study of Long-Term Evaluation Against LDL-C Randomized trial*) ha interessato pazienti con ipercolesterolemia, precedentemente trattati con evolocumab negli studi di fase II. I pazienti sono stati mantenuti in terapia con evolocumab 420 mg ogni 4 settimane in combinazione con terapia ipolipidizzante, oppure riportati alla sola terapia ipolipidizzante, e quindi monitorati per 52 settimane. I risultati mostrano un'efficacia prolungata di evolocumab, associata con una buona tollerabilità. Nei pazienti in trattamento con evolocumab è stata infatti mantenuta una riduzione dei livelli di LDL-C pari al 52,1%, pari a quella ottenuta negli studi di fase II, mentre nei pazienti riportati alla sola terapia ipolipidizzante i valori di LDL-C sono ritornati ai valori basali osservati al momento dell'arruolamento negli studi di fase II. Non è stata inoltre riscontrata nessuna differenza tra i due gruppi nell'incidenza di gravi eventi avversi (7,1% vs 6,3% nei pazienti in terapia con evolocumab e in sola terapia ipolipidizzante, rispettivamente).

I primi risultati degli studi clinici di fase III con evolocumab e con

Tabella II. Effetto dell'inibizione di PCSK9 con alirocumab, evolocumab, bococizumab o LY3015014 nei principali studi clinici.

Tipologia di pazienti arruolati	Trial	Terapia ipolipidizzante	Dosi e durata del trattamento	Livelli di partenza di LDL-C (mg/dl)	Variazione (%) dei livelli di LDL-C
Pazienti con ipercolesterolemia (LDL-C 100-190 mg/dl)	MENDEL°	Nessuna	70 to 480 mg s.c. ogni 2 o 4 settimane per 12 settimane	143	-41 – -51
Pazienti ad alto rischio CV e intolleranti alle statine	GAUSS°	± Ezetimibe	280 to 480 mg s.c. ogni 4 settimane per 12 settimane	193	-41 – -63
Pazienti con ipercolesterolemia LDL-C ≥100 mg/dl	NCT01288443*	Statine	50 to 300 mg s.c. ogni 2 o 4 settimane per 12 settimane	~125	-40 – -72
Pazienti con ADH eterozigoti	NCT01266876*	Statine ± ezetimibe	150 to 300 mg s.c. ogni 2 o 4 settimane per 12 settimane	~152	-29 – -68
Pazienti con ADH eterozigoti	RUTHERFORD°	Statine ± ezetimibe	350 to 480 mg s.c. ogni 4 settimane per 12 settimane	156	-43 – -55
Pazienti con ipercolesterolemia (LDL-C ≥ 85 mg/dl)	LAPLACE-TIMI 57°	Statine	70 to 480 mg s.c. ogni 2 o 4 settimane per 12 settimane	146	-42 – -66
Pazienti con ipercolesterolemia (LDL-C ≥80 mg/dl) In terapia con la massima dose tollerata di statina	NCT01342211 NCT01350141§	Statine	0,25 to 6 mg/kg i.v. ogni 4 settimane per 12 settimane	~122	-13 – -56
Pazienti con ipercolesterolemia primaria (LDL-C ≥80 mg/dl)	NCT01890967^	± Statine ± Ezetimibe	20, 120, or 300 mg ogni 4 settimane; o 100 o 300 mg ogni 8 settimane per 16 settimane	~130	-22 – -58

ADH: ipercolesterolemia autosomica dominante; s.c.: somministrazione sottocutanea; *Studio in cui è stato utilizzato alirocumab; ° Studio in cui è stato utilizzato evolocumab; §Studio in cui è stato utilizzato bococizumab; ^ Studio in cui è stato utilizzato LY3015014.

alirocumab sono stati pubblicati nel 2014 e hanno contribuito in maniera importante a sostenere la rilevanza dell'inibizione di PCSK9 per la terapia della dislipidemie e il beneficio in termini CV. Lo studio MENDEL-2, ha arruolato 614 soggetti ipercolesterolemici non trattati con statine e ha dimostrato che tre mesi di trattamento con evolocumab hanno contribuito a ridurre i livelli di LDL-C di circa il 55-57% e, rispetto al trattamento con ezetimibe, di un ulteriore 38-40%. L'incidenza di eventi avversi e anomalie nei parametri di laboratorio è risultata comparabile tra i gruppi.

Lo studio LAPLACE-2 ha arruolato 1.896 pazienti con ipercolesterolemia primaria e dislipidemia mista che sono stati inizialmente randomizzati a uno dei cinque possibili trattamenti con statine (comprese varie dosi di atorvastatina, rosuvastatina e simvastatina) e successivamente assegnati a differenti gruppi

di trattamento inclusi la somministrazione sottocute di evolocumab, ezetimibe o placebo. L'anticorpo monoclonale somministrato ogni due settimane, oppure a un dosaggio più alto una volta al mese insieme a differenti dosaggi di statine, ha ridotto i livelli di LDL-C dal 55 al 76% rispetto al trattamento placebo e dal 38 al 47% rispetto al trattamento con ezetimibe.

Il trattamento per 52 settimane con evolocumab di 901 pazienti con iperlipidemia a elevato rischio CV (studio DESCARTES) ha mostrato, con il trattamento aggiunto alla sola dieta oppure in combinazione con basse o alte dosi di atorvastatina, o con anche ezetimibe una riduzione dei livelli di LDL-C dal 48 al 62%. Parallelamente sono diminuiti i livelli di apolipoproteina B, di colesterolo non HDL, di lipoproteina (a) e di trigliceridi.

Lo studio GAUSS-2 ha mostrato come in 307 pazienti intolleranti alle statine, 12 settimane di trattamento hanno ridotto i livelli di

LDL-C del 53-56% corrispondenti a un addizionale 37-39% rispetto a ezetimibe. Lo studio ha mostrato anche come ezetimibe e elorcumab hanno mostrato lo stesso profilo di tollerabilità e sicurezza.

Lo studio RUTHERFORD-2 effettuato su 329 pazienti con ipercolesterolemia familiare che hanno ricevuto una o due dosi subcutanee di evolocumab o placebo. I dati dimostrano che la riduzione percentuale media rispetto al basale dei valori di LDL-C alle settimane 10 e 12 raggiungeva il 60% con evolocumab 140 mg somministrato a settimane alterne e il 66% con evolocumab 420 mg una volta al mese, se confrontato con placebo. Gli eventi avversi più comuni sono stati rinfaringite (8,6% per evolocumab; 4,6% per il placebo), ecchimosi (4,1% per evolocumab; 0,9% per il placebo), mal di schiena (3,6% per evolocumab; 0,9% per il placebo), nausea (3,6% per evolocumab; 0,9% per il placebo), influenza (3,2% per evolocumab; 0% per il placebo), mialgia (2,7% per evolocumab; 0% per il placebo).

Risultati simili a evolocumab sono stati ottenuti negli studi di Fase III con alirocumab. Lo studio ODISSEY-MONO ha mostrato come la somministrazione dell'anticorpo a soggetti con ipercolesterolemia che non ricevevano terapia con statine mostra una riduzione importante dei livelli di LDL-C sovrapponibile a quella evidenziata per evolocumab con una simile profilo di tollerabilità. Alirocumab è risultato efficace anche quando somministrato con fibrati, anche questi ultimi infatti aumentano i livelli di PCSK9 plasmatico e la cosomministrazione di alirocumab e fenofibrato ha leggermente ridotto l'efficacia di alirocumab sulla riduzione di LDL-C.

Nel complesso i risultati mostrano che l'utilizzo di mAbs porta a una riduzione media dei livelli di colesterolo pari al 50-60% sia in monoterapia, sia somministrati in combinazione con una statina. La posologia migliore sembra essere quella di due somministrazioni sottocutanee al mese, che permettono una maggiore stabilità nella riduzione della colesterolemia ed evitano i picchi di LDL-C che si presentano nel caso di somministrazioni a distanza di un mese. Assumendo un beneficio, che come dimostrato da numerosi studi epidemiologici e meta-analisi, è proporzionale alla riduzione dei livelli di LDL-C il trattamento con mAbs potrebbe portare a una riduzione del 40-50% del rischio CV relativo.

L'analisi preliminare dei dati di outcome CV sembrano andare in questa direzione, infatti i dati sull'incidenza cumulativa di eventi CV a un anno dagli studi con evolocumab e alirocumab indicano una riduzione del rischio relativo attorno al 50%. Infatti, nello studio con evolocumab, la percentuale di eventi CVD è stata del 2,18% nel gruppo in terapia standard rispetto allo 0,95% del gruppo trattato con anticorpo. Pazienti trattati con alirocumab più statine hanno mostrato una riduzione relativa del 48% di eventi CV (1,7% vs 3,3%). I risultati completi degli studi di outcome, FOURIER per evolocumab e ODISSEY LONG TERM per alirocumab sono attesi per il 2017. Recentemente sono stati presentati i risultati dello studio GLAGOV, che ha studiato l'effe-

to di evolocumab sulla placca aterosclerotica mediante IVUS. Lo studio ha dimostrato che il trattamento per 18 mesi con evolocumab aggiunto alla terapia con statine porta a una riduzione del volume dell'ateroma di circa l'1%.

Un'altra osservazione importante che è emersa dagli studi con gli anticorpi monoclonali è che questi farmaci sono anche in grado di ridurre in maniera significativa i livelli di lipoproteina (a) piccola (Lp(a)).

Lp(a) è considerata da lungo tempo un fattore di rischio CV, tuttavia solo recentemente è emerso chiaramente il ruolo causale di livelli elevati di Lp(a) e malattia CV prematura. Pertanto, ridurre anche i livelli di questa lipoproteina potrebbe rappresentare un ulteriore punto a favore dell'inibizione di PCSK9 e riduzione del rischio CV.

Sicurezza della terapia anti-PCSK9 con anticorpi monoclonali

I dati a oggi disponibili indicano un adeguato profilo di sicurezza, con un'incidenza di effetti collaterali simili tra il gruppo trattato con terapia standard e gruppo trattato con anticorpi monoclonali. Dagli studi in vitro e in modelli animali sappiamo che PCSK9 è prodotta da diversi tessuti oltre al fegato, e in particolare la proteina è stata identificata inizialmente nel cervello e associata a un effetto pro-apoptotico. Questa osservazione ha suscitato una serie di quesiti sul possibile effetto della terapia anti-PCSK9. Negli studi volti a valutare l'efficacia degli anticorpi nel ridurre la mortalità CV, sono emersi come eventi avversi neurocognitivi, associati primariamente a perdita di memoria e sono stati osservati con maggior frequenza nei pazienti trattati con inibitori di PCSK9 (0,9% evolocumab vs 0,3% terapia standard; 1,2% con alirocumab rispetto a 0,5% con statine). Un meta-analisi che ha valutato gli studi fino a oggi disponibili, ha escluso che la somministrazione di anti-PCSK9 si associ con l'aumento di disordini neurocognitivi. Attualmente è in corso uno specifico studio clinico con evolocumab (studio Ebbinghaus) volto a determinare il suo impatto sulla sfera neurocognitiva attraverso l'utilizzo dello *Spatial Working Memory strategy index* e i risultati sono attesi per il 2017. Anche il numero di reazioni cutanee al sito di iniezione sono risultate maggiori nel gruppo trattato con il farmaco sperimentale. A parte queste osservazioni il farmaco è risultato essere ben tollerato.

Conclusioni

Anche se le il trattamento con statine provoca una riduzione efficace e sostanziale dei livelli di LDL-C, di colesterolo non HDL e di apoB, ci sono numerosi pazienti che non raggiungono i livelli raccomandati anche alle dosi massimali oppure che non tollerano la terapia a loro dosaggi elevati e per questo motivo riman-

gono a livelli di rischio troppo elevati. L'associazione dei nuovi inibitori di PCSK9 con le terapie disponibili, potrebbe rappresentare un'importante strategia terapeutica per ridurre il rischio CV a livelli accettabili nei pazienti ad alto rischio CV, con ipercolesterolemia familiare severa o intolleranti alle statine.

Bibliografia di riferimento

- Cohen JC, Boerwinkle E, Mosley TH, Jr., et al. *Sequence variations in PCSK9, low LDL, and protection against coronary heart disease.* N Engl J Med 2006;354:1264-72.
- Kathiresan S. *A PCSK9 missense variant associated with a reduced risk of early-onset myocardial infarction.* N Engl J Med 2008;358:2299-300.
- Norata GD, Ballantyne CM, Catapano AL. *New therapeutic principles in dyslipidaemia: focus on LDL and Lp(a) lowering drugs.* Eur Heart J 2013;34:1783-9.
- Norata GD, Tibolla G, Catapano AL. *PCSK9 inhibition for the treatment of*

hypercholesterolemia: promises and emerging challenges. Vascul Pharmacol 2014;62:103-11.

- Norata GD, Tibolla G, Catapano AL. *Targeting PCSK9 for hypercholesterolemia.* Ann Rev Pharmacol Toxicol 2014;54:273-93.
- Norata GD, Tavori H, Pirillo A, et al. *Biology of PCSK9: beyond LDL cholesterol lowering.* Cardiovasc Res 2016;112:429-42.
- Nuove terapie per il trattamento delle dislipidemie.* <http://eurheartj.oxfordjournals.org/content/34/24/1783.long>.
- PCSK9 come target farmacologico.* www.annualreviews.org/doi/full/10.1146/annurev-pharmtox-011613-140025?url_ver=Z39.88-2003&rft_id=ori%3Arid%3Acrossref.org&rft_dat=cr_pub%3Dpubmed&.
- Robinson JG, Farnier M, Krempf M, et al. *Efficacy and safety of alirocumab in reducing lipids and cardiovascular events.* N Engl J Med 2015;372:1489-99.
- Sabatine MS, Giugliano RP, Wiviott SD, et al. *Efficacy and safety of evolocumab in reducing lipids and cardiovascular events.* N Engl J Med 2015;372:1500-9.

SEZIONE DI AUTO VALUTAZIONE



Qual è il ruolo di PCSK9?

- Regolare i livelli di albumina e la sua escrezione
- Controllare la crescita delle cellule epiteliali intestinali
- Non ha un ruolo rilevante nella fisiologia umana
- È legato al metabolismo del colesterolo

Qual è il target di PCSK9?

- Il recettore delle LDL nel fegato
- Il sistema renina angiotensina
- I canali del calcio a livello delle cellule muscolari
- I recettori adrenergici a livello cardiaco

Quali sono le strategie approvate e in sviluppo clinico per inibire PCSK9?

- Anticorpi monoclonali
- Silenziamento genico
- Tutte quelle indicate
- Vaccino

Qual è l'effetto principale emerso negli studi clinici con anticorpi monoclonali anti-PCSK9?

- Un aumento dei livelli plasmatici di LDL-C
- Un aumento dei livelli plasmatici di HDL-C
- Una riduzione dei livelli plasmatici di LDL-C
- Una riduzione dei livelli plasmatici di HDL-C

Verifica subito le risposte on line www.diabete-rivistamedia.it



PACINI
EDITORE
MEDICINA

Ipovitaminosi D: Diagnosi e Trattamento nell'esperienza di un medico di medicina generale in formazione

Riassunto

La prevenzione e il trattamento del deficit di vitamina D ha spiccata rilevanza clinica nel ridurre l'incidenza di patologie osteo-metaboliche, quali l'osteomalacia-rachitismo e l'osteoporosi; inoltre la vitamina D esercita numerosi effetti pleiotropici grazie alla distribuzione ubiquitaria del suo recettore. Negli ultimi anni abbiamo assistito a un significativo incremento delle richieste del dosaggio della vitamina D in Medicina Generale, spesso indotte dallo specialista, e della prescrizione di preparati a base di vitamina D a scopo preventivo e terapeutico, malgrado non esistano linee guida autorevoli che aiutino a selezionare i soggetti a rischio. Abbiamo pertanto esplorato il comportamento prescrittivo di un gruppo di medici di medicina generale pugliesi, facenti parte di un gruppo audit e messo in evidenza importanti criticità di gestione.

Il deficit di vitamina D rappresenta oggi un problema di salute pubblica mondiale. Oltre il 50% della popolazione anziana europea e americana, comprendente sia uomini che donne, presenta una carenza o una insufficienza (Tab. I). Nonostante la latitudine del nostro paese, è stato riportato che la popolazione italiana è tra quelle con i più bassi livelli di vitamina D in Europa. L'inadeguata esposizione solare rappresenta la causa principale del deficit di vitamina D. Alle nostre latitudini la produzione di vitamina D legata all'esposizione solare è trascurabile nei mesi invernali; inoltre in Italia i cibi non vengono addizionati in vitamina D e di conseguenza la correzione del deficit è affidata alla supplementazione farmacologica. In Italia una carenza grave di vitamina D (< 12 ng/ml) è stata riscontrata nel 82% dei soggetti con più di settanta anni nei mesi invernali.

La massima espressione del deficit di vitamina D si osserva nella popolazione geriatrica, ma anche nei giovani adulti nei mesi invernali, ed è stata descritta in circa 1/3 delle donne in età pre-menopausale, specie se obese. La prevenzione e il trattamento del deficit di vitamina D ha spiccata rilevanza

Annaida D'Amelio

*Corso di formazione specifica in Medicina Generale,
Regione Puglia*

Parole chiave

**Colecalciferolo
Osteoporosi
Dosaggio del 25(OH)D**

Tabella I. Interpretazione dei livelli ematici di vitamina D.

Definizione	nmol/l	ng/l
Carenza	< 50	< 20
Insufficienza	50-75	20-30
Eccesso	> 250	> 100
Intossicazione	> 375	> 150

Indirizzo per la corrispondenza

ANNAIDA D'AMELIO
damelioannaida@gmail.com

Tabella II. Prevenzione della ipovitaminosi D nella popolazione generale.

Soggetti di età < 60 anni con normale esposizione (una vacanza marina all'anno, più di 20 min/die di vita all'aperto nel periodo estivo): non indicato richiedere dosaggio

Soggetti di età compresa tra 60 e 70 anni in assenza di normale esposizione solare: appare giustificato richiedere dosaggio o trattamento empirico con supplementazione 600-1000 UI/die

Soggetti di età > 70 anni: la carenza ha prevalenza vicino al 100%, non è indicato richiedere dosaggio, intraprendere trattamento empirico

za clinica nel ridurre l'incidenza di patologie osteo-metaboliche quali l'osteomalacia-rachitismo e l'osteoporosi, ma anche nel ridurre la severità clinica (Tab. II). La vitamina D è un micronutriente essenziale, le cui funzioni non si limitano alla regolazione dell'omeostasi scheletrica. Essa esercita numerosi effetti pleotropici grazie alla distribuzione ubiquitaria del suo recettore e ciò è confermato dal fatto che sono stati ampiamente documentati i benefici della sua somministrazione anche in numerose condizioni extra-scheletriche (malattie neoplastiche, autoimmuni e cardiovascolari).

Negli ultimi anni abbiamo assistito a un significativo incremento delle richieste del dosaggio della vitamina D in medicina generale, spesso indotte dallo specialista, e della prescrizione di preparati a base di vitamina D a scopo preventivo e terapeutico.

Sono queste prescrizioni sempre giustificate e appropriate in relazione alle evidenze scientifiche disponibili?

Per la verità, non sono disponibili linee guida autorevoli che ci aiutino a selezionare i soggetti a rischio, da sottoporre al dosaggio della vitamina D, ma solo alcune indicazioni di carattere generale, mentre i criteri per la terapia sono abbastanza ben codificati. Ci troviamo, quindi, di fronte a una "zona grigia" che ha suscitato il mio interesse al punto da farne l'oggetto della mia tesi di fine corso. Ho pensato, quindi, di allargare l'esperienza fatta nei periodi di attività tutoriale esplorando il comportamento prescrittivo di alcuni colleghi pugliesi, che fanno parte di un gruppo di audit, attraverso una interrogazione dei loro archivi.

L'estrazione è stata effettuata distribuendo via e-mail una query scritta in linguaggio sql per il software Millewin® di cui sono dotati i colleghi del gruppo.

Hanno inviato i dati estratti dalle loro archivi 14 medici di medicina generale per un totale numero di assistiti pari a 18.524. L'estrazione dei dati è stata finalizzata a rispondere alle seguenti domande:

Quanti pazienti sono trattati, a quanti viene richiesto il dosaggio?

Il grafico in Figura 1 rappresenta la prevalenza dei pazienti a cui è stato richiesto almeno una volta il dosaggio e quelli a cui

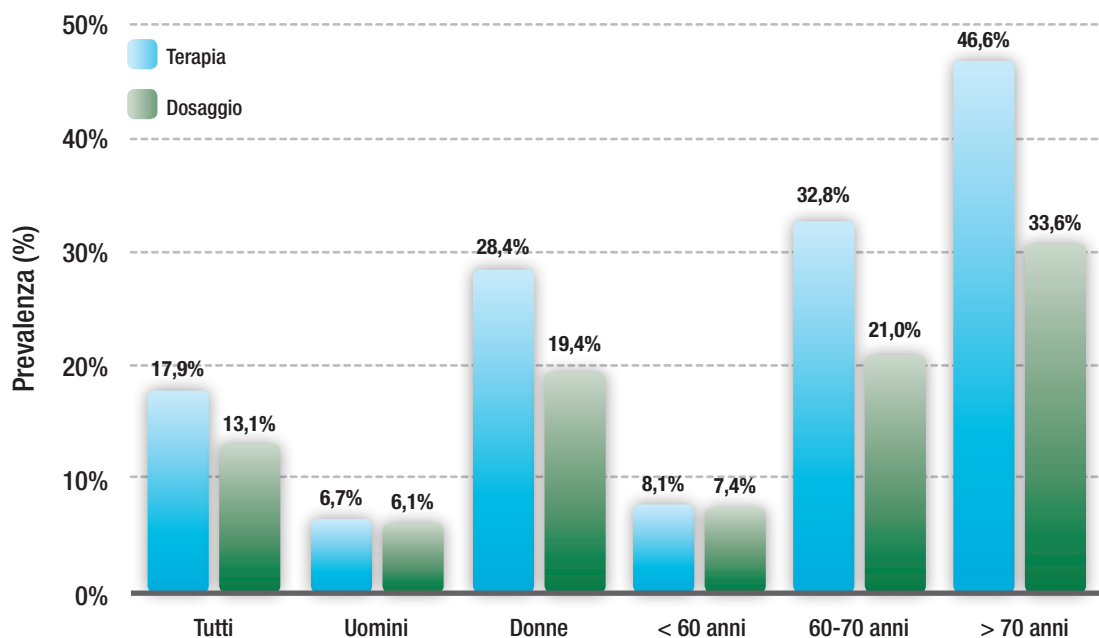


Figura 1.

Prevalenza della prescrizione del dosaggio e della terapia.

è stato prescritto un trattamento con vitamina D. La prescrizione della terapia vitaminica è notevolmente più frequente nelle donne (28,4%) rispetto agli uomini (6,3%) ed è fortemente influenzata dall'età: al di sopra dei 70 anni è stato trattato quasi il 50% degli assistiti. Anche la richiesta di dosaggio è più frequente nelle donne (19,4%) rispetto agli uomini 6,1%) e interessa il 30% dei pazienti ultrasettantenni.

La maggioranza dei pazienti trattati (89%) ha ricevuto una terapia a base di colecalciferolo.

I fattori più strettamente associati al trattamento sono risultati l'età, il sesso femminile, l'osteoporosi. Un esiguo numero di pazienti sono stati trattati con calcidiolo (3,5%) e calcitriolo (3,1%); i fattori associati alla terapia con questi farmaci sono, oltre a età e osteoporosi, rispettivamente la cirrosi epatica e l'insufficienza renale cronica.

Questi dati suggeriscono che l'attenzione dei colleghi si concentri maggiormente sulla popolazione femminile sia per quanto riguarda la ricerca di uno stato carenziale sia per la terapia. Probabilmente la popolazione femminile è considerata a maggior rischio per patologie osteometaboliche: l'osteoporosi è infatti il fattore più strettamente associato alla prescrizione di tutte le forme di vitamina D. Sembra evidente che l'orientamento sia quello di utilizzare la vitamina D come approccio terapeutico all'osteoporosi post-menopausale piuttosto che alla carenza di vitamina D in sé.

Dalla letteratura arrivano numerose conferme sul fatto che bassi livelli di vitamina D rappresentino una condizione di rischio per perdita di massa ossea e per fratture, specie se associati a deficit di ormoni sessuali. Il rischio di frattura non è un problema esclusivo della popolazione femminile. È stato più volte dimostrato che la somministrazione in soggetti anziani, di ambo i sessi, di dosi adeguate di vitamina D, in associazione a un buon introito di calcio si associa a una riduzione del rischio di frattura, specie di femore. È probabile che i risultati positivi siano dovuti anche a effetti extrascheletrici in particolare muscolari. Infatti, è stato ampiamente documentato un miglioramento dell'equilibrio, della forza muscolare e della mobilità funzionale e una riduzione del rischio di caduta in seguito al trattamento con vitamina D con notevoli risvolti positivi in termini socio-economici. In questa ottica sono state attuate campagne di prevenzione caratterizzate dalla somministrazione di un bolo annuale di 600.000 UI di colecalciferolo a tutta la popolazione anziana. L'utilizzo marginale dei metaboliti idrossilati (calcidiolo e calcitriolo) è conforme a quanto dettato dalle raccomandazioni. Infatti, solo negli stati più avanzati della insufficienza renale il meccanismo della idrossilazione è talmente compromesso da richiedere una terapia sostitutiva con calcitriolo. D'altra parte, proprio l'idrossilazione è il passaggio metabolico che limita il processo di attivazione della vitamina D e protegge dall'accumulo e dalla intossicazione per cui la somministrazione dei metaboliti attivi, in condizioni diverse dalla insufficienza renale grave, potrebbe essere irrazionale o, addirittura, pericolosa.

Quanti pazienti in trattamento non hanno mai effettuato un dosaggio della vitamina D?

Dei 3.312 pazienti sottoposti a trattamento con vitamina D, 1.523 (46%) non hanno mai avuto una prescrizione del dosaggio. Il trattamento con vitamina D senza preventivo dosaggio è considerato dalle linee guida appropriato nei soggetti più anziani, in particolare in quelli con età superiore a 70 anni, nei quali la prevalenza della carenza vitaminica è vicina al 100%. Nel nostro database l'età media dei soggetti trattati senza dosaggio (67,0 anni) non differiva significativamente dall'età media dei pazienti ai quali, invece, il dosaggio è stato richiesto (66,4 anni). In generale il dosaggio della vitamina D viene richiesto con maggiore frequenza proprio nella popolazione ultra-settantenne (Fig. 1).

Quali parametri demografici e clinici sono correlati al dosaggio della vitamina D?

È stata effettuata un'analisi multivariata per verificare quali caratteristiche demografiche e cliniche dei pazienti fossero correlate con la richiesta del dosaggio (Tab. III).

Sono risultati significativamente associati: l'età, il genere fem-

Tabella III. Condizioni cliniche che possono determinare una carenza di vitamina D.

Diminuita bio-disponibilità

- Fibrosi cistica
- Malattia celiaca
- Morbo di Whipple
- Morbo di Crohn
- Intervento di by-pass gastro-intestinale
- Farmaci che riducono l'assorbimento di grassi
- Obesità (sequestro della vitamina D nel tessuto adiposo)

Aumentato catabolismo / consumo

- Anticonvulsivi
- Glucocorticoidi
- Farmaci per il trattamento dell'AIDS o anti-rigetto
- Allattamento e gravidanza

Diminuita sintesi di 25(OH)D (somministrare anche calcidiolo)

- Grave insufficienza epatica

Perdite urinarie di 25(OH)D

- Sindrome nefrosica

Diminuita sintesi di 1,25(OH)2D (somministrare anche calcitriolo)

- Insufficienza renale cronica
- Iperfosforemia
- Deficit congeniti di 1-idrossilasi

minile, la diagnosi di osteoporosi, di celiachia, di insufficienza renale cronica, di cirrosi e il trattamento con vitamina D. Anche la variabile "medico" è risultata significativamente associata alla richiesta del dosaggio a testimonianza di un comportamento non omogeneo dei colleghi all'interno del gruppo.

Quale dose complessiva di colecalciferolo è stata prescritta nei pazienti risultati carenti?

In 366 pazienti era disponibile il risultato del dosaggio di vitamina D con valori inferiori a 20 ng/ml indicativi di uno stato carenziale (Tab. I). Per questi pazienti è stata valutata la dose cumulativa di vitamina D prescritta successivamente al dosaggio. Il grafico della Figura 2 riporta il numero di pazienti che hanno ricevuto dosaggi cumulativi crescenti di colecalciferolo nei primi 30, 180, 360 giorni dopo l'esito del dosaggio. Secondo le linee guida (Tab. IV), in caso di carenza, per conseguire valori sicuramente superiori a 30 ng/ml, si dovrebbe somministrare una dose cumulativa compresa tra 600.000 e 1.000.000 UI di colecalciferolo nell'arco di poche settimane a seconda dei livelli di 25(OH)D riscontrati. Dal grafico si evince chiaramente che, anche considerando la dose assunta nel primo anno di trattamento, solo una minoranza di pazienti riceve una dose cumulativa di vitamina di entità paragona-

bile. I colleghi tendono a sottodosare la terapia, nonostante il rischio di tossicità sia un evento molto raro. L'*Institute of Medicine* ha identificato in 4.000 UI/die la dose massima tollerata. Solo in pazienti affetti da malattie granulomatoze e iperparatiroidismo primitivo si raccomandano dosi più basse e controlli periodici dei livelli di 25(OH)D, in quanto, nelle suddette condizioni, si rileva una abnorme conversione substrato dipendente della 25(OH)D nel metabolita attivo 25(OH)2D. Inoltre nelle donne in gravidanza si sconsiglia l'utilizzo di dosi unitarie superiori alle 25.000 UI.

Dopo quanto tempo rispetto all'inizio della terapia è stato effettuato il primo dosaggio di controllo?

Infine, l'estrazione ha permesso di valutare sia la frequenza della richiesta di dosaggio che il tempo intercorso tra l'inizio della terapia con vitamina D e il primo controllo ematico. Le linee guida raccomandano un dosaggio ematico dopo almeno due anni dall'inizio della terapia. Abbiamo riscontrato che in circa il 60% dei pazienti in terapia con colecalciferolo il dosaggio ematico è stato richiesto dopo un periodo di tempo superiore a un anno.

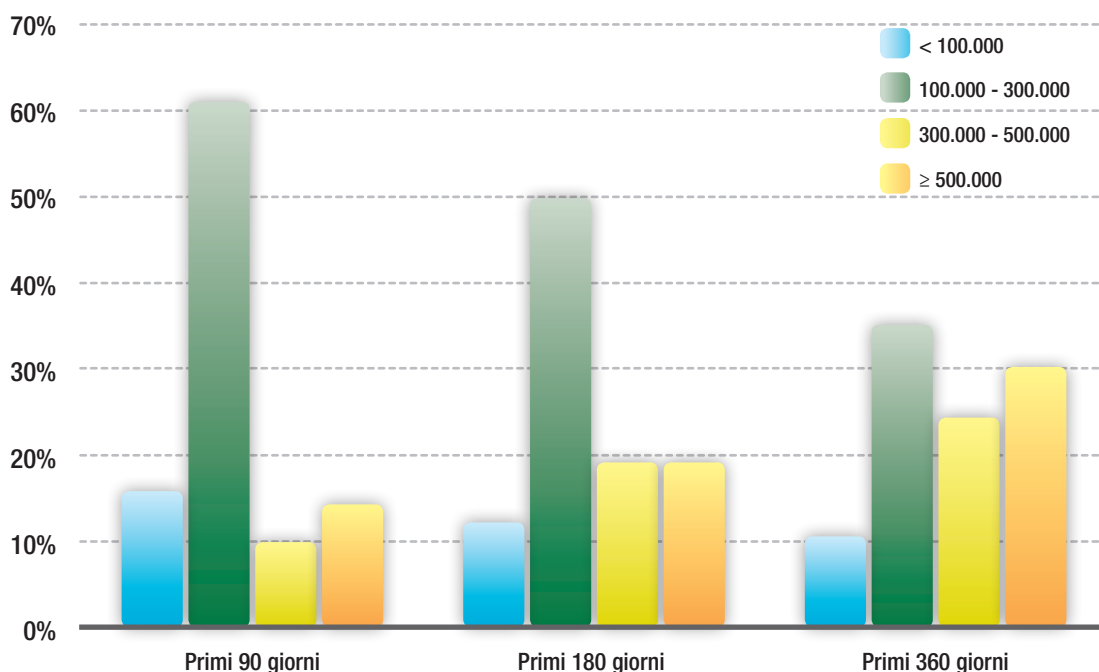


Figura 2.

Dose cumulativa somministrata in pazienti con carenza documentata.

Tabella IV. Stima della dose terapeutica e della dose di mantenimento in funzione del livello di vitamina D.

Valore basale	Dose terapeutica cumulativa (UI)	Dose giornaliera di mantenimento (UI)
< 10 ng/ml o 25 nmol/l	1.000.000	2.000
10-20 ng/ml o 25- 50 nmol/l	600.000	1.000
20-30 ng/ml o 50-75 nmol/l	300.000	800

Considerazioni conclusive

I risultati di questa piccola ricerca, anche per l'esiguo numero di medici coinvolti, non sono certamente generalizzabili e non hanno la pretesa di rappresentare il comportamento prescrittivo di tutti i medici di medicina generale italiani. Tuttavia essi trovano puntuale corrispondenza in quanto da me riscontrato empiricamente durante i periodi di attività tutoriale in medicina generale svolti nell'ambito del corso di formazione.

La principale criticità è rappresentata dal fatto che la diagnosi e la terapia dell'ipovitaminosi D sono prevalentemente considerate come una componente del trattamento della osteoporosi post-menopausale. Ciò conduce a una sostanziale sottostima del problema nei soggetti di sesso maschile e di età avanzata che potrebbero notevolmente avvantaggiarsi di una supplementazione con vitamina D.

La richiesta del dosaggio della vitamina D è maggiormente frequente nei pazienti di età più avanzata e in particolare nella fascia di età oltre i 70 anni nella quale, secondo le linee guida, potrebbe essere evitata.

Infine, sembra esserci una sostanziale uniformità nei regimi terapeutici effettuati con dosaggi medio-bassi anche nei pazienti nei quali, essendo documentato uno stato carenziale, sarebbe necessaria una dose di attacco e, solo successivamente, una dose di mantenimento. Ne deriva la tendenza alla persistenza dello stato carenziale che probabilmente è alla base del fenomeno per cui, in una significativa percentuale di pazienti trattati, i controlli dei livelli plasmatici della vitamina D sono effettuati più precocemente e più frequentemente di quanto consigliato dai documenti di indirizzo.

Sarebbe, a mio avviso, interessante poter estendere l'analisi dei comportamenti prescrittivi a un numero più elevato di medici di medicina generale e utile intraprendere iniziative per conseguire un consenso più puntuale sulla gestione dell'ipovitaminosi D

al fine di uniformare e migliorare la gestione di questo importante problema di salute.

Ringraziamenti

Ringrazio i colleghi che mi hanno fornito i dati estratti dalle cartelle cliniche: Mauro Alba, Claudio Barbato, Vincenzo Bini, Stanislao Caputo, Gaetano D'Ambrosio, Antonio De Bari, Mario Domenico Dell'Orco, Vito De Robertis, Fernando De Vitis, Lallo Madami, Paolo Mangione, Domenico Pasculli, Giovanni Poretti, Fiorenza Tota.

Bibliografia di riferimento

- Adami S, Bertoldo F, Braga V, et al. *25-hydroxy vitamin D levels in healthy premenopausal woman: association with bone turnover markers and bone mineral density*. Bone 2009;45:423-6.
- Adami S, Romagnoli E, Carnevale V, et al.; Italian Society for Osteoporosis, Mineral Metabolism and Bone Diseases (SIOMMMS). *Linee guida su prevenzione e trattamento dell'ipovitaminosi D con colecalciferolo*. Reumatismo 2011;63:129-47.
- Bischoff-Ferrari HA, Willett WC, Orav EJ, et al. *A pooled analysis of vitamin D requirement for fracture prevention*. N Engl J Med 2012;367:40-9.
- Holick MF. *Vitamin D deficiency*. N Engl J Med 2007;357:266-81.
- Jones G. *Why dialysis patients need combination therapy with both cholecalciferol and calcitriol analogs*. Semin Dial 2010;23:239-43.
- Ravani P, Malberti F, Tripepi G, et al. *Vitamina D levels and patient outcome in chronic kidney disease*. Kidney International 2009;75:88-95.
- Ross AC, Taylor CL, Yaktine AL, et al., editors; Institute of Medicine (US) Committee to Review Dietary Reference Intakes for Vitamin D and Calcium. *Dietary Reference Intakes for Vitamin D and Calcium*. Institute of Medicine. National Academics Press 2010.
- Van der Wielen RP, Lowik MR, Van den Berg H, et al. *Serum vitamin D concentrations among elderly people in Europe*. Lancet 1995;346(8969):207-10.

SEZIONE DI AUTO VALUTAZIONE



In quale fascia di età sarebbe più opportuno richiedere un dosaggio del 25(OH)D?

- Indipendentemente dall'età
- Età inferiore a 60 anni
- Età superiore a 70 anni
- Tra i 60 e 70 se presenti fattori di rischio per ipovitaminosi o uno stile di vita non adeguato

La carenza di vitamina D è definita da concentrazioni di 25(OH)D:

- < 20 ng/ml
- 20-30 ng/ml
- < 10 ng/ml
- > 30 ng/ml

In caso di riscontrata carenza quale la dose di vitamina D è necessario somministrare nelle prime 4-6 settimane?

- 600.000-1.000.000 UI
- 300.000-600.000 UI
- 100.000-300.000 UI
- 100.000 UI

Dopo quanto tempo dall'inizio del trattamento con vitamina D è opportuno richiedere un controllo ematico della vitamina D?

- 2 anni
- 1 anno
- 6 mesi
- < 6 mesi



PACINI
EDITORE
MEDICINA

Verifica subito le risposte on line www.diabete-rivistamedia.it

La Dislipidemia Aterogena e la Microangiopatia Diabetica

Riassunto

Numerose evidenze suggeriscono un ruolo della dislipidemia aterogena come fattore di rischio indipendente per le complicanze microangiopatiche del diabete, in particolare retinopatia e nefropatia, ma a oggi non esiste consenso unanime sulla sua rilevanza clinica.

Il prolungamento della vita media dei soggetti affetti da diabete mellito e i progressi ottenuti negli ultimi anni nel campo della diagnosi e dello screening si sono tradotti in un incremento della prevalenza delle sue complicanze croniche, con pesanti conseguenze sulla qualità della vita dei pazienti e sui costi della malattia.

In particolare le due più frequenti complicanze microangiopatiche del diabete, la retinopatia e la nefropatia, rappresentano importanti cause di cecità e insufficienza renale cronica, rispettivamente.

L'iperglicemia è considerata il *primum movens* del danno vascolare, attraverso molteplici meccanismi, tra cui la glucotossicità diretta, la glicosilazione non enzimatica, l'attivazione della via metabolica dell'aldoso-reduttasi o via dei polioli, l'auto-ossidazione del glucosio e lo stress ossidativo. Nella patogenesi della microangiopatia, anche l'ipertensione arteriosa gioca un ruolo patogenetico importante, tanto che le principali società scientifiche raccomandano di mantenere i target glicemici e pressori per scongiurare l'insorgenza o rallentare la progressione sia della retinopatia che, soprattutto, della nefropatia diabetica.

Tuttavia, nonostante il raggiungimento degli obiettivi raccomandati, una parte ancora cospicua di soggetti affetti da diabete continua a sviluppare le complicanze microangiopatiche¹, lasciando ipotizzare che altri fattori, quali la dislipidemia, il fumo, l'obesità, fattori genetici ed etnici, possano contribuire allo sviluppo e alla progressione della microangiopatia diabetica.

La dislipidemia cosiddetta "aterogena" associata al diabete, e in generale agli stati di insulino-resistenza, è caratterizzata da ipertrigliceridemia, bassi livelli di colesterolo HDL (C-HDL), iperlipemia post-prandiale e presenza di LDL piccole e dense. Una serie crescente di evidenze scientifiche oggi supporta il ruolo della dislipidemia quale fattore di rischio indipendente per la retinopatia e la nefropatia diabetica.

Tra queste, un ampio studio multicentrico che ha coinvolto più di 2.500 soggetti con diabete mellito tipo 2 (DMT2) reclutati in 13 paesi – tra cui l'Italia – ha dimostrato un'associazione indipendente tra la microangiopatia, e in particolare la nefropatia diabetica, e la dislipidemia aterogena, dopo aver corretto per numerosi fattori confondenti, inclusi i livelli di colesterolo LDL (LDL-C)². Nello specifico, in questo studio, ogni aumento di 44 mg/dl (≈ 1 quintile) dei livelli di trigliceridi si traduceva in un incremento di 1,16 volte del rischio di microangiopatia (95% CI 1,11-1,22), mentre la riduzione di 8 mg/dl (≈ 1 quintile) nei livelli di C-HDL comportava una

Giuseppina T. Russo¹, Annalisa Giandalia¹,
Gaudenzio Stagno², Elisabetta L. Romeo¹,
Maria Concetta Ruffo¹, Marco Muscianisi¹,
Maria Carmela Sottile¹, Fiorella Forte¹,
Domenico Cucinotta¹

¹ Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale,
Università di Messina; ² ASP 5 di Reggio Calabria

Parole chiave

Diabete Mellito
Microangiopatia
Dislipidemia

Indirizzo per la corrispondenza

ANNALISA GIANDALIA
agiandalia@yahoo.it

riduzione di 0,92 volte di tale rischio (95% CI 0,88-0,96). Per la malattia renale considerata singolarmente, quest'associazione era ancora più evidente, dal momento che il rischio associato all'aumento dei trigliceridi era di 1,23 (95% CI 1,16-1,31), mentre l'aumento dei livelli di HDL-C lo riduceva di 0,86 volte (95% CI 0,82-0,91)².

In linea con questi risultati, vi sono quelli di altri studi recenti, condotti anche in Italia. Penno et al., ad esempio, hanno recentemente dimostrato un'associazione indipendente dell'ipertrigliceridemia con la nefropatia diabetica, ma non con la retinopatia, nell'ampia popolazione dello studio italiano RIACE (*Renal Insufficiency And Cardiovascular Events*)³. Risultati confermati da un altro studio prospettico italiano, in cui il rapporto trigliceridi/C-HDL si associava positivamente al rischio di entrambe le complicanze (*end point* composito) in un gruppo di più di 900 soggetti con DMT2, in maniera indipendente da livelli di LDL-C, HbA_{1c}, fumo, ipertensione arteriosa e altre variabili confondenti⁴. Recentemente sono stati pubblicati i risultati ottenuti dall'osservazione dei dati del *database* degli Annali dell'Associazione Medici Diabetologi (AMD), cui partecipa la maggior parte dei centri diabetologici italiani⁵. In questo studio longitudinale, che è a oggi il più ampio condotto su questa tematica, dopo quattro anni di osservazione, livelli di C-HDL < 40 mg/dl negli uomini e < 50 mg/dl nelle donne e livelli di trigliceridi superiori a 150 mg/dl erano predittori indipendenti di nefropatia diabetica, in una popolazione di oltre 15.000 soggetti con DMT2 senza nefropatia iniziale e con livelli di LDL-C controllati (< 130 mg/dl). In particolare, livelli elevati di trigliceridi si associavano a un incremento del 35% del rischio di sviluppare almeno una delle tre condizioni utilizzate per definire il danno renale, cioè albuminuria, velocità di filtrazione glomerulare (GFR) < 60 ml/min oppure declino del GFR superiore al 30% del filtrato glomerulare durante il periodo di osservazione. Per i livelli bassi di C-HDL questo incremento del rischio era ancora maggiore, pari al 44%⁵.

Questi risultati sono in linea con quelli dello studio ADVANCE (*The Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicron-MR Controlled Evaluation Study*), l'unico studio prospettico a oggi paragonabile ai dati degli Annali per numerosità del campione⁶. Infatti, anche nei soggetti con DMT2 a elevato rischio cardiovascolare partecipanti a questo studio, bassi livelli basali di C-HDL erano predittori indipendenti di sviluppo e di progressione della nefropatia diabetica, ma non di retinopatia, dopo un periodo di osservazione di 5 anni⁶. In questo studio, inoltre, livelli di C-HDL nel terzile inferiore conferivano un incremento del rischio di eventi renali del 19%, rispetto al terzile più alto (OR 1,19; 95% CI 1,08-1,32, p = 0,0005)⁶.

L'associazione della retinopatia diabetica con la dislipidemia aterogena risulta quindi essere meno forte, rispetto alla nefropatia^{2,3,6}, nondimeno alcune osservazioni sembrano suggerire che le due principali componenti della dislipidemia aterogena possano avere un impatto differente sulle complicanze microangiopatiche, con un'influenza maggiore dell'ipertrigliceridemia

sulla retinopatia e dei ridotti livelli di C-HDL sulla nefropatia^{3,6}. Tuttavia, il ruolo della dislipidemia aterogena come fattore di rischio indipendente per la microangiopatia diabetica non è riconosciuto in modo unanime, giacché altri Autori non hanno trovato alcuna associazione tra dislipidemia aterogena e rischio di retinopatia o nefropatia diabetica^{7,8}.

Questi risultati controversi potrebbero dipendere da diversi fattori, legati alle caratteristiche della popolazione investigata, al disegno dello studio così come ai meccanismi fisiopatologici sottostanti, ancora poco conosciuti.

Inoltre, la dislipidemia diabetica potrebbe avere un impatto genere-specifico sullo sviluppo delle complicanze microangiopatiche. Esistono, infatti, differenze legate al genere nel metabolismo lipidico che fanno la loro comparsa già durante l'adolescenza e si accentuano successivamente nel corso degli anni, a causa delle complesse modifiche ormonali legate alla gravidanza e alla menopausa. Tali differenze di genere sembrano condizionare anche le alterazioni metaboliche associate al diabete così come, verosimilmente, l'impatto che i lipidi hanno sul rischio cardiovascolare⁹.

A tale riguardo, Hanai et al. hanno dimostrato che bassi livelli di C-HDL si associano con la progressione della nefropatia negli uomini, ma non nelle donne¹⁰, analogamente a quanto osservato in altri studi, in cui la dislipidemia diabetica non mostrava alcun impatto sulla nefropatia e la retinopatia nelle donne con DMT2^{11,12}. Anche uno studio osservazionale giapponese ha dimostrato come il sesso maschile sia un predittore indipendente per l'insorgenza di albuminuria, ma non per il declino del filtrato glomerulare in un'ampia coorte di soggetti con DMT2, senza evidenza di malattia renale al basale. In questa coorte, inoltre, bassi livelli di C-HDL erano predittori del declino del filtrato glomerulare, unitamente all'età, ai valori di pressione arteriosa e ai valori basali di filtrato glomerulare¹³.

Evidenze recenti suggeriscono, inoltre, come il ruolo protettivo delle HDL non dipenda solo dai livelli circolanti, ma anche dalla loro composizione in lipidi, proteine, dimensioni, ecc.; le HDL rappresentano, infatti, un insieme eterogeneo di particelle¹⁴, identificabili attraverso diverse metodiche, inclusa l'elettroforesi in gradiente di gel, con cui è possibile riconoscere diverse sottopopolazioni HDL con significato clinico ancora solo parzialmente noto. È stato dimostrato come le caratteristiche "qualitative" delle HDL possano essere ancora più importanti della stessa "quantità" di HDL-C in circolo, nel condizionare il rischio cardiovascolare¹⁵ e questo potrebbe essere traslato, almeno in parte, anche sul rischio microangiopatico. Il diabete, in particolare, sembra associato a complesse alterazioni nella composizione delle sottopopolazioni delle HDL, con una deplezione delle particelle più larghe e ricche di lipidi e quindi più aterogene e un aumento in quelle più piccole e meno ateroprotettive¹⁶.

L'effetto protettivo delle HDL nei confronti del rischio cardiovascolare non si limita al loro ruolo nel trasporto inverso del colesterolo, ma comprende anche numerosi effetti benefici pleiotro-

pici sull'infiammazione cronica sistemica, sulla coagulazione e sullo stress ossidativo, tutti meccanismi fisiopatologici coinvolti anche nella microangiopatia diabetica.

Le diverse sottopopolazioni HDL potrebbero anche modulare il processo di flogosi cronica alla base dell'aterosclerosi, come suggerito da un recente studio che ha dimostrato un'associazione negativa delle particelle di HDL più ateroprotettive con i livelli circolanti di proteina C-reattiva (PCR) e interleuchina-6 in donne affette da DMT2¹⁷.

Alla luce di queste evidenze, il solo dosaggio dei livelli circolanti delle principali frazioni lipidiche potrebbe non essere sufficiente per far emergere l'associazione tra la dislipidemia diabetica e le complicanze microangiopatiche. In linea con questa ipotesi è la dimostrazione di un'associazione significativa e indipendentemente dei livelli di ApoA1 e apoB e del rapporto apoB/apoA1 con l'incidenza e la gravità della retinopatia diabetica¹⁸.

Anche la predisposizione genetica può giocare un ruolo nel modulare gli effetti della dislipidemia diabetica sulle complicanze microvascolari. Più del 50% del C-HDL circolante è, infatti, geneticamente determinato e diverse varianti in geni che codificano per proteine chiave nel metabolismo lipidico, come ad esempio la variante comune del gene TaqIB che codifica per la *cholesterol ester transfer protein* (proteina di trasferimento degli esteri del colesterolo; CETP), possono influenzare la dislipidemia aterogena e il suo eventuale coinvolgimento nella microangiopatia diabetica¹⁶.

Potenziali meccanismi fisiopatologici alla base dell'associazione tra dislipidemia aterogena e microangiopatia diabetica

I meccanismi fisiopatologici alla base dell'associazione tra dislipidemia e microangiopatia diabetica sono ancora poco noti. Il rene partecipa al metabolismo lipidico e studi recenti hanno dimostrato che l'infiltrazione e il deposito intrarenale di lipidi provocato da alterazioni nella loro sintesi, *uptake* o efflusso, può provocare l'induzione dello stress ossidativo e il rilascio di citochine proinfiammatorie e di fattori di crescita, che si traducono in glomerulosclerosi e danno tubulo-interstiziale¹⁹. È noto infatti che le HDL possiedono proprietà anti-trombotiche, anti-ossidanti, antinfiammatorie e anti-apoptotiche, che potrebbero essere tutte variamente coinvolte nel danno microvascolare²⁰.

Per quanto riguarda il ruolo dei trigliceridi, è noto che l'ipetri-gliceridemia determina l'accumulo di acidi grassi (NEFA) nelle cellule parenchimali di vari tessuti, quali epatociti, miociti e beta cellule pancreatiche, un fenomeno noto come lipotossicità. Sembra che, anche a livello renale, la lipotossicità possa essere responsabile di un processo di danno tubulare e sclerosi glomerulare^{21 22}.

Infine, è bene evidenziare che nei soggetti con diabete, le com-

plicanze microangiopatiche potrebbero seguire percorsi fisiopatologici comuni con la macroangiopatia.

Studi *cross-sectional* hanno dimostrato che la retinopatia diabetica è un indicatore di rischio indipendente per l'aterosclerosi subclinica nei pazienti con recente diagnosi di diabete²³ e la sua gravità si correla con la gravità dell'aterosclerosi carotidea²⁴.

In un gruppo di soggetti senza storia di malattia cardiovascolare, le complicanze microangiopatiche (renale e retinica) costituivano un fattore di rischio indipendente per cardiopatia ischemica, specialmente nelle donne (1,6 95% CI 1,2-2,21 negli uomini, 1,5 95% CI 1,0-2,2 nelle donne)²⁵.

Risultati corroborati da uno studio recentissimo, che ha chiaramente evidenziato come il rischio di eventi cardiovascolari maggiori nei soggetti con DMT2 si associ al numero di complicanze microangiopatiche presenti²⁶.

Queste osservazioni suggeriscono che micro- e macroangiopatia possono condividere dei meccanismi fisiopatologici comuni ed essere sostenute dagli stessi fattori di rischio, inclusa la dislipidemia aterogena.

Conclusioni

I grandi trial ci hanno insegnato che mantenere la glicemia e la pressione arteriosa entro i target desiderati riduce, ma non annulla l'incidenza e la progressione della microangiopatia diabetica, lasciando un'ampia fetta di pazienti con un rischio residuo di sviluppare queste temibili complicanze.

Anche se il ruolo della dislipidemia aterogena associata al diabete nello sviluppo delle complicanze microangiopatiche non è stato ancora del tutto chiarito, i dati a oggi disponibili suggeriscono l'opportunità di valutare attentamente il profilo lipidico dei soggetti con diabete mellito, al fine di ridurre il rischio non solo di complicanze macroangiopatiche ma anche di microangiopatia. Appare quindi sempre più evidente che una gestione a tutto tondo, che non si limiti al raggiungimento dei valori *target* di glicemia, ma che coinvolga tutti i possibili fattori di rischio associati, quali l'ipertensione arteriosa, l'obesità e appunto, la dislipidemia in tutte le sue sfaccettature, possa essere l'atteggiamento giusto per prevenire le complicanze sia macro- che microangiopatiche del diabete, in attesa di trials di intervento che dimostrino che la correzione farmacologica della dislipidemia possa apportare benefici definitivi in termini di riduzione del rischio.

Bibliografia

- 1 Ismail-Beigi F, Craven TE, O'Connor PJ, et al.; ACCORD Study Group. *Combined intensive blood pressure and glycemic control does not produce an additive benefit on microvascular outcomes in type 2 diabetic patients*. *Kidney Int.* 2012;81:586-94.
- 2 Sacks FM, Hermans MP, Fioretto P, et al. *Association between plasma triglycerides and high-density lipoprotein cholesterol and*

- microvascular kidney disease and retinopathy in type 2 diabetes mellitus: a global case-control study in 13 countries.* Circulation 2014;129:999-1008.
- 3 Penno G, Solini A, Zoppini G, et al. *Hypertriglyceridemia is independently associated with renal, but not retinal complications in subjects with type 2 diabetes: a cross-sectional analysis of the Renal Insufficiency And Cardiovascular Events (RIACE) Italian Multicenter Study.* PLoS One 2015;10:e0125512.
 - 4 Zoppini G, Negri C, Stoico V, et al. *Triglyceride-high-density lipoprotein cholesterol is associated with microvascular complications in type 2 diabetes mellitus.* Metabolism 2012;61:22-9.
 - 5 Russo GT, De Cosmo S, Viazzi F, et al.; AMD-Annals Study Group. *Plasma Triglycerides and HDL-C Levels Predict the Development of Diabetic Kidney Disease in Subjects With Type 2 Diabetes: The AMD Annals Initiative.* Diabetes Care 2016;39:2278-87.
 - 6 Morton J, Zoungas S, Li Q, et al.; ADVANCE Collaborative Group. *Low HDL cholesterol and the risk of diabetic nephropathy and retinopathy: results of the ADVANCE study.* Diabetes Care 2012;35:2201-6
 - 7 Lin J, Hu FB, Mantzoros C, et al. *Lipid and Inflammatory Biomarkers and Kidney Function Decline in Type 2 Diabetes.* Diabetologia 2010;53:263-7.
 - 8 Wong TY, Klein R, Islam FM, et al. *Diabetic retinopathy in a multi-ethnic cohort in the United States.* Am J Ophthalmol 2006;141:446-55.
 - 9 Russo GT, Giandalia A, Romeo EL, et al. *Gender differences in lipoprotein metabolism. Lipoproteine e loro metabolismo: differenze di genere.* The Italian Journal of Gender-Specific Medicine 2015;1:58-65.
 - 10 Hanai K, Babazono T, Yoshida N, et al. *Gender differences in the association between HDL cholesterol and the progression of diabetic kidney disease in type 2 diabetic patients.* Nephrol Dial Transplant 2012;27:1070-5.
 - 11 Tolonen N, Hietala K, Forsblom C, et al.; FinnDiane Study Group. *Associations and interactions between lipid profiles, retinopathy and nephropathy in patients with type 1 diabetes: the FinnDiane Study.* J Intern Med 2013;274:469-79.
 - 12 Wong TY, Klein R, Islam FM, et al. *Diabetic retinopathy in a multi-ethnic cohort in the United States.* Am J Ophthalmol 2006;141:446-55.
 - 13 Takagi M, Babazono T, Uchigata Y. *Differences in risk factors for the onset of albuminuria and decrease in glomerular filtration rate in people with Type 2 diabetes mellitus: implications for the pathogenesis of diabetic kidney disease.* Diabet Med 2015;32:1354-60.
 - 14 Asztalos B, Sloop CH, Wong L, et al. *Two-dimensional electrophoresis of plasma lipoproteins: recognition of new apo A-I-containing subpopulations.* Biochim Biophys Acta 1993;1169:291-300.
 - 15 Asztalos BF, Roheim PS, Milani RL, et al. *Distribution of ApoA-I-containing HDL subpopulations in patients with coronary heart disease.* Arterioscler Thromb Vasc Biol 2000;20:2670-6.
 - 16 Russo GT, Horvath KV, Di Benedetto A, et al. *Influence of menopause and cholesteryl ester transfer protein (CETP) TaqIB polymorphism on lipid profile and HDL subpopulations distribution in women with and without type 2 diabetes.* Atherosclerosis 2010;210:294-301.
 - 17 Russo GT, Giandalia A, Romeo EL, et al. *Markers of Systemic Inflammation and Apo-AI Containing HDL Subpopulations in Women with and without Diabetes.* Int J Endocrinol 2014;2014:607924.
 - 18 Sasongko MB, Wong TY, Nguyen TT, et al. *Serum apolipoprotein AI and B are stronger biomarkers of diabetic retinopathy than traditional lipids.* Diabetes Care 2011;34:474-9.
 - 19 Weinberg JM *Lipotoxicity.* Kidney Int 2006;70:1560-6.
 - 20 Rye KA, Barter PJ. *Cardioprotective functions of HDLs.* J Lipid Res 2014;55:168-79.
 - 21 Vaziri ND. *Lipotoxicity and impaired high density lipoprotein-mediated reverse cholesterol transport in chronic kidney disease.* J Ren Nutr 2010;20(5 Suppl):S35-43.
 - 22 Izquierdo-Lahuerta A, Martínez-García C, Medina-Gómez G. *Lipotoxicity as a trigger factor of renal disease.* J Nephrol 2016;29:603-10.
 - 23 Son JW, Jang EH, Kim MK, et al. *Diabetic retinopathy is associated with subclinical atherosclerosis in newly diagnosed type 2 diabetes mellitus.* Diabetes Res Clin Pract 2011;91:253-9.
 - 24 De Kreutzenberg SV, Coracina A, Volpi A, et al. *Microangiopathy is independently associated with presence, severity and composition of carotid atherosclerosis in type 2 diabetes.* Nutr Metab Cardiovasc Dis 2011;21:286-93.
 - 25 Avogaro A, Giorda C, Maggini M, et al.; Diabetes and Informatics Study Group, Association of Clinical Diabetologists, Istituto Superiore di Sanità. *Incidence of coronary heart disease in type 2 diabetic men and women: impact of microvascular complications, treatment, and geographic location.* Diabetes Care 2007;30:1241-7
 - 26 Brownrigg JR, Hughes CO, Burleigh D, et al. *Microvascular disease and risk of cardiovascular events among individuals with type 2 diabetes: a population-level cohort study.* Lancet Diabetes Endocrinol 2016;4:588-97.



SEZIONE DI AUTO VALUTAZIONE

La dislipidemia aterogena associata al diabete è caratterizzata da:

- elevati livelli di colesterolo totale e di trigliceridi
- bassi livelli di colesterolo HDL e LDL, iperlipemia postprandiale
- ipertrigliceridemia, bassi livelli di colesterolo HDL, presenza in circolo di LDL piccole e dense
- iperlipemia post-prandiale, elevati livelli di colesterolo LDL e HDL

Sono fattori di rischio per le complicanze microangiopatiche del DMT2:

- il fumo, l'ipertensione arteriosa e la durata della malattia diabetica
- accanto a fattori di rischio noti, esistono altri fattori emergenti con significato clinico ancora da verificare, tra i quali la dislipidemia
- nessuna delle precedenti
- A + B

Le lipoproteine HDL hanno proprietà ateroprotettive in quanto:

- hanno un ruolo cruciale nel trasporto inverso del colesterolo
- hanno attività antinfiammatoria e anti-ossidante
- possiedono proprietà anti-trombotiche e anti-apoptotiche
- tutte le precedenti

Le sottopopolazioni HDL:

- sono particelle con differente contenuto in lipidi e proteine, che sembrano avere diverso impatto sul rischio cardiovascolare
- le più larghe e ricche in lipidi sono più ateroprotettive
- il diabete determina complesse alterazioni delle HDL, con aumento delle frazioni più aterogene
- A + C



PACINI
EDITORE
MEDICINA

Verifica subito le risposte on line www.diabete-rivistamedia.it

La Diagnosi della Dislipidemia Familiare

Salvatore Totaro

Specialista in Medicina Interna, Cardiologia
Medico di Medicina Generale,
Responsabile Area Cardiovascolare SIMG, Messina

Parole chiave

Ipercolesterolemia
FH
Dislipidemie

Riassunto

Le dislipidemie rappresentano uno dei più importanti fattori causali delle malattie cardiovascolari. Si tratta di condizioni cliniche nelle quali sono presenti alterazioni qualitative e/o quantitative dei lipidi e delle lipoproteine plasmatiche. Possono essere primitive (genetica) o secondarie ad altra patologia. Nell'ambito delle forme primitive, l'ipercolesterolemia familiare è la più frequente tra le cause genetiche di malattia cardiovascolare precoce, in quanto causa l'esposizione per tutta la durata della vita a elevati livelli di colesterolemia LDL. Milioni di persone in tutto il mondo non sanno di essere, assieme alle loro famiglie, ad alto rischio di un evento ischemico cardiaco (ad es. infarto miocardico), cerebrale (ictus) o vascolare periferico (ateromasia carotidea, arteriopatia periferica). Se non trattati, gli uomini e le donne affette da ipercolesterolemia familiare nella forma eterozigote sviluppano tali patologie rispettivamente prima dei 55 e dei 60 anni, mentre gli omozigoti non sottoposti a terapia muoiono prima dei 20 anni. La diagnosi precoce permetterebbe un'adeguata prevenzione e opportune terapie riducendo la mortalità e la morbilità cardiovascolare.

Introduzione

L'ipercolesterolemia familiare (*familial hypercholesterolaemia*, FH) è una frequente causa genetica di malattia coronarica precoce (*coronary heart disease*, CHD), cioè infarto del miocardio e angina pectoris, a causa dell'esposizione per tutta la durata della vita a elevati livelli di colesterolo LDL (*low-density lipoprotein*). Se non trattati, gli uomini e le donne con FH eterozigote con livelli di colesterolo di 8-15 mmol/l (310-580 mg/dl) sviluppano CHD rispettivamente prima dei 55 e dei 60 anni, mentre gli omozigoti con livelli di colesterolo di 12-30 mmol/l (460-1160 mg/dl) sviluppano CHD in età giovanile, e, se non sottoposti a terapia, muoiono prima dei 20 anni. Tuttavia, una volta diagnosticati, gli eterozigoti possono essere efficacemente trattati con farmaci ipocolesterolemizzanti per attenuare lo sviluppo di aterosclerosi e prevenire la CHD. Infatti, se gli individui con FH eterozigote (generalmente indicata come FH) sono diagnosticati relativamente presto nella vita e sono efficacemente trattati con statine, il loro rischio di infarto miocardico si avvicina a quello della popolazione generale. Il grado di sottostima e sottotrattamento di individui con FH nella popolazione generale è in gran parte sconosciuto. Si ritiene generalmente che tra i soggetti di razza bianca vi sia una prevalenza di FH eterozigote pari a 1/500 e di FH omozigote pari a 1/1.000.000; tuttavia questi individui, nella maggior parte dei Paesi, non vengono diagnosticati. Inoltre, questa prevalenza stimata teoricamente rappresenta probabilmente una sottostima, in quanto si

Indirizzo per la corrispondenza

SALVATORE TOTARO
totarosalvatore@alice.it

basa sui tassi di prevalenza in campioni di pazienti ricoverati in ospedale e su registri di patologia, ed è influenzata dalla morte precoce nei pazienti con FH. Molti individui e famiglie con FH non sono identificati perché se affetti da CHD vengono considerati parte dell'enorme numero di persone con CHD e di conseguenza sono sottodiagnosticati e quindi sottotrattati.

Come diagnosticare le forme familiari

Sono facilmente sospettabili e riconoscibili in base ai soli valori molto elevati di colesterolo (> 500 mg/dl) o di TG (> 750 mg/dl), l'ipercolesterolemia familiare omozigote e il deficit familiare di lipoproteinlipasi e di apo-CII. In questi casi è necessario l'invio diretto ai centri di secondo livello, dopo aver ricontrollato il dato laboratoristico almeno una volta.

In caso di valori di colesterolo e di TG non elevatissimi, la diagnosi è più difficoltosa: per questo motivo sembra opportuno mantenere una bassa soglia per l'iniziale sospetto diagnostico, e considerare la possibilità di forma familiare in presenza di CT > 250 mg/dl e/o di TG > 250 mg/dl.

Nella "buona pratica clinica" si rende necessario ricontrollare il profilo lipidico completo dopo un periodo di dieta adeguata, riduzione di un eventuale eccesso ponderale e svolgimento di attività fisica regolare. È inoltre necessaria l'indagine anamnestica familiare per eventi CV precoci e dislipidemie. Bisogna sempre considerare ed escludere la possibilità di forme secondarie.

A questo punto sarà possibile valutare la diagnosi di:

- ipertrigliceridemia familiare;
- ipercolesterolemia familiare eterozigote;
- iperlipemia familiare combinata;
- disbetalipoproteinemia.

Mentre per la diagnosi d'ipertrigliceridemia familiare è sufficiente la conferma di valori elevati in almeno un familiare di primo grado, per le altre forme familiari i criteri diagnostici sono più complessi.

L'ipercolesterolemia familiare

L'FH è una malattia ereditaria caratterizzata da livelli plasmatici molto elevati di colesterolo LDL (lipoproteine a bassa densità) e da un aumento del rischio di coronaropatia precoce (CHD).

In tutto il mondo, molte persone adulte non affette da FH hanno elevati livelli di colesterolo LDL (LDL-C) nel sangue ma, in caso di FH, i valori di LDL-C sono elevati dalla nascita. Vi sono due tipi di FH: la eterozigote (*Heterozygous Familial Hypercholesterolaemia*, HeFH) e la omozigote (*Homozygous Familial Hypercholesterolaemia*, HoFH).

Molti soggetti adulti presentano elevati livelli di LDL-C nel sangue (ipercolesterolemia non familiare), ma i pazienti con FH presentano sin dalla nascita livelli di LDL-C almeno 2 volte superiori (in genere > 190 mg/dl [> 5 mmol/l]) (Fig. 4). Tuttavia, il fenotipo della FH può variare e non in tutti i casi di FH si riscontrano livelli elevati di LDL-C alla diagnosi.

La HoFH non trattata è caratterizzata da un'ipercolesterolemia estremamente elevata, con livelli di LDL-C > 500 mg/dl (> 13 mmol/l) (Fig. 1).

Elevati livelli di LDL-C nel paziente FH sono causa di aterosclerosi precoce e ingravescente e aumentato rischio di eventi cardiovascolari in età giovanile.

È stato stimato che l'esposizione cumulativa a livelli di LDL-C di ~160 mg/dl (~4,1 mmol/l), sufficiente perché si sviluppi CHD all'età di 55 anni nei soggetti non affetti da FH, possa essere raggiunta all'età di 35 anni nei pazienti affetti da HeFH non trattata e a 12,5 anni nei pazienti affetti da HoFH (Fig. 2).

Ipercolesterolemia familiare eterozigote

È la forma più comune di FH, nella quale i pazienti ereditano un gene alterato da un genitore e un gene normale dall'altro (Fig. 3). Si stima che la HeFH abbia una prevalenza da 1:200 a 1:500, con un numero quindi di individui con HeFH nel mondo compreso tra 14 e 34 milioni.

Tabella 1. Diagnosi differenziale nelle ipercolesterolemie.

Alterazione lipidica	Diagnosi differenziale	
	Forme primitive	Forme secondarie
CT ↑ oppure ↑↑ LDL-C ↑ oppure ↑↑ TG normali	<ul style="list-style-type: none"> • Ipercolesterolemia poligenica • Iperlipidemia familiare combinata • Ipercolesterolemia monogenica* 	<ul style="list-style-type: none"> • Ipotiroidismo • S. nefrosica • Trapianto renale • Colestasi • Farmaci
CT ↑↑↑ LDL-C ↑↑↑ TG normali	<ul style="list-style-type: none"> • Ipercolesterolemia monogenica* • Ipercolesterolemia poligenica (raro) • Iperlipidemia familiare combinata (raro) 	<ul style="list-style-type: none"> • Ipotiroidismo • S. nefrosica • Paraproteinemie

CT: colesterolo totale; TG: trigliceridi; LDL-C: LDL-colesterolo; HDL-C: HDL-colesterolo; il numero delle frecce è indice della severità del disturbo metabolico.

* Ipercolesterolemia autosomica dominante o recessiva.

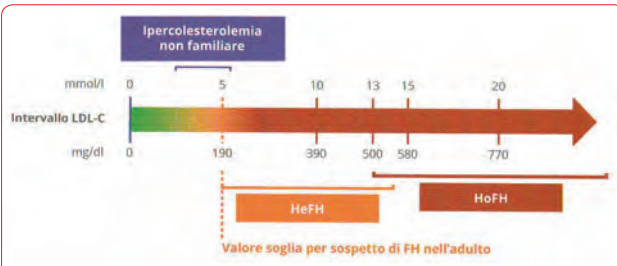


Figura 1. Tipici livelli di LDL-C nei pazienti con ipercolesterolemia non familiare, HeFH e HoFH.

In genere, i soggetti affetti da HeFH non trattata possono avere eventi di CHD, come infarto del miocardio (IM) o angina pectoris, prima dei 55 anni se di sesso maschile, prima dei 60 anni se di sesso femminile.

Il rischio di CHD precoce può essere fino a circa 20 volte superiore nei soggetti con HeFH non trattata in confronto agli individui senza HeFH (Fig. 4).

Ipercolesterolemia familiare omozigote

La HoFH è causata dalla stessa mutazione di entrambi gli alleli dello stesso gene; la prevalenza varia da 1 soggetto su 160.000 a 1 soggetto su 300.000 (Fig. 5).

A causa dell'ipercolesterolemia estremamente elevata e dell'accelerazione del processo aterosclerotico, i pazienti affetti da HoFH raramente superano i 30 anni di età

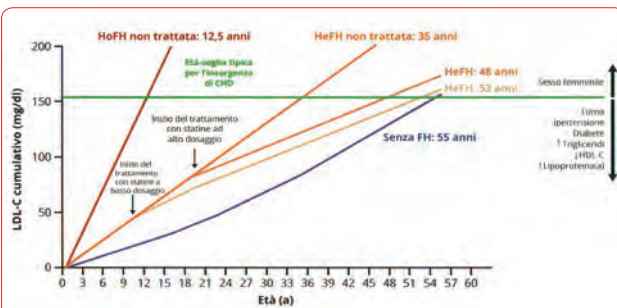


Figura 2. L'esposizione cumulativa a livelli di LDL-C sufficienti per sviluppare CHD è raggiunta a un'età di circa 12,5 anni nei pazienti affetti da HoFH e a un'età di circa 35 anni nei pazienti affetti da HeFH, rispetto a 55 anni per i soggetti non affetti da FH (tutti pazienti non trattati) (riprodotto da Nordestgaard et al. su concessione di Oxford University Press).

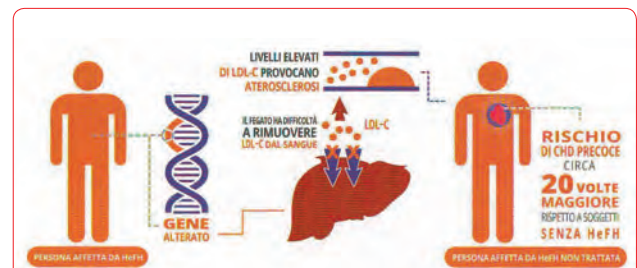


Figura 4. La HeFH è causata da una mutazione di uno dei tanti geni coinvolti nel metabolismo delle LDL che provoca un marcato innalzamento dei livelli di LDL-C, precoce aterosclerosi e un aumento del rischio di CHD in età giovanile.

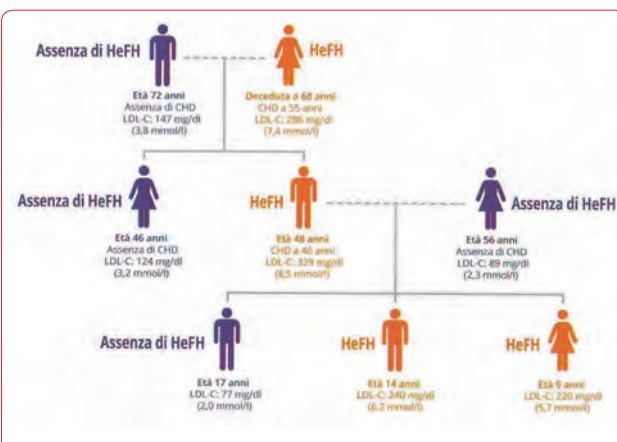


Figura 3. Tipico albero genealogico di una famiglia con HeFH.

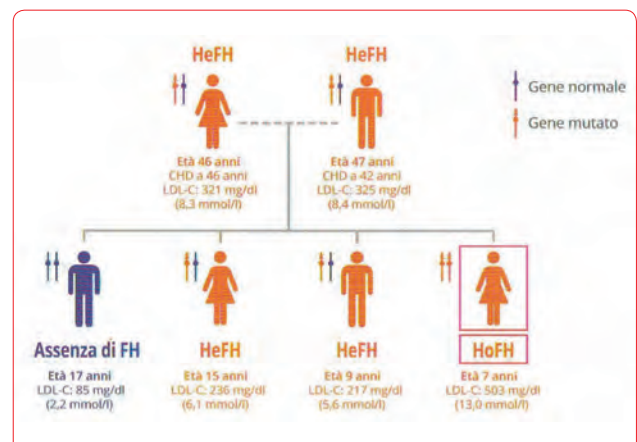


Figura 5. Tipico albero genealogico di una famiglia con HoFH.

Nella FH non sono elevati solo i livelli di LDL-C, ma possono essere elevati anche livelli di altre lipoproteine contenenti apolipoproteina B aterogena (apo)-B. La lipoproteina (a) – Lp(a) – può essere particolarmente elevata nella HeFH e nella HoFH. Si segnala che elevati livelli di Lp(a) sono indipendentemente associati all'aumento della CHD nella FH. La Lp(a) può indurre effetti protrombotici/antifibrinolitici e/o può accelerare l'aterosclerosi e, come la LDL, è una particella ricca di colesterolo. Poiché la Lp(a) aumenta significativamente il rischio di CHD precoce, nei soggetti già ad alto rischio a causa della FH, con anche livelli elevati di Lp(a), è necessaria una riduzione ancora più intensiva dei livelli di LDL-C.

L'aumento delle lipoproteine aterogeniche osservato nella FH porta a un aumento di CHD a causa dell'accumulo di colesterolo nella parete arteriosa e della formazione di cellule schiumose nell'intima delle arterie. Tali lesioni precoci causano aterosclerosi ostruttiva con angina pectoris e/o rottura di placca con IM. La progressione accelerata dell'aterosclerosi è stata evidenziata nell'intima delle arterie carotidiche di pazienti con FH utilizzando lo spessore medio-intimale (IMT, *intima media thickness*) della carotide come marcatore surrogato.

È stato riscontrato che il valore soglia IMT di ~0,8 mm è raggiunto, in media, all'età di 80 anni nei pazienti non FH non trattati, mentre nei soggetti affetti da FH questo valore è raggiunto intorno ai 40 anni.

Genetica dell'ipercolesterolemia familiare

La FH è più comunemente attribuibile a mutazioni che provocano riduzioni funzionali della capacità dei recettori per le LDL (LDL-R) di eliminare il colesterolo LDL dal circolo ematico.

Normalmente, l'apoB delle LDL si lega agli LDL-R posti sulla membrana delle cellule epatiche; l'LDL e i recettori LDL sono così internalizzati nelle cellule epatiche tramite endocitosi e il complesso viene scomposto. I recettori LDL sono quindi riutilizzati, ritornando sulla superficie delle cellule epatiche per poter continuare a rimuovere il LDL-C. I pazienti con FH possono esprimere una carenza o assente attività degli LDL-R. Molti soggetti affetti da FH (> 90%) hanno una mutazione *loss-of-function* (perdita di funzione) nel gene del recettore LDL e, di conseguenza, non hanno sufficienti LDL-R funzionali (Fig. 4).

Sono state documentate più di 1.700 mutazioni nel gene del recettore LDL. Alcuni casi di FH (~5%) sono associati a mutazioni nel gene apoB (Fig. 4). Senza l'apoB funzionale, l'LDL non lega efficacemente il suo recettore.

Circa l'1% dei casi di FH è associato a una mutazione *gain-of-function* (acquisto di funzione) del gene della proteina convertasi subtilisina/kexina di tipo 9 (PCSK9). Questa proteina regola i livelli di LDL-C agendo sugli LDL-R. In particolare, la PCSK9 promuove la degradazione del recettore e, quindi, un suo limitato riciclo con conseguente minore captazione di colesterolo LDL dal sangue all'interno del fegato (Fig. 6).

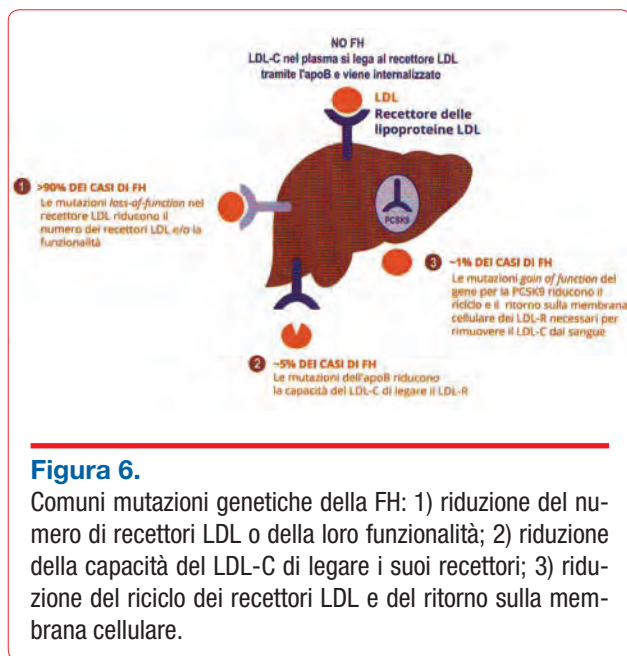


Figura 6.

Comuni mutazioni genetiche della FH: 1) riduzione del numero di recettori LDL o della loro funzionalità; 2) riduzione della capacità del LDL-C di legare i suoi recettori; 3) riduzione del riciclo dei recettori LDL e del ritorno sulla membrana cellulare.

Cinque sono i principali meccanismi alla base della FH:

1. i recettori per le LDL non vengono sintetizzati;
2. i recettori per le LDL non legano adeguatamente le LDL sulla superficie cellulare a causa di un difetto dell'apoB o del LDL-R;
3. degradazione e limitato riciclo degli LDL-R a causa di una mutazione del gene della proteina convertasi subtilisina/kexina di tipo 9 (PCSK9);
4. i recettori per le LDL non sono opportunamente trasportati dal reticolo endoplasmatico all'apparato del Golgi per l'espressione sulla superficie cellulare;
5. i recettori per le LDL legati alle LDL non subiscono un'endocitosi a causa di una ridotta espressione della *LDL receptor accessory protein 1* (LDLRAP1).

Segni clinici della FH

La presenza di alcuni segni fisici, risultato dell'accumulo di colesterolo nei tessuti periferici, deve allertare il medico sulla possibile presenza di FH, in particolare nel caso di un paziente giovane (Fig. 7). Lo xantoma del tendine può comparire in alcuni pazienti (meno della metà) affetti da FH, in particolare nel tendine di Achille e meno comunemente nei tendini estensori delle dita. Lo xantelasma è un deposito di grasso intorno agli occhi, indicativo della FH se osservato in persone di 20-25 anni di età. Se presenti in soggetti di età inferiore ai 45 anni, anche accumuli di lipidi nella cornea (arco corneale) possono suggerire una FH.

Molte persone affette da FH non presentano tali segni clinici, quindi la loro assenza non esclude la FH.



Figura 7.
Segni clinici in alcuni pazienti affetti da FH.

Criteri diagnostici

La diagnosi clinica formale della FH può essere effettuata applicando specifici criteri definiti da algoritmi approvati: di questi i principali sono il *Simon Broome Register*, il programma *Make Early Diagnosis Prevent Early Deaths* (MEDPED) e quello del *Dutch Lipid Network*.

Tali criteri comprendono principalmente una combinazione di livelli di colesterolo molto alti (sia LDL-C sia colesterolo totale [CT]), presenza di segni clinici come lo xantoma tendineo, anamnesi familiare di CHD precoce e difetti genetici.

Screening a cascata

Una volta stabilita la diagnosi certa di FH applicando i criteri definiti, si raccomanda lo screening a cascata dei membri della famiglia dei casi indice noti per identificare i parenti a rischio (Fig. 8). I primi membri della famiglia da valutare sono i parenti biologici di primo grado, cioè i genitori, i fratelli e i figli. Lo screening a cascata può essere eseguito per i soli profili lipidici, ma si raccomanda di eseguire anche i test genetici se è nota una mutazione causativa.

Iperlipemia familiare combinata

È un'espressione fenotipica collegata a molte variazioni genetiche (nello studio EUFAM se ne sono contate per 27 geni) con meccanismi fisiopatologici legati al metabolismo delle lipoproteine a bassissima densità (VLDL). L'eziologia non è stata ancora chiarita e i criteri diagnostici sui quali è presente un consenso sono:

- LDL-C >160 mg/dl e/o TG >200 mg/dl; più
- documentazione nella stessa famiglia (1° grado) di più casi di ipercolesterolemia e/o ipertrigliceridemia (fenotipi multipli); oppure
- in assenza di documentazione sui familiari, la dislipidemia è fortemente sospetta in presenza anamnestica o clinica o strumentale di arteriosclerosi precoce.

Tabella II. Ipercolesterolemia familiare eterozigote negli adulti: criteri per la diagnosi in Medicina Generale dal documento Italiano di consenso.

Storia familiare	Punti
a) Presenza prematura (< 55 anni per i maschi; < 65 anni per le femmine) di malattie vascolari e/o coronariche nella parentela di 1° grado	1
b) Presenza di concentrazioni di LDL-C > 4,9 mmol/l (190 mg/dl) nella parentela di 1° grado di età adulta	2
c) Figli di età inferiore a 16 anni con concentrazioni di LDL-C > 3,5 mmol/l (135 mg/dl)	2
d) Presenza di xantomi e/o arco corneale nella parentela di 1° grado	2
Storia personale	Punti
a) Presenza prematura (< 55 anni per i maschi; < 65 anni per le femmine) di malattie coronariche	2
b) Presenza prematura (< 55 anni per i maschi; < 65 anni per le femmine) di malattie cerebrali e/o vascolari periferiche	1
Esame fisico	Punti
a) Xantoma tendineo	6
b) Arco corneale non senile	2
Risultati biochimici (LDL-C)	Punti
a) LDL-C > 8,29 mmol/l (320 mg/dl)	8
b) LDL-C 6,48-8,28 mmol/l (250-319 mg/dl)	5
c) LDL-C 5,00-6,47 mmol/l (193-249 mg/dl)	3
d) LDL-C 4,01-4,99 mmol/l (155-192 mg/dl)	1
Valutazione finale	
Punteggi > 4 consentono di porre con sufficiente confidenza la diagnosi di ipercolesterolemia familiare	

È indispensabile per la validità della diagnosi di iperlipidemia combinata familiare:

Tabella III. Ipercolesterolemia familiare eterozigote negli adulti: criteri per la diagnosi del *Dutch Lipid Clinic Network*.

Storia familiare	Punti	
a) Parenti di primo grado con coronaropatia (CHD) prematura (< 55 anni negli uomini; < 60 anni nelle donne)	1	
b) Parenti di 1° grado con colesterolo > 8 mmol/l (≥ 310 mg/dl) (o > 95° percentile del Paese)	1	
c) Parenti di 1° grado con xantomi tendinei e/o arco corneale	2	
d) Bambini < 18 anni con colesterolo > 6 mmol/l (≥ 230 mg/dl) (o > 95° percentile del Paese)	2	
Storia clinica		
a) Soggetto con CHD prematura (< 55 anni negli uomini; < 60 anni nelle donne)	2	
b) Soggetto con malattia vascolare cerebrale o periferica prematura (< 55 anni negli uomini; < 60 anni nelle donne)	1	
Esame fisico		
a) Xantoma tendineo	6	
b) Arco corneale in un soggetto < 45 anni	4	
Risultati biochimici (LDL-C)	< 8,5 mmol/l (> 325 mg/dl)	8
	6,5-8,4 mmol/l (251-325 mg/dl)	5
	5,0-6,4 mmol/l (191-250 mg/dl)	3
	4,0-4,9 mmol/l (155-190 mg/dl)	1
Analisi del DNA		
a) Mutazione causative nota nei geni	8	

Diagnosi "certa" con un punteggio > 8 punti; diagnosi "probabile" con un punteggio tra 6 e 8 punti; diagnosi "possibile" con un punteggio tra 3 e 5 punti; diagnosi "improbabile" con un punteggio tra 0 e 2 punti.

- escludere le famiglie in cui siano presenti unicamente ipercolesterolemia o ipertrigliceridemia;
- escludere tutte le forme di iperlipidemie secondarie (da malattie endocrine, epato-biliari, renali, da farmaci).

Nel caso persista il dubbio diagnostico è anche possibile riferirsi a quanto proposto dalla Società Italiana di Medicina Generale. In base a questo documento la diagnosi di iperlipemia familiare combinata è altamente probabile quando è presente contemporaneamente:

- al riscontro nel paziente di dislipidemia a fenotipo variabile (variazione nel tempo, a parità di condizioni cliniche, dei livelli di ipercolesterolemia, di ipertrigliceridemia, e di HDL-c; si esclude quindi il riscontro di ipercolesterolemia pura e di ipertrigliceridemia pura);
- alla presenza di almeno un familiare con fenotipo variabile (si veda sopra) e/o almeno un familiare con eventi CV pre-

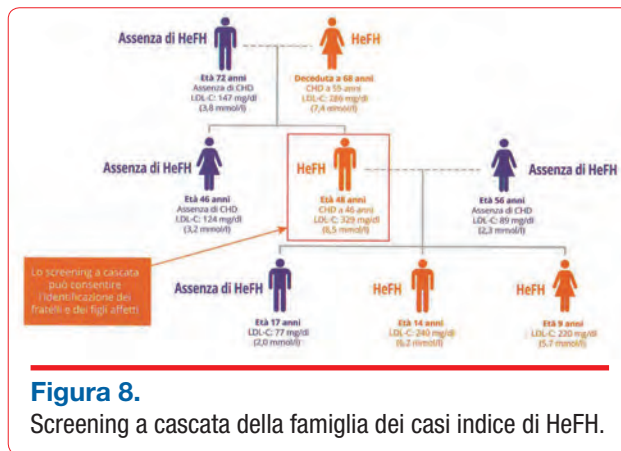


Figura 8. Screening a cascata della famiglia dei casi indice di HeFH.

coci (compresa la patologia aterosclerotica periferica e le procedure di rivascularizzazione);

- al rapporto (LDL-c/apo-B) < 1,3.

Naturalmente, se i primi due punti non sono soddisfatti sarà inutile richiedere la determinazione dell'apo-B.

Disbetalipoproteinemia familiare

È una patologia molto rara che si manifesta nei soggetti portatori dell'isoforma apo-E2 in modo omozigote.

I criteri diagnostici includono:

- valori di CT e TG intorno ai 400 mg/dl per entrambi; più
- presenza di banda larga (broad all'elettroforesi).

Inoltre, la presenza di uno dei seguenti fattori aumenta la validità della diagnosi:

- xantomi tuberosi;
- xantomi striati palmari (strie giallastre nelle pieghe interdigitali o sulla superficie palmare delle mani, da considerare molto specifici).

Ipercolesterolemia poligenica comune

Anche se non può essere considerata strettamente una forma familiare, l'ipercolesterolemia poligenica comune è molto frequente e deve essere quindi presa in considerazione nella diagnosi differenziale. Per questo motivo se ne riportano le caratteristiche principali.

Si tratta di una forma frequente, caratterizzata da aumentato rischio CV verosimilmente dovuta alla contemporanea presenza di un genotipo suscettibile, di fattori alimentari e ambientali favorevoli. Non sono disponibili criteri diagnostici specifici, ma una buona risposta alla dieta e all'esercizio fisico rafforza questa ipotesi diagnostica, così come l'assenza dei criteri diagnostici per le forme familiari sopra menzionate.

Bibliografia di riferimento

- Averna M, Bagnoli O, Bucci M, et al. *Linee Guida cliniche per la prevenzione della cardiopatia ischemica nella ipercolesterolemia familiare*. Giornale Italiano dell'Aterosclerosi 2013;4(Suppl 1):1-34.
- Benn M, Watts GF, Tybjaerg-Hansen A, et al. *Mutations causative of familial hypercholesterolaemia: screening of 98098 individuals from the Copenhagen General Population Study estimated a prevalence of 1 in 217*. Eur Heart J. 2016;37:1384-94.
- Catapano AL, Medea G, Filippi A. *La diagnosi delle principali dislipidemie familiari in medicina generale*. http://www.sitecs.it/upload/AU2011_sl_2.pdf.
- Cuchel M, Bruckert E, Ginsberg HN, et al. *Homozygous familial hypercholesterolaemia: new insights and guidance for clinicians to improve detection and clinical management. A position paper from the Consensus Panel on Familial Hypercholesterolaemia of the European Atherosclerosis Society*. Eur Heart J 2014;35:2146-57.
- Expert Panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults. *Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III)*. JAMA 2001;285:2486-97.
- Goldberg AC, Hopkins PN, Toth PP, et al. *Familial hypercholesterolemia: screening, diagnosis and management of pediatric and adult patients: clinical guidance from the National Lipid Association Expert Panel on Familial Hypercholesterolemia*. J Clin Lipidol 2011; 5(3 Suppl):S1-8.
- Hovingh GK, Davidson MH, Kastelein JJ, et al. *Diagnosis and treatment of familial hypercholesterolaemia*. Eur Heart J 2013;34:962-71. <http://www.eas-society.org/enid.asp> (link dell'European Network for Inherited Dislipidemias - ENID).
- <http://www.nice.org.uk/CG71> (sito del National Institute for Health and Clinical Excellence).
- <http://www.sisa.it> (sito della Società Italiana per lo studio della Aterosclerosi).
- Nordestgaard BG, Chapman MJ, Humphries SE, et al. *Familial hypercholesterolaemia is underdiagnosed and undertreated in the general population: guidance for clinicians to prevent coronary heart disease: consensus statement of the European Atherosclerosis Society*. Eur Heart J 2013;34:3478-90a.
- Reiner Z, Catapano AL, De BG, et al. *ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: the Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS)*. Eur Heart J 2011;32:1769-818.



SEZIONE DI AUTO VALUTAZIONE

Nella diagnostica di laboratorio dell'iperlipidemia familiare combinata è importante la determinazione di:

- lipidi, anamnesi familiare, anamnesi personale
- apolipoproteina AI
- apolipoproteina B
- lipoproteina(a)

Gli xantomi eruttivi sono frequentemente presenti in:

- ipertrigliceridemia familiare
- ipercolesterolemia familiare eterozigote
- chilomicronemia familiare
- iperlipidemia familiare combinata

Gli xantomi tendinei sono frequentemente presenti in:

- ipercolesterolemia familiare eterozigote
- ipertrigliceridemia familiare
- chilomicronemia familiare
- ipercolesterolemia familiare omozigote

La diagnosi di iperlipidemia deve basarsi sulla valutazione contemporanea di:

- lipidi, anamnesi familiare, anamnesi personale
- lipidi, esame clinico, anamnesi familiare
- lipidi, esami strumentali, anamnesi familiare
- lipidi, anamnesi familiare, altre determinazioni di laboratorio



PACINI
EDITORE
MEDICINA

Verifica subito le risposte on line www.diabete-rivistamedia.it

Un aiuto dall'Aldilà Storia di un incidente e di un'anamnesi fallace

Corrado Artale

Medico di Medicina Generale e Diabetologo,
Area Metabolica Nazionale SIMG, Siracusa

Obiettivi

- Educare alla corretta diagnosi e terapia dell'ipercolesterolemia familiare eterozigote usando la forza della Medicina Narrativa
- La strategia di un "giallo clinico" per evidenziare il ruolo potente dell'anamnesi familiare in questa malattia
- Saper fare emergere nuove diagnosi di ipercolesterolemia familiare eterozigote promuovendo l'uso di semplici tabelle diagnostiche a punteggio
- Spostare l'attenzione della classe medica verso l'età pediatrica quando si voglia individuare precocemente i soggetti affetti dalla malattia
- Puntualizzare meglio l'approccio farmacologico adeguato e il monitoraggio clinico in soggetti apparentemente sani

Indirizzo per la corrispondenza

CORRADO ARTALE
c.artale1@virgilio.it

Antefatto

Una storia pluriennale di frequentazione professionale mi lega a una famiglia di tre persone. Una giovane mamma e due piccoli orfani.

Il padre dei due orfanelli non l'ho mai conosciuto. Morì a soli ventinove anni, improvvisamente, per un incidente.

Il mio impegno professionale è stato rivolto verso la giovane vedova con i due bambini che, negli anni, ha dovuto affrontare una minacciosa epatite cronica evolutiva di tipo C. Con il tempo si complicò con una cirrosi epatica, un diabete mellito tipo due e un carcinoma ovarico.

I due piccoli orfani, che oggi hanno superato i quarant'anni, hanno, a loro volta, formato la loro famiglia e sono diventati genitori. Allevati dalla nonna paterna, son venuti su bene, senza apparenti malattie e hanno trovato una realizzazione professionale e umana. La madre è vivente, dopo una siero-conversione farmacologica del virus dell'epatite C, ha avuto un miglioramento clinico della cirrosi, ma è divenuta diabetica di tipo 2, ora in trattamento insulinico.

I ragazzi, poco inclini a frequentare il medico, non hanno mai avuto alcun sintomo che li portasse ad analizzare meglio la loro situazione metabolica, fino a quando il maschio, poco più che ventenne, in carriera nell'esercito, non fu sottoposto a esami clinici ripetuti per il rischio d'essere stato contaminato in Kosovo da uranio impoverito.

Primo step

Terrorizzato (ancor oggi, dopo molti anni) dal destino dei suoi commilitoni in Kosovo, agli inizi degli anni Duemila il giovane militare mi chiese un parere su un esame alterato che gli era stato riscontrato durante un controllo laboratoristico, imposto dalla sua condizione di reduce da fronte bellico con rischi nucleari.

Marco, ventisei anni a quel tempo, vuol sapere se un colesterolo totale così alto possa dipendere da quello che ha rischiato in guerra.

Tiene molto al suo aspetto fisico, è normopeso, si alimenta correttamente, fa molta attività sportiva. Non ha mai sofferto di alcuna malattia e supera costantemente le selezioni militari.

In effetti, fece benissimo a coinvolgermi. Mi mostra un colesterolo totale di 360 mg/dl, un colesterolo HDL (C-HDL) di 49 mg/dl, dei trigliceridi di 150 mg/dl. Il suo colesterolo LDL (C-LDL) è di 281 mg/dl.

Domande

Potevamo far diagnosi prima?

Sì, se avessimo seguito già in età infantile le raccomandazioni per la pre-

venzione dell'aterosclerosi nei bambini, molto verosimilmente nei due fratellini avremmo riscontrato un problema d'ipercolesterolemia importante già in età pediatrica. È verosimile, inoltre, che vi fossero già delle lesioni aterosclerotiche anche in precocissima età^{1,2}.

Secondo step

Raccolta un'anamnesi familiare con maggiore attenzione, non si desunse alcuna apparente familiarità per ipercolesterolemia. Il padre morì a ventinove anni per un incidente del quale il giovane Marco non sa nulla. La nonna paterna, allora in vita, non ebbe altri figli e non soffrì di malattie metaboliche. Per parte materna si è riscontrata solo una modesta ipertrigliceridemia transitoria ed episodica da quando è stato diagnosticato il diabete. Nessun reperto di colesterolemia elevata.

A questo punto chiesi a Marco di far sottoporre la sorella, più grande di lui di tre anni, a esami di laboratorio.

Anche la sorella presentava valori molto alti di colesterolemia. Il colesterolo totale ammonta a 351 mg/dl, i trigliceridi a 146 mg/dl, il C-HDL a 51 mg/dl, il C-LDL a 270 mg/dl. Nessun altro reperto degno di nota.

Né Marco né la sorella Lucia mostravano stimate somatiche d'ipercolesterolemia come xantomi o gerontoxon.

Quest'ulteriore scoperta mi mise in allarme e m'indusse ad approfondire la storia clinica di questa famiglia. Non era possibile che non vi fosse una causa genetica dietro questa malattia metabolica.

Chiesi a Marco di portare con sé la madre, perché volevo approfondire alcuni aspetti.

Nel frattempo Marco, di sua spontanea iniziativa, iniziò una dieta per l'ipercolesterolemia, convinto che la sua condizione fosse conseguente a una dieta sbagliata. Non valutò abbastanza la mia perplessità sulla questione e volle fare esperienza diretta. Non servì a nulla perché i suoi valori rimasero proibitivi e superavano regolarmente i 350 mg/dl di colesterolo totale. Stessa cosa accadde per la sorella.

Peraltro, al mio consiglio di iniziare immediatamente una terapia con statine, Marco, rifiutando l'idea di essere ammalato, resisteva, rifugiandosi dietro i suoi convincimenti personali sull'efficacia di dieta e attività fisica. Ripartì per l'estero, anche se io non riuscivo a stare sereno sul suo destino e sulla sua malattia.

Domande

Quando si repertano livelli così elevati di C-LDL, è necessario indagare sui membri della famiglia dell'interessato e i collaterali?

Questa procedura è essenziale per il riconoscimento delle malattie su base genetica. D'altronde un C-LDL così elevato non può che avere, in un giovane sano per il resto, un significato eredo-familiare.

Quali mezzi sono utili alla corretta diagnosi in questo caso?

La malattia in questione è dovuta a mutazioni del gene che codifica il recettore delle LDL. Per la diagnosi di queste forme, le metodiche di biologia molecolare sono specifiche intorno all'80%, per cui, ai fini diagnostici, esiste consenso internazionale sull'utilizzo di criteri biochimici, clinici e anamnestici. Possiamo utilizzare, quindi, diversi strumenti diagnostici³. Nella fattispecie dei miei pazienti (aree geografiche lontane da sedi universitarie e da strutture specifiche di alta specializzazione), il criterio clinico e anamnestico in questo caso fu più che sufficiente^{4,5}.

Si ricordano, qui, i criteri diagnostici della Nota 13 AIFA:

- colesterolemia LDL superiore a 190 mg/dl più trasmissione verticale della malattia, documentata dalla presenza di tale alterazione biochimica nei familiari del paziente.

In assenza di informazioni sul profilo lipidico dei familiari, il sospetto è molto forte se, insieme alla colesterolemia LDL superiore a 190 mg/dl, ci sono:

- presenza di xantomatosi tendinea nel paziente; oppure
- anamnesi positiva nei familiari di I grado per cardiopatia ischemica precoce (prima dei 55 anni negli uomini, prima dei 60 nelle donne) o, anche, se presente, grave ipercolesterolemia in bambini prepuberi.

Ecco qui riportato il recentissimo Documento Italiano di Consenso⁵, derivato dal famoso Dutch Score⁶ (Tab. I).

È corretto iniziare immediatamente una terapia con statine?

Soggetti con ipercolesterolemia familiare individuati con evidenze cliniche o genetiche dovrebbero essere considerati per un trattamento aggressivo con statine, a prescindere dal loro rischio cardiovascolare calcolato⁷. Il loro colesterolo totale di solito supera 300 mg/dl, e può essere notevolmente più alto di questo. In generale, questo trattamento deve essere considerato solo in bambini di dodici anni o più, anche se può essere applicato a pazienti più giovani ad alto rischio per la grave ipercolesterolemia, se è disponibile adeguato monitoraggio⁸. In tali circostanze, possono essere aggiunti alla statina ezetimibe o resine a scambio ionico, al fine di ottenere un'adeguata riduzione del colesterolo.

Da Progetto Asco: raccomandazioni per la gestione dell'ipercolesterolemia. Sintesi per i medici di medicina generale italiani, da Linee guida sulla gestione della dislipidemia in Medicina Generale.

Terzo step

Un mese dopo la partenza di Marco per il Kosovo, finalmente riuscii a intervistare la madre. Vedova da giovanissima, con due figli molto piccoli, aveva sofferto molto e si era dovuta cercare un lavoro per mantenersi. Doveva moltissimo alla suocera, vedova anch'essa, che la aiutò a far crescere i bambini e la ha ospitata in casa sua per molti anni.

Tabella I. Documento Italiano di Consenso (ispirato al DUTCH SCORE).

Storia familiare	Punti
a) Presenza prematura (< 55 anni per i maschi; < 65 anni per le femmine) di malattie vascolari e/o coronariche nella parentela di 1° grado	1
b) Presenza di concentrazioni di C-LDL > 4,9 mmol/l (190 mg/dl) nella parentela di 1° grado di età adulta	2
c) Figli di età inferiore ai 16 anni con concentrazioni di C-LDL > 3,5 mmol/l (135 mg/dl)	2
d) Presenza di xantomi e/o arco corneale nella parentela di 1° grado	2
Storia clinica	
a) Presenza prematura (< 55 anni per i maschi; < 65 anni per le femmine) di malattie coronariche	2
b) Presenza prematura (< 55 anni per i maschi; < 65 anni per le femmine) di malattie cerebrali e/o vascolari periferiche	1
Esame fisico	
a) Xantoma tendineo	6
b) Arco corneale non senile	2
Risultati biochimici (C-LDL)	
a) C-LDL > 8,29 mmol/l (320 mg/dl)	8
b) C-LDL > 6,48-8,28 mmol/l (250-319 mg/dl)	5
c) C-LDL > 5,00-6,47 mmol/l (193-249 mg/dl)	3
d) C-LDL > 4,01-4,99 mmol/l (155-192 mg/dl)	1
Valutazione finale	

Punteggi > 4 consentono di porre con sufficiente confidenza la diagnosi di ipercolesterolemia familiare.

Le manifestai i miei convincimenti sull'origine genetica dell'ipercolesterolemia dei suoi figli. Ho chiesto se avesse mai saputo se il marito soffriva di una colesterolemia elevata. Di questo non seppe dir nulla. Il marito, un giovane atletico e sportivo, non aveva mai fatto un esame di sangue se non quand'era soldato. Alla richiesta di precisare meglio le cause della sua morte a ventinove anni, si apre, finalmente, uno spiraglio sulla verità. Ufficialmente dichiarato deceduto per un incidente stradale, suo marito fu trovato già morto da un conoscente dopo aver lasciato il campo di calcio su cui aveva giocato una partitina fra amici. Il corpo era riverso sul lato destro della carreggiata, lontano dal ciglio della strada e, vicino alle gambe, vi era il ciclomotore su cui viaggiava. Con reticenza comprensibile, la madre di Marco non rievocò volentieri quel tristissimo ricordo, ma riferì che il corpo non aveva segni di traumi o fratture e che non furono mai trovate tracce di un veicolo che avesse causato l'incidente. Anche il ciclomotore non aveva danni.

A questo punto chiedo di cosa fosse morto suo suocero, il padre di suo marito. La mamma di Marco non l'aveva conosciuto ma la suocera, anch'ella rimasta vedova poco più che trentenne, le aveva raccontato che era morto improvvisamente, a quarant'anni, dopo aver scoperto che l'avevano derubato dello stipendio appena riscosso.

Solo l'anziana suocera, nonostante le scadenti performance cognitive, poté togliermi gli ultimi dubbi, confermandomi che anche il fratello del marito era morto in miniera a trentanove anni per un attacco cardiaco.

Epilogo

Convocati i due fratelli, li informai della loro condizione di altissimo rischio cardiovascolare e che avrebbero dovuto assumere per tutta la vita i farmaci che curano l'ipercolesterolemia familiare eterozigote. Negli ultimi quindici anni, entrambi in trattamento farmacologico, hanno riportato ottimi risultati con dosi ottimali di atorvastatina. Il maschio, Marco, riporta valori di LDL-C sempre inferiori a 130, con solo 20 mg/die di atorvastatina. La femmina, Lucia, all'età di quarantaquattro anni è divenuta anche diabetica, in lieve sovrappeso, assume atorvastatina da 40 mg e il suo C-LDL è sempre attorno ai cento milligrammi/dl. Dal mio punto di vista di medico di famiglia ci sono *due vite salvate da una buona anamnesi*. Il giovane padre dei due orfanelli era morto non d'incidente stradale, ma di accidente cardiovascolare mentre era alla guida del suo motorino.

Dal punto di vista della madre di Marco e Lucia, di profonda fede religiosa, si tratta di due vite salvate dall'aldilà per opera di un giovane papà morto dopo aver appena conosciuto i suoi figli. Misteri della fede!

Domande

È necessario eseguire controlli sullo stato dei vasi alla diagnosi di dislipidemia familiare?

È sempre necessario eseguire alla diagnosi i seguenti accertamenti, per lo meno i primi due. Con il passare degli anni ho fatto eseguire elettrocardiogramma da sforzo.

Mi sembra utile riportare quest'allegato tratto da: *La diagnosi delle principali dislipidemie familiari in medicina generale*. Sintesi per la medicina generale italiana – Aggiornamento 2010 – Società Italiana Medicina Generale (SIMG) – Area Cardiovascolare – Area Metabolica; a cura del Gruppo di lavoro: [†]dott. A. Filippi, responsabile Area Cardiovascolare SIMG, dott. G. Medea, responsabile Area Metabolica SIMG, prof. A. Catapano, Ordinario di Farmacologia, Responsabile Centro Studi Aterosclerosi, Dipartimento Farmacologia Università di Milano.

Allegato E – Controllo dello stato cardiovascolare nel paziente con ipercolesterolemia familiare

Tutti i pazienti con ipercolesterolemia familiare devono essere

sottoposti ad alcuni esami diagnostici che consentano di valutare l'eventuale presenza e la gravità del danno vascolare nei diversi distretti arteriosi. Tra questi:

- eco-doppler dei tronchi sopra-aortici (sempre);
- elettrocardiogramma a riposo (sempre);
- elettrocardiogramma da sforzo con cicloergometro o tappeto rotante in tutti i maschi di età > 30 anni e in tutte le femmine di età > 40 anni (sempre);
- ECG dinamico, secondo Holter, per la valutazione dell'ischemia silente (in casi particolari su indicazione specialistica);
- scintigrafia miocardica da sforzo o con stress farmacologico (in casi particolari su indicazione specialistica);
- coronarografia (in casi particolari su indicazione specialistica)³.

Bibliografia

- ¹ Società Italiana di Pediatria Preventiva e Sociale – Società Italiana di Pediatria. *Linee Guida Sulla Prevenzione dell'Aterosclerosi in Età Pediatrica*. Riv Pediatr Prev Soc 1992;42:225-8.
- ² Daniels SR, Greer FR; Committee on Nutrition. *Lipid screening and cardiovascular health in childhood*. Pediatrics 2008;122:198-208.
- ³ *La diagnosi delle principali dislipidemie familiari in medicina generale. Sintesi per la medicina generale italiana – Aggiornamento* 2010. Società Italiana Medicina Generale (SIMG), Area Cardiovascolare, Area Metabolica.
- ⁴ Averna M, Brignoli O, Bucci M, et al. *Linee Guida cliniche per la prevenzione della cardiopatia ischemica nella ipercolesterolemia familiare*. Giorn It Ateroscl 2013;4(Suppl 1):1-31.
- ⁵ Graziani MS, Ceriotti F, Zaninotto M, et al. *La diagnostica di laboratorio delle dislipidemie*. Documento di consenso di Società Italiana di Biochimica Clinica e Biologia Molecolare Clinica-Medicina di Laboratorio (SIBioC), Società Italiana per lo Studio dell'Aterosclerosi (SISA), Società Italiana di Medicina Generale (SIMG) e Associazione Nazionale Medici Cardiologi Ospedalieri (ANMCO).
- ⁶ Nordestgaard BG, Chapman MJ, Humphries SE, et al. *Ipercolesterolemia familiare è sottodiagnosticata e sottotrattata nella popolazione generale: una guida per i medici per prevenire coronarica malattie cardiache: dichiarazione di consenso della European Atherosclerosis Society*. European Heart 2013;34:3478-490.
- ⁷ Neil A, Humphries SE. *Statins and familial hypercholesterolaemia*. BMJ 2009;338:a3041.
- ⁸ Ward S, Lloyd Jones M, Pandor A, et al. *Statins for the prevention of coronary events. Technology assessment report commissioned by the HTA Programme on behalf of The National Institute for Clinical Excellence*. Sheffield; University of Sheffield, School of Health and Related Research 2005.

EASD 2016

Antonio Ceriello

IRCCS MultiMedica, Milano

Uno dei momenti più importanti del meeting annuale dell'Associazione Europea per lo Studio del Diabete (EASD) sono stati i risultati dello studio SUSTAIN 6, che sono anche pubblicati in contemporanea sul *New England Journal of Medicine*.

SUSTAIN 6 è uno studio multicentrico, internazionale, randomizzato, in doppio cieco, di pre-marketing condotto per verificare la sicurezza e gli effetti a lungo termine di semaglutide, un antagonista del recettore per il GLP-1 a somministrazione settimanale (0,5 mg e 1,0 mg), rispetto al placebo, quando aggiunto alla terapia standard, in adulti con diabete mellito tipo 2 (DMT2) ad alto rischio di eventi cardiovascolari.

Lo studio non solo ha dimostrato la sicurezza del farmaco, ma anche una sua superiorità nel diminuire il MACE (morte cardiovascolare, ictus e infarto non fatale) nei pazienti trattati.

In particolare, c'è stata una significativa diminuzione del 39% di ictus non fatale e una non significativa riduzione del 26% di infarto del miocardio non fatale.

La semaglutide, inoltre, ha ridotto significativamente l'HbA_{1c} di -1,1% (0,5 mg) e -1,4% (1,0 mg) rispetto a -0,4% per il placebo a 104 settimane di trattamento. Inoltre, i pazienti trattati con semaglutide 0,5 e 1,0 mg hanno ottenuto una perdita di peso superiore e sostenuta di -3,6 kg e -4,9 kg, contro -0,7 kg per placebo.

Con semaglutide sono stati osservati meno eventi avversi rispetto al placebo; tuttavia, l'interruzione del trattamento a causa di eventi avversi è stata più frequente con semaglutide, principalmente a causa di eventi gastrointestinali. L'incidenza di pancreatite è stata inferiore con semaglutide rispetto al placebo. In termini di complicanze microvascolari, c'è stata una significativa riduzione d'insorgenza o peggioramento della nefropatia nei pazienti trattati, mentre vi è stato un peggioramento della retinopatia.

Altro argomento di particolare interesse trattato nel Congresso ha riguardato la sempre più evidente relazione tra demenza e diabete. Una relazione biunivoca, nel senso che le persone con demenza sono più affette da diabete e, viceversa, le persone con diabete sono maggiormente predisposte a sviluppare diabete. Quindi, allo stato dell'arte non è chiaro chi sia l'uovo e chi sia la gallina.

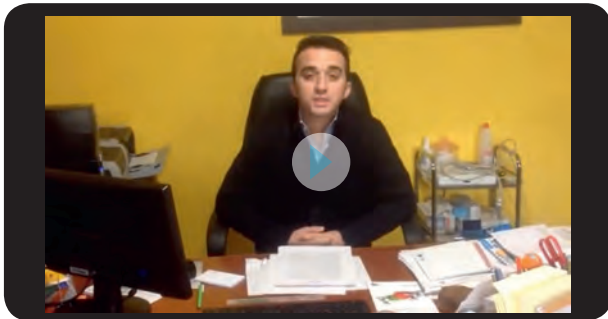
Anche sui farmaci l'attenzione è stata posta sui DPP4 inibitori, che ormai non possono certo essere considerati più "nuovi farmaci", sulle statine, e sul bilancio da farsi tra utilità, certa per la prevenzione cardiovascolare, e dibattuta per aumentare il rischio di sviluppare diabete.

A parte, l'attenzione data alla metformina, che si conferma farmaco dalle mille risorse ancora non tutte note, che si propone come anti-cancro e anti-invecchiamento.

Un'attenzione particolare è stata dedicata al diabete nei paesi in via di sviluppo. È noto che la comparsa di questa malattia è in aumento a livello mondiale, ma nei paesi in via di sviluppo è certamente esplosiva. La cosa, purtroppo, non sorprende. È tipico che un miglioramento della situazione sociale porti all'adozione di stili di vita non proprio sani con aumentato rischio di sviluppare malattie metaboliche. L'unica soluzione possibile sembra essere l'adozione di strategie d'informazione/formazione a livello di popolazione.

Infine, un aggiornamento sulle nuove tecnologie, che in ambito di monitoraggio della glicemia e di microinfusori stanno dando vita a una vera e propria rivoluzione, che favorisce un sicuro miglioramento delle possibilità terapeutiche.

Le statine



<https://goo.gl/ErU2lj>

**Dario Lo Presti¹,
Umberto Alecci²,
Marco Passamonti³**

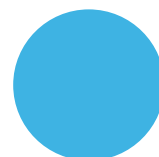
¹ Medico in formazione CFSMG, Polo didattico Messina;
² Medico di Medicina Generale, Componente Commissione Regionale per il Prontuario Terapeutico Ospedaliero/Territoriale della Regione Sicilia (PTORS);
³ Medico di Medicina Generale, Area Metabolica SIMG

- ✓ **Attività fisica costante**
- ✓ **Riduzione del rischio cardiovascolare**
- ✓ **Assunzione regolare**
- ✓ **Dose giornaliera calibrata ai livelli di colesterolo**
- ✓ **Riconoscere gli effetti collaterali**

TUTTO DIABETE



NOTIZIE DAL MONDO
DEL FARMACO



NOTIZIE DAL MONDO
DELLA DIAGNOSTICA



NOTIZIE DAL MONDO
DEI DEVICE



FOCUS



Efficacia di Exenatide LAR

Il sig. F.A. di anni 62 è affetto da diabete mellito tipo 2 (DMT2) da circa 10 anni, sempre in buon compenso metabolico e in assenza di complicanze microvascolari.

Impiegato ferroviario, svolge attività lavorativa sedentaria, non fuma, segue attività fisica regolare: appassionato di bici da corsa, pratica almeno 2-3 volte la settimana sessioni di 60-80 km.

Soffre di ipertensione arteriosa in TP con ACE-I (Ramipril® 5 mg/die); ha un quadro di dislipidemia mista in TP con atorvastatina 10 mg/die; assume inoltre acido acetilsalicilico per ateromasia subcritica dei tronchi sovraortici.

Nessun precedente cardiovascolare; nessuna familiarità per CHD e per malattia diabetica.

Giunge alla nostra osservazione nel febbraio 2015, dopo l'ultimo controllo antecedente di 6 mesi ove il dato di HbA_{1c} era < 7,0%, con un quadro di franco scompenso glicometabolico a seguito di terapia steroidea (deltacortene 25 mg/die, indi a scalare) e FANS assunti per una lombosciatalgia intercorsa negli ultimi due mesi.

Febbraio 2015

All'arrivo presso il nostro ambulatorio, il paziente assumeva metformina 850 mg ai tre pasti principali e gliclazide 30 mg 1 cp prima di colazione; deltaxortene 25 mg ½ cp/die; i parametri clinico metabolici del sig. F.A. sono elencati nella Tabella I e confrontati con quelli relativi al controllo diabetologico di 6 mesi prima.

Gli veniva quindi sospeso il trattamento ipoglicemizzante orale in atto, a favore di terapia insulinica multiniettiva sottocutanea con schema basal bolus (glulisina 8 UI prima dei tre pasti principali e glargine 12 UI al *bed time*); il paziente veniva quindi istruito sulle modalità e sui tempi di somministrazione della terapia insulinica e gli veniva prescritta una dieta di 1.800 kcal a contenuto controllato di CHO.

Veniva inoltre prescritto stretto monitoraggio glicemico (6-8 controlli al giorno) al fine di poter titolare correttamente il dosaggio di insulina nei giorni successivi.

Il sig. F.A. veniva rivisto ogni 15 giorni dall'avvio della terapia insulinica con l'esito del diario cartaceo (Tab. II) dell'automonitoraggio e, di volta in volta, si rititolava il dosaggio insulinico in funzione delle glicemie capillari domiciliari e del trattamento steroideo residuo fino ad arrivare, dopo un mese di terapia, a concludere completamente il deltaxortene in atto e a uno *steady state* del dosaggio insulinico, ossia il seguente: glulisina 14 UI a colazione; 16 UI a pranzo; 14 UI a cena e glargine 24 UI prima di dormire.

Clelia Di Secli

*Medico Specialista Ambulatoriale
Diabetologia, Azienda Unità Sanitaria Locale
di Reggio Emilia*

Parole chiave

Analogo GLP-1
Efficacia
Tollerabilità

Indirizzo per la corrispondenza

CLELIA DI SECLI
clelia.disecli@ausl.re.it

Tabella I.

	Peso (kg)	BMI kg/m ²	FPG (mg/dl)	HbA _{1c} %	PA mm/Hg	Colesterolo-LDL mg/dl	Creatininemia mg/dl	CV cm
Settembre 2014	88	26,95	129	6,9	130/80	101	0,72	94
Febbraio 2015	90	27,77	238	9,7	140/85	105	0,79	98

BMI: indice di massa corporea; FPG: glicemia a digiuno; HbA_{1c}: emoglobina glicata; PA: pressione arteriosa; CV: circonferenza vita.

Tabella II.

	Prima settimana dopo TP insulinica	Seconda settimana dopo TP insulinica	1 mese dopo	3 mesi dopo
Glicemia capillare a digiuno (media, mg/dl)	225	200	165	125
Glicemia capillare pre-prandiale (media, mg/dl)	185	171	143	145
Glicemia capillare post-prandiale (media, mg/dl)	235	160	171	130
Glicemia capillare al <i>bed time</i> (media, mg/dl)	179	155	130	110
Glicemia capillare notturna (media, mg/dl)	193	180		120

Maggio 2015

Nel maggio 2015 il sig. F.A. torna a controllo con nuovi esami ematochimici di controllo. Ha completamente sospeso ogni terapia con CCS e FANS e pratica regolarmente la TP insulinica ai dosaggi indicati nella Tabella III.

Visto il miglioramento del quadro clinico e l'adesione alla TP iniettiva e agli obiettivi prefissati con il paziente, si decide di sospendere il trattamento insulinico multiiniettivo e si concorda assieme al paziente un nuovo schema terapeutico, finalizzato soprattutto a frenare l'inesorabile incremento ponderale, registrato dopo l'inizio della TP insulinica (+8 kg) e dopo l'arresto forzato anche della regolare attività fisica che egli praticava.

Si decide quindi di passare a terapia con metformina 850 mg × 3/die, associata a exenatide LAR, a somministrazione

monosettimanale 2 mg rp/settimana; viene tuttavia prima prescritto un dosaggio di C-peptide (risultato 4,7 ng/dl) per verificare la riserva pancreatica dopo una storia di malattia di 11 anni circa e in assenza di eventi pancreatici in passato.

Si educa quindi il paziente all'uso del *device*: tempi e modalità di somministrazione di Bydureon® nonché possibili effetti collaterali legati al farmaco (si consiglia di somministrarlo la sera prima di coricarsi per alleviare la possibile sensazione di nausea).

Novembre 2015

Dopo 6 mesi di trattamento con metformina ed exenatide LAR il paziente F.A. torna con un netto decremento ponderale e un significativo calo della HbA_{1c} (Tab. IV).

Il paziente tollera perfettamente la terapia, non riferisce effetti

Tabella III.

Peso, kg	BMI kg/m ²	FPG mg/dl	HbA _{1c} %	PA mm/Hg	C-LDL mg/dl	CV cm	Creatinina mg/dl
98	30,24	121	8,4	120/75	110	102	0,80

Tabella IV.

Peso, kg	BMI kg/m ²	FPG mg/dl	HbA _{1c} %	PA mm/Hg	C-LDL mg/dl	CV cm	Creatinina mg/dl
90	27,77	96	7,2	120/75	98	97	0,75

BMI: indice di massa corporea; FPG: glicemia a digiuno; HbA_{1c}: emoglobina glicata; PA: pressione arteriosa; CV: circonferenza vita.

Tabella V.

Peso, kg	BMI kg/m ²	FPG mg/dl	HbA _{1c} %	PA mm/Hg	C-LDL mg/dl	CV cm	Creatinina mg/dl
86	26,54	88	6,9	120/70	98	95	0,76

BMI: indice di massa corporea; FPG: glicemia a digiuno; HbA_{1c}: emoglobina glicata; PA: pressione arteriosa; CV: circonferenza vita.

indesiderati, continua la sua regolare pratica sportiva e segue ancora regime dietetico alimentare di circa 1.800-2.000 kcal/die anche se spesso denuncia “irregolarità” fuori pasto.

Novembre 2016

A distanza di 18 mesi dall’inizio della terapia sopracitata, il compenso metabolico è ulteriormente migliorato con associata perdita ponderale di circa 12 kg in toto, con grande soddisfazione da parte del medico e grande motivazione da parte del paziente (Tab. V).

Il trattamento con analogo del GLP-1 RA settimanale, associato a terapia con metformina, è risultato efficace nel migliorare il compenso metabolico e, soprattutto, nell’ottenere un significativo calo ponderale duraturo nel tempo.

Il caso è significativo poiché l’efficacia è stata documentata in un paziente affetto da DMT2 da circa 10 anni e per lungo tempo

in terapia con segretagoghi della beta-cellula e terapia insulinica. Quest’ultimo fattore non ha inficiato l’efficacia della terapia con analogo del GLP-1 RA ma ne ha evidenziato le differenze soprattutto in termini di effetto sul peso corporeo.

Ancora più efficace è risultata l’adesione del paziente alle norme dietetico comportamentali proposte e l’alleanza medico-paziente.

Bibliografia di riferimento

Taylor K, Gurney K, Han J, et al. *Exenatide once weekly treatment maintained improvements in glycemic control and weight loss over 2 years*. BCM Endocr Disord 2011;11:9.

Wysham CH, MacConell LA, Maggs DG, et al. *Five-year efficacy and safety data of exenatide once weekly: long-term results from the DURATION-1 randomized clinical trial*. Mayo Clin Proc 2015;90:356-65.

Diabete Mellito Tipo 2 Scarsamente Controllato nel Contesto di Sindrome Metabolica

Enrico Gabellieri

*Struttura complessa di Endocrinologia
e Malattie del Metabolismo,
Azienda Ospedaliera di Alessandria*

Parole chiave

Target Glicemico

Dapagliflozin

Calo Ponderale

L'ottimizzazione del controllo glicemico, con obiettivo di $HbA_{1c} < 53$ mmol/mol (7%) nel paziente giovane con breve storia di malattia, rappresenta un importante target per ridurre l'incidenza e la progressione di complicanze micro- e macrovascolari¹.

Un uomo di 46 anni, impiegato aziendale, affetto da diabete mellito tipo 2 (DMT2) dall'età di 40 anni si presenta a visita diabetologica per scarso compenso glicemico (HbA_{1c} 74 mmol/mol, pari a 8,9%).

Negli ultimi 3 anni il paziente non ha eseguito visite diabetologiche di controllo; dall'anamnesi emerge una vita sedentaria con scarsa attenzione al regime dietetico, nega fumo di sigaretta, non riporta altre patologie di rilievo.

Riferisce una terapia con metformina 500 mg 1 cp \times 3/die dall'epoca di esordio della malattia diabetica oltre a una terapia con gliclazide 30 mg RM 1 cp a colazione da circa 6 mesi, su consiglio del curante, per evidenza di scarso controllo glicemico.

Visionando gli esami ematochimici degli ultimi 3 anni emerge un valore di emoglobina glicata sempre superiore a 64 mmol/mol (8%).

All'esame obiettivo il paziente presenta obesità di secondo grado con distribuzione centrale dell'adipe (indice di massa corporea, BMI, 35,5 kg/m², circonferenza vita, CV, 116 cm), pressione arteriosa (PA) 135/85 mmHg. Agli ultimi ematochimici: HbA_{1c} 74 mmol/mol (8,9%), glicemia a digiuno 178 mg/dl, creatinina 0,63 mg/dl, colesterolo LDL 107 mg/dl, trigliceridi 255 mg/dl, microalbuminuria assente. All'ECG riscontro di ritmo sinusale. Il fondo oculare evidenzia retinopatia diabetica non proliferante.

Essendo presente un quadro di obesità centrale e diabete mellito scarsamente controllato complicato da retinopatia diabetica, viene sottolineata l'importanza di un regime dietetico ipocalorico controllato in zuccheri semplici e grassi saturi e di regolare attività fisica aerobica, cercando di motivare il paziente al cambiamento delle scorrette abitudini di vita.

Si modifica la terapia in atto sospendendo la gliclazide e impostando una terapia di associazione con metformina e dapagliflozin, al fine di favorire il calo ponderale e il miglioramento del compenso glicemico, secondo il seguente schema: dapagliflozin/metformina 5/1000 mg 1 cp a colazione e 1 cp a cena.

A distanza di sei mesi il paziente riferisce di aver seguito i consigli dietetici e di svolgere regolare attività fisica aerobica e di essere soddisfatto per il calo ponderale ottenuto.

Alla visita di controllo si registrano i seguenti parametri: BMI 30,1 kg/m², CV 105 cm, PA 120/80 mmHg. Agli ematochimici: HbA_{1c} 51 mmol/mol

Indirizzo per la corrispondenza

ENRICO GABELLIERI
enricogabellieri@libero.it

(6,8%), glicemia a digiuno 121 mg/dl, colesterolo LDL 103 mg/dl, trigliceridi 155 mg/dl.

Si rafforza quindi l'importanza del nuovo stile di vita e si conferma la terapia farmacologica in atto.

A distanza di un anno dalla modifica della terapia il paziente presenta un BMI di 27,7 kg/m², CV 98 cm, PA 120/70 mmHg. Agli ematochimici: HbA_{1c} 36 mmol/mol (5,4%), glicemia a digiuno 110 mg/dl, colesterolo LDL 100 mg/dl, trigliceridi 135 mg/dl, microalbuminuria assente. L'esame del *fundus oculi* non mostra progressione della retinopatia diabetica non proliferante.

Questo caso clinico evidenzia il raggiungimento del target glicemico con normalizzazione del valore di emoglobina glicata, la riduzione del BMI da un quadro di obesità di secondo grado all'attuale sovrappeso, dopo il cambiamento delle scorrette abitudini di vita e dell'impostazione di un regime terapeutico di associazione con metformina e dapagliflozin rimarcando il ruolo dell'inibitore di SGLT2 nel raggiungere il target glicemico, nel favorire il calo ponderale e nell'ottimizzare i valori pressori.

Bibliografia

¹ AMD-SID. *Standard italiani per la cura del diabete mellito 2016.*

L'Impatto del Dapagliflozin sui parametri della sindrome metabolica nel diabete mellito tipo 2

Piero Modina

ASL TO 4, Diabetologia, Ivrea

Parole chiave

Peso

Assetto Lipidico

Microalbuminuria

Giuliana C., 61 anni, imprenditrice, coniugata con un figlio, è affetta da diabete mellito di tipo 2 (DMT2) da circa 3 anni (prima diagnosi all'età di 58 anni).

Anamnesi familiare positiva, madre e nonna paterna, per DMT2.

L'anamnesi patologica remota, all'atto della visita, evidenziava le seguenti problematiche: sovrappeso (indice di massa corporea, BMI, 27,5), peso 75 kg; dislipidemia mista (colesterolo totale: 240 mg/dl, C-LDL: 128 mg/dl, C-HDL: 58 mg/dl; trigliceridi, TRG: 181 mg/dl); ipertensione arteriosa ben controllata (pressione arteriosa omerale, PAO, 125/80) con ramipril 10 mg + amlodipina 10 mg); calcolosi della colecisti, ipotireosio primitiva; il valore dell'HbA_{1c} era di 8,8%. Non erano evidenti complicanze micro- o macroangiopatiche, fatta eccezione per positività alla microalbuminuria (221 mg/l).

L'adattabilità della paziente ad attenersi allo stile di vita consono alla malattia diabetica (dieta e attività fisica) era molto precaria e i follow-up diabetologici (ogni 5-6 mesi), a volte non effettuati, essendo la stessa molto occupata per la sua attività lavorativa.

All'esordio della malattia diabetica, si impostava trattamento con metformina, a dosaggio crescente, fino a raggiungere la posologia di 850 mg × 3 die dopo i pasti, poi ridotta a 500 mg × 3 (dose massima tollerata). Dopo 9 mesi, al terzo follow-up diabetologico, vista la persistenza di compenso metabolico, non a target (HbA_{1c} 8,5%) si aggiungeva sitagliptin 100 mg 1 cpr prima di pranzo, sospeso però dopo un mese per intolleranza gastroenterica (nausea e vomito) e sostituito con gliclazide RM 30 mg 1 cpr prima di colazione, aumentata progressivamente a 90 mg in mono-somministrazione.

A circa un anno e mezzo dall'esordio della malattia diabetica, dopo svariati tentativi terapeutici e a causa del persistente scarso controllo metabolico (HbA_{1c} > 8,0%), si implementava la terapia con insulinizzazione basale, glargine (posologia di partenza 10 UI incrementate a 18 UI in un mese, secondo lo schema *treat to target*).

Il valore dell'HbA_{1c} si assestava su 8,0% (da 8,8%), ma dall'introduzione della terapia insulinica la paziente, con suo profondo disappunto, mostrava un incremento ponderale di 6 kg, corrispondente a un BMI di 29,5 in 4 mesi di trattamento con analogo lento.

Si decide, quindi, di sospendere la sulfanilurea e impostare dapagliflozin 10 mg 1 cpr prima di pranzo, raccomandando alla stessa uno stile di vita idoneo, con una dieta adeguata e attività fisica regolare.

Dopo 4 mesi di trattamento con dapagliflozin, Giuliana si presentava al follow-up propositiva e molto cordiale: il peso corporeo si era ridotto da 81,00 a 74,00 kg, con BMI 27, nonostante non siano state apportate rilevanti variazioni dello stile di vita.

Indirizzo per la corrispondenza

PIERO MODINA
pieromodina@libero.it

L'HbA_{1c} risultava di 7,5%; la PAO 120/80 per cui veniva deciso il dimezzamento della posologia della terapia antiipertensiva, sospendendo il ca-antagonista.

Non emergevano ulteriori variazioni ematochimiche, fatta eccezione per un netto miglioramento dei parametri lipidici (colesterolo totale: 211 mg/dl, C-LDL: 101 mg/dl, HDL: 56 mg/dl; TRG: 123 mg/dl). Si proponeva quindi alla paziente una riduzione posologica della glargine a 10 UI la sera.

Nel follow-up a sei mesi la paziente presentava un'ulteriore riduzione del peso a 71 kg, BMI 26, HbA_{1c} 6,8%, PAOS 125/80 mmHg e si evidenziava inoltre una riduzione della microalbuminuria (72 mg/dl).

Si consigliava a Giuliana, raggiante perché era tornata in linea, di proseguire con la terapia impostata.

Conclusioni

L'impiego del dapagliflozin ha permesso di incidere in modo significativo sulla sindrome metabolica della paziente, ottimizzando i valori di HbA_{1c}, riducendo il peso corporeo e BMI (da 81 kg, quando si era posto trattamento con ipoglicemizzanti orali e analogo lento, a 71 kg, dopo 10 mesi di introduzione dello SGLT2, trasportatore sodio-glucosio di tipo 2).

Importante, a nostro parere, è stata anche la riduzione della posologia insulinica del 40%, che in tale paziente era stata responsabile, almeno in parte, dell'incremento ponderale dell'8%. Sono stati inoltre evidenziati valori pressori a target, pur dimezzando il dosaggio farmacologico che la paziente assumeva (effetto osmotico del dapagliflozin) e netto miglioramento dei parametri lipidici, da probabile effetto positivo sulla riduzione del peso e conseguentemente sul BMI.

Non abbiamo rilevato effetti collaterali riconducibili all'uso dello SGLT2.

Tali osservazioni trovano riscontro nel recente algoritmo ADA/EASD (*American Diabetes Association/ European Association for the Study of Diabetes*), in cui viene riportata la possibilità di utilizzo degli inibitori dell'SGLT2 in qualsiasi fase della storia del DMT2, in associazione a metformina, in monoterapia se intolleranti alla stessa, o in triplice associazione (con insulina).

L'azione dello SGLT2 è molto rapida, migliorando la funzione beta-cellulare, pertanto il suo impiego risulta estremamente effi-

cace nelle prime fasi della patologia, come secondo step in associazione alla metformina.

Tali dati clinici trovano conferma nella riduzione della glucosidicità e miglioramento dell'indice HOMA (*Homeostasis Model Assessment*), con effetti benefici sulla funzione pancreatica endocrina, esercitata dal dapagliflozin.

Importante è anche la netta riduzione della microalbuminuria osservata in tale paziente, che sembrerebbe indipendente dalla variazione di HbA_{1c}, PAO e eGFR (stima del tasso di filtrazione glomerulare).

Dati preliminari indicano che il dapagliflozin potrebbe esercitare effetti benefici nei diabetici con nefropatia diabetica incipiente, riducendo l'ipertrofia e l'iperfiltrazione renale.

È noto e assodato che morbilità e mortalità del paziente diabetico sono associate a un aumentato rischio cardiovascolare: agire in modo efficace sui fattori che ne determinano l'insorgenza e la progressione risulta essere, quindi, di vitale importanza per ostacolare l'insorgenza delle complicanze micro- e macroangiopatiche.

Dati recenti di letteratura (analisi aggregata di 9.000 pazienti con follow-up a 4 anni) indicano la sicurezza del dapagliflozin verso placebo in termini di MACE (morte cardiovascolare, infarto miocardico e stroke non fatali) e l'impatto di tale farmaco sul rischio cardiovascolare è attualmente oggetto di indagine nello studio DECLARE-TIMI 58 (*Dapagliflozin Effect on Cardiovascular Events*) (17.150 pazienti con DMT2 con fattori di rischio multipli a o rischio accertato di malattia coronarica, CDH), in prevenzione primaria e secondaria (terminerà nel 2018).

Bibliografia

- Abdul-Ghani M, Defronzo RA, Norton L. *Novel Hypothesis to explain why SGLT2*. *Diabetes* 2013;62:3324-8.
- Heerspink HJ, Johnsson E, Gause-Nilsson I, et al. *Dapagliflozin reduces albuminuria in patients with diabetes and hypertension receiving renin-angiotensin blockers*. *Diabetes Obes Metab* 2016;18:590-7.
- Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB; et al. *Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2015: a patient-centered approach: update to a position statement of the American Diabetes Association and the European Association for the study of Diabetes*. *Diabetes Care* 2015;38:140-9.

Efficacia di Dapagliflozin nel trattamento di un caso difficile di diabete mellito tipo 2

Milena Santangelo

Dirigente medico UOC di Diabetologia,
ASUR Marche Area Vasta 5 di Ascoli Piceno
e San Benedetto del Tronto

Parole chiave

Dapagliflozin

Tollerabilità

Qualità di vita

Dapagliflozin fa parte di una nuova classe di farmaci: gli SGLT2-i (inibitori dei trasportatori sodio-glucosio tipo 2). Secondo i più recenti standard di cura del diabete tale molecola può essere utilizzata sia in fase precoce, sia in pazienti con durata maggiore di malattia e in associazione a vari tipi di trattamento ipoglicemizzante (metformina, insulina con qualsiasi schema o in monoterapia se sussiste intolleranza a metformina).

PMP è una paziente di 53 anni, con familiarità per diabete e ipertensione arteriosa (madre), diagnosi di diabete mellito scompensato già all'esordio, all'età di 40 anni, in assenza di complicanze micro- e macrovascolari correlate, ipertesa dall'età di 33 anni (sono state escluse cause secondarie) in terapia farmacologica, normopeso fino all'età di 25 anni, poi progressivo incremento ponderale fino al massimo peso di 95 kg (indice di massa corporea, BMI, 38,1 kg/m²). La paziente non segue un regime alimentare regolare, con eccessivo consumo di zuccheri semplici.

Inizialmente con la sola modifica delle condotte alimentari la paziente riesce a ottenere un buon controllo glicometabolico (HbA_{1c} 5,2%) e un decremento ponderale di circa 10 kg; negli anni successivi però si assiste a un progressivo peggioramento del compenso glicometabolico, tanto da dover iniziare terapia insulinica multiniettiva in aggiunta a metformina già dopo 4 anni dall'esordio, senza però mai raggiungere negli anni successivi i target raccomandati, nonostante un progressivo aumento delle dosi insuliniche e concomitante progressivo incremento del peso corporeo.

All'inizio di maggio scorso rivediamo la paziente al controllo ambulatoriale: ulteriormente incremento ponderale, peso pari a 104 kg (BMI 41,7 kg/m²) nonostante la stessa riferisca massima adesione a regime dietetico ipocalorico proposto; pressione arteriosa 155/90 mmHg, glicemia 186 mg/dl, HbA_{1c} 8,6%; non richiesti indici di funzionalità renale (risultati però sempre nella norma ai precedenti controlli) e marcate iperglicemie all'autocontrollo; sta assumendo metformina 2,5 g/die e insulina lispro ai pasti 13 UI + 17 UI + 21 UI e glargine 53 UI alle ore 22.

La signora è sfiduciata e decidiamo di non incrementare ulteriormente le dosi di insulina e di prescrivere invece dapagliflozin 10 mg/die in aggiunta alla terapia in atto, fornendole un appuntamento a breve per valutare principalmente la tollerabilità (la signora è stata ben informata sulla possibile comparsa di infezioni genitali segnalata con questa classe di farmaci e sulle misure da adottare per ridurre il rischio).

Dopo circa 2 mesi la paziente torna a controllo ambulatoriale: peso 103 kg (BMI 41,3), pressione arteriosa 125/85 mmHg, glicemia 139 mg/dl, HbA_{1c} 7,0%, creatinemia 0,85 mg/dl (VFG MDRD pari a 74 ml/min), glicemie capillari nettamente migliorate, senza ipoglicemie.

Indirizzo per la corrispondenza

MILENA SANTANGELO
milena.santangelo@hotmail.it

La paziente è soddisfatta dei risultati ottenuti finalmente dopo molti anni e ha ben tollerato il nuovo farmaco.

Mentre il compenso glicometabolico è migliorato (oltre 1,5%), come pure la pressione arteriosa, dal punto di vista del peso invece non c'è stata nessuna sostanziale modifica ma si è arrestato quel trend in incremento evidenziato negli ultimi anni.

In conclusione, si può affermare che il trattamento con dapagliflozin in aggiunta a metformina e insulina basal bolus ha di-

mostrato già nei primi mesi di terapia un'efficacia in termini di compenso glicemico (riduzione delle glicemie capillari e di emoglobina glicata) e di normalizzazione dei valori pressori, una buona compliance e tollerabilità se i pazienti sono ben informati sui possibili effetti collaterali e di conseguenza un miglioramento della percezione della qualità di vita.

Per quando riguarda il peso l'ipotesi più probabile è che dato l'elevato grado di obesità si debba attendere un periodo di utilizzo più lungo per ottenere anche il calo ponderale.

L'inerzia Terapeutica Non Paga: come da anziano ... sono diventato adulto ...

Mario Rizzo

*Specialista in Endocrinologia e Malattie del Ricambio;
Dirigente Medico Dipartimento Medicina,
Responsabile Servizio Diabetologia ed Endocrinologia,
Ospedale Buccheri La Ferla FBF Palermo*

L.F., uomo, 67 anni, ex cameriere, coniugato con 3 figli; madre con diabete mellito deceduta a seguito di stroke ischemico; padre deceduto per cardiopatia ischemica.

Tendenzialmente sedentario, assume 200 cc di vino ai pasti, scarsa compliance alle norme dietetiche.

Diabete mellito tipo 2 (DMT2) da 11 anni (diagnosi nel 2005), in trattamento fino a marzo 2015 con metformina 1.000 1 cpr × 3/die, glimepiride 2 mg × 2 cp/die. Ipertensione arteriosa da 12 anni in trattamento fino a marzo 2015 con ibesartan 300 mg + idroclorotiazide 25 mg. Dislipidemia nota da 12 anni non trattata.

Nel marzo 2015 ricovero in cardiologia per infarto miocardico acuto infero-laterale e del ventricolo destro.

PTCA (angioplastica coronarica transluminale percutanea) + 2 stent non medicati su coronaria destra medio distale.

Accede al nostro Servizio di Diabetologia dopo la dimissione dalla cardiologia nell'aprile 2015.

Esame obiettivo: peso 109 kg, altezza 170 cm, indice di massa corporea (BMI) 37,72 kg/m², indicativo di obesità di II grado, dislocazione adiposa prettamente viscerale: circonferenza vita (CV) 124 cm; pressione arteriosa (PA) 140/90 mmHg, FC 78 b/m, ritmico, polmonare nei limiti, fegato debordante arcata costale di 2 cm, succulenza pretibiale.

Esibisce i seguenti esami di laboratorio: glicemia a digiuno 168 mg/dl; HbA_{1c} 9,2% o 77 mmol/mol; insulinemia 32,0 mU/l, colesterolo totale 135 mg/dl; HDL-C 37 mg/dl; trigliceridemia 212 mg/dl; LDL-C 51,4 mg/dl; colesterolo non-HDL 95 mg/dl; creatininemia 0,70 mg/dl; MDRD GFR 98 ml/min/1,73 m²; acido urico 8,9 mg/dl.

In terapia da quando ha avuto l'infarto con metformina 850 mg × 2 cp/die, insulina glulisina 15 U a colazione + 15 U a pranzo + 15 U a cena, insulina glargine 40 U alla sera.

Assume inoltre: bisoprololo 5 mg/die, ramipril 5 mg/die, Idroclorotiazide 2,5 mg/die, amlodipina 5 mg/die, clopidogrel 75 mg/die, ASA 100 mg/die, atorvastatina 40 mg, acidi grassi polinsaturi omega-3 1.000 1 cpr × 2.

Il sig. L.F., con scarsa compliance alle norme dietetiche e tendenza alla sedentarietà, dopo adeguate informazioni sullo stile di vita, puntuali norme dietetiche, reso edotto delle complicità legate al diabete e l'impatto delle stesse sulle prospettive future di salute qualora non cambi il suo stile di vita, esprime e accetta il percorso terapeutico ed educativo proposto e impostato dal team diabetologico.

Quale deve essere il trattamento ipoglicemizzante ideale?

- *Sicura*: privo di tossicità generale significativa e/o interferenze farmacologiche, basso rischio di ipoglicemia, privo di eventi avversi sull'ap-

Indirizzo per la corrispondenza

MARIO RIZZO
rizzomario2@virgilio.it

parato cardiovascolare e di effetti oncogenetici.

- *Efficace* sull'HbA_{1c}, sulla FPG e sulla PPG.
- *Capace* di agire sulla fisiopatologia della malattia.
- *Con effetto* positivo sul peso corporeo.
- *Dotato* di buona durability.
- Con *accettabile* modalità di somministrazione.
- Con *bassa* interferenza sulla qualità di vita.
- Con costo *sostenibile*.

Sicuramente nella scelta della terapia farmacologica del DMT2 oggi il diabetologo può scegliere tra una vasta gamma di opzioni terapeutiche, come indicato dagli *Standard di cura del diabete mellito* (Fig. 1).

Quindi, in accordo con il paziente, abbiamo stilato un programma che comprende maggior aderenza alle norme dietetiche, maggiore attività fisica, setting terapeutico ipoglicemizzante.

Le indicazioni principali sono state pertanto: dieta ipocalorica/ipoglucidica da 1.600 Kcal (glucidi 50/55%, grassi 25/30%, protidi 10/1%, maggior apporto di fibre); glulisina 8 U a colazione, 12 U a pranzo, 12 U a cena; degludec 30 U/die; metformina 850

1 cpr × 3; educazione al monitoraggio domiciliare capillare e programmato follow-up a tre mesi.

Al ritorno in ambulatorio del paziente, dopo tre mesi, i dati all'esame obiettivo sono: peso 111 kg, BMI 38,41 kg/m²; obesità di II classe, prettamente viscerale, CV 127 cm; PA 140/90 mmHg, FC 78 b/m ritmico polmonare nei limiti, fegato debordante, arcata costale di 2 cm, glicemia a digiuno 146 mg/dl, HbA_{1c} 8,3% o 67 mmol/mol, insulinemia 35,0 mU/l, colesterolo totale 118 mg/dl, HDL-C 42, trigliceridemia 148 mg/dl, colesterolo non-HDL 70 mg/dl, creatinemia 0,78 mg/dl, MDRD GFR 92 ml/min/1,73 m², acido urico 6,8 mg/dl. Esibisce monitoraggio al glucometro a digiuno 154 mg/dl due ore dopo i pasti (media) 198 mg/dl.

Come evidente, negli *Standard di cura del diabete mellito 2016*, un obiettivo di HbA_{1c} ≤ 53 mmol/mol (7,0%) è generalmente consigliabile per i soggetti adulti con diabete, anche per prevenire l'incidenza e la progressione delle complicanze macrovascolari (*Livello della prova III, Forza della raccomandazione B*).

Obiettivi glicemici più stringenti (HbA_{1c} ≤ 48 mmol/mol [≤ 6,5%])

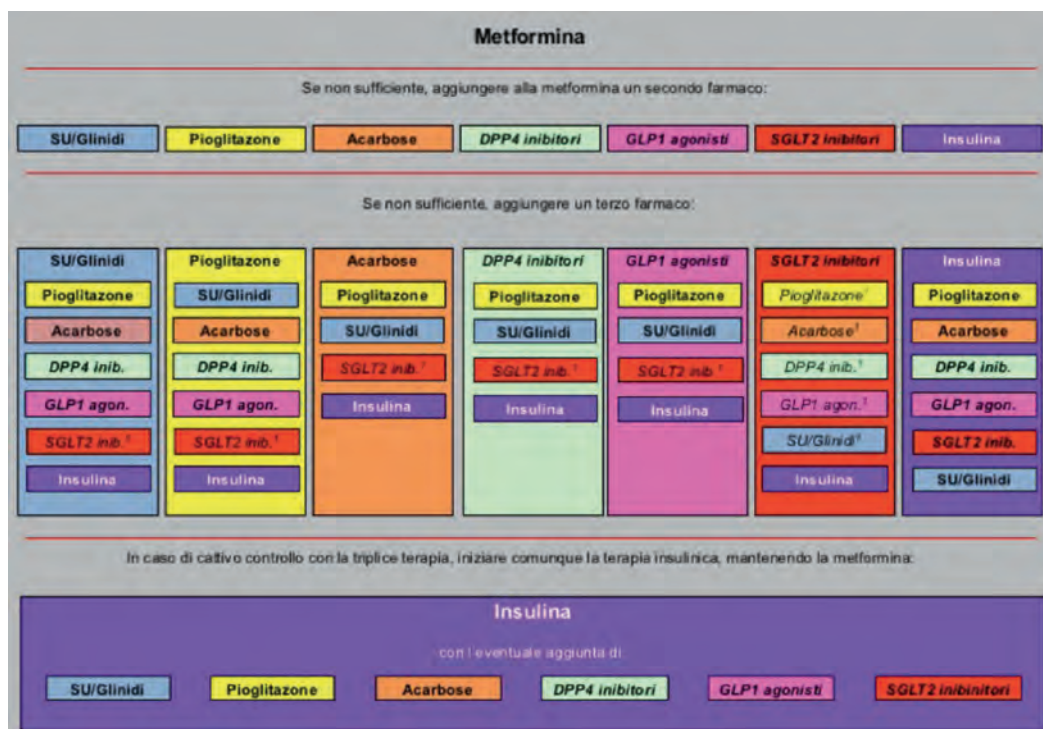


Figura 1. Schema generale della terapia farmacologica del DMT2.

dovrebbero essere perseguiti in pazienti di nuova diagnosi o con diabete di durata superiore ai 10 anni, senza precedenti di malattie cardiovascolari, abitualmente in discreto compenso glicemico e senza comorbidità che li rendano particolarmente fragili (*Livello della prova III, Forza della raccomandazione C*).

Obiettivi di compenso glicemico meno stringenti ($HbA_{1c} \leq 64$ mmol/mol [$\leq 8,0\%$]) dovrebbero essere perseguiti in pazienti con diabete di lunga durata (> 10 anni), soprattutto con precedenti di malattie cardiovascolari o con una lunga storia di inadeguato compenso glicemico; oppure fragili per età e/o comorbidità. Questo è particolarmente appropriato qualora la terapia consti di farmaci che causano ipoglicemia (*Livello della prova VI, Forza della raccomandazione B*).

Il rischio di ipoglicemie deve essere considerato nella valutazione del target glicemico ottimale per il paziente (*Livello della prova III, Forza della raccomandazione B*).

Quindi gli obiettivi terapeutici per il paziente in base alle linee guida sono: $HbA_{1c} < 7,0\%$ (senza ipoglicemie); LDL-C < 70 mg/dl; HDL-C > 40 mg/dl, trigliceridi < 150 mg/dl; colesterolo non-HDL < 100 mg/dl; PA $< 140/80$ mmHg.

Alla luce del quadro clinico, si è proceduto con rinforzo delle norme dietetiche e ulteriore setting terapeutico, come segue: dapaglifozin 10 mg; metformina 850 mg $\times 3$; insulina degludec 30 U alla sera.

Dopo sei mesi il paziente torna in ambulatorio, i dati all'esame obiettivo sono: peso 106 kg, altezza 170 cm, BM: 36,68 kg/m², obesità di II classe, prettamente viscerale CV: 119 cm, PAO 125/80 mmHg, FC 82 b/m, ritmico, polmonare nei limiti, fegato debordante, arcata costale di 2 cm, glicemia a digiuno 127 mg/dl, HbA_{1c} 7,1% o 54 mmol/mol, insulinemia 22,0 mUI/l, colesterolo totale 115 mg/dl, HDL-C 43, trigliceridemia 136 mg/dl, colesterolo non-HDL 68 mg/dl, creatininemia 0,90 mg/dl, MDRD GFR 87 ml/min/1,73 m², acido urico 7,7 mg/dl.

La valutazione delle glicemie capillari, mediante interpretazione diario glicemico, mostra valori medi pari a 157 mg/dl, senza eccessive fluttuazioni post prandiali.

Si decide di ridurre il degludec a 15 UI/die, si stimola il paziente a incrementare l'attività fisica e lo si incentiva a maggiore aderenza alle norme dietetiche.

Follow-up a 9 mesi

Esame obiettivo: peso 99 kg, altezza 170 cm, BMI 34,26 kg/m, indicativo di obesità di I classe, CV 108 cm, PAO 120/80 mmHg, FC 82 b/m ritmico, polmonare nei limiti, fegato debordante, arcata costale di 2 cm, glicemia a digiuno 112 mg/dl, HbA_{1c} 6,7% o 50 mmol/mol, insulinemia 12,0 mUI/l, colesterolo totale 115 mg/dl, HDL-C 43 mg/dl, trigliceridemia 136 mg/dl, colesterolo non-HDL 68 mg/dl, creatininemia 0,90 mg/dl, MDRD GFR 87 ml/min/1,73 m², acido urico 7,5 mg/dl.

Dal diario glicemico emergono valori glicemici medi pari a 146 mg/dl. Viene pertanto sospesa la terapia insulinica e si programma follow-up a sei mesi.

Conclusioni

La terapia impostata dal team diabetologico e concordata con il paziente, che contempla trattamento farmacologico oltre a un corretto lifestyle, prevede metformina 2550 mg/die e dapaglifozin 10 mg/die.

Nel complesso l'intervento terapeutico, è valso a ottenere un ottimo compenso glicemico e a ridurre il rischio cardiovascolare. Si segnala inoltre come non sia comparso alcun effetto collaterale con la terapia praticata. Il paziente è stato istruito sui possibili effetti collaterali della terapia e su come, eventualmente, affrontarli; ciò ha contribuito al complessivo successo terapeutico. Le considerazioni del paziente sono: "grazie, sto meglio, sono rinato".

Ruolo del Rene nella Omeostasi Glicemica

I reni esercitano un importante contributo sia nella produzione del glucosio, mediante la gluconeogenesi, sia nel riassorbimento del glucosio ultrafiltrato a livello glomerulare. Il glucosio filtrato a livello glomerulare viene attivamente riassorbito attraverso i trasportatori sodio-glucosio, SGLT1 e SGLT2 localizzati nel segmento S1 ed S2 del tubulo prossimale renale (Fig. 1). In condizioni fisiologiche, la capacità tubulare massima di riassorbire glucosio a livello renale (TmG) è in media pari a 375 mg/min in un soggetto con normale funzione renale. Quando la concentrazione di glucosio nel filtrato supera il TmG, il glucosio in eccesso viene eliminato nelle urine. La concentrazione plasmatica di glucosio a livello della quale il glucosio compare nelle urine (180 mg/dl) rappresenta la soglia renale per il glucosio. Nei diabetici si osserva un incremento sia dell'espressione degli SGLT2 e dei GLUT2, sia della TmG (> 400 mg/min). Questo meccanismo porta a un aumento del riassorbimento tubulare del glucosio filtrato a livello renale¹ sostenendo l'iperglicemia nei diabetici.

Inibitori degli SGLT2

L'idea di inibire il riassorbimento del glucosio a livello renale è nata in seguito alla scoperta di malattie ereditarie e acquisite nelle quali la soglia plasmatica renale del glucosio risultava abbassata con conseguente escrezione di glucosio con le urine. La florizina, composto naturale isolato dalla corteccia dell'albero del melo, è stato il primo inibitore SGLT scoperto nel 1835, in grado di agire a livello renale, aumentando l'escrezione di glucosio. Successivamente sono stati sviluppati SGLT2 inibitori dotati di selettività sempre maggiore e approvati dalle autorità regolatorie. Questi farmaci offrono la possibilità di controllare la glicemia del paziente con diabete mellito tipo 2 (DMT2) con un meccanismo d'azione innovativo, incentrato sulla capacità che ha il rene di riassorbire tutto il glucosio presente nell'ultrafiltrato. L'utilizzo di questi farmaci porta, infatti, alla riduzione dell'iperglicemia attraverso la riduzione della TmG, con conseguente incremento, a parità di glicemia, dell'escrezione urinaria di glucosio. Questa review si focalizzerà sulle caratteristiche farmacocinetiche e farmacodinamiche, sull'efficacia e sulla sicurezza di un inibitore reversibile e altamente selettivo del trasportatore SGLT2: il dapagliflozin.

Caratteristiche farmacocinetiche e farmacodinamiche del dapagliflozin

Assunto per via orale, il dapagliflozin ha una biodisponibilità del 75% ed è rapidamente assorbito nel circolo sistemico con la massima concentrazione plasmatica raggiunta entro 2 ore. L'emivita di eliminazione è di 12,9

Olga Lamacchia, Mauro Cignarelli

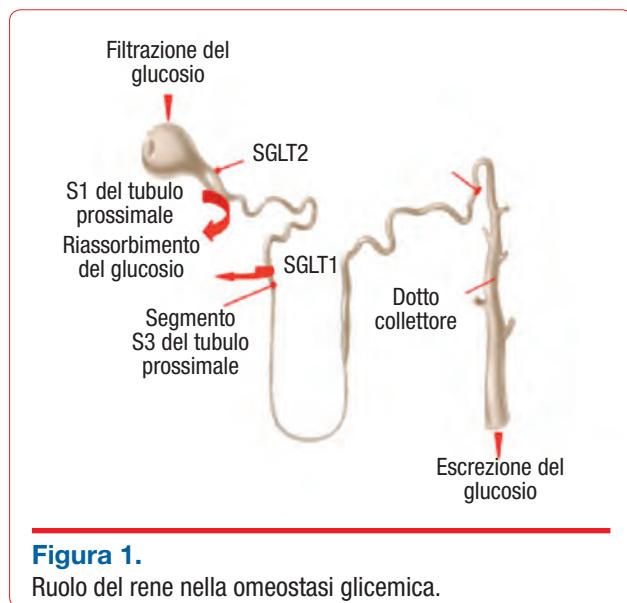
*U.O di Endocrinologia e Diabetologia,
Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche,
Università di Foggia*

Parole chiave

**Diabete Mellito Tipo 2
Rene**

Indirizzo per la corrispondenza

OLGA LAMACCHIA
olga.lamacchia@unifg.it



ore. Il metabolismo a composti inattivi avviene principalmente mediante glucuronidazione. L'eliminazione avviene soprattutto attraverso l'escrezione renale di metaboliti inattivi².

Dapagliflozin nel paziente con DMT2

Il dapagliflozin è indicato nei pazienti affetti da DMT2 con età ≥ 18 anni in monoterapia, allorché la dieta e l'esercizio fisico non forniscano da soli un controllo adeguato della glicemia e nei quali l'impiego di metformina sia ritenuto inappropriato a causa di intolleranza, e in associazione con altri ipoglicemizzanti, inclusa l'insulina, quando questi non assicurino da soli un controllo adeguato della glicemia. Nei pazienti con velocità di filtrazione glomerulare stimata (eGFR) < 60 ml/min/1,73 m² il dapagliflozin ha dimostrato una minore efficacia, per cui non è raccomandato in soggetti con insufficienza renale moderata/grave. L'efficacia e la sicurezza del dapagliflozin in monoterapia e come *add-on* a terapie di combinazione con altri antidiabetici nei pazienti con DMT2 è stata stabilita in una serie di studi di fase II e III. L'unico dosaggio attualmente approvato in Europa è di 10 mg una volta al giorno. In Italia i criteri AIFA (Agenzia Italiana del Farmaco), ne limitano l'impiego in regime di rimborsabilità alla sola monoterapia se sussiste intolleranza a metformina, in duplice terapia con metformina e in associazione a qualsiasi regime insulinico (con o senza metformina).

Dapagliflozin in monoterapia

Dapagliflozin ha dimostrato di essere efficace in studi di ampie dimensioni, randomizzati, in doppio cieco, placebo-controllati della durata superiore a 12 settimane in pazienti *naïve* affetti

da DMT2³. Dapagliflozin in monoterapia ha dimostrato una riduzione dose-correlata dell'emoglobina glicata (HbA_{1c}) in tutti i gruppi di pazienti in terapia con dapagliflozin, con riduzioni medie di -0,55 fino a -1,45 punti percentuali. Inoltre, gli stessi studi hanno mostrato una riduzione statisticamente significativa della glicemia a digiuno e del peso corporeo rispetto sia al placebo e sia alla metformina. L'ipoglicemia è risultata essere un evento raro nei pazienti trattati con dapagliflozin.

Dapagliflozin in *add-on* o in combinazione con altri farmaci

Dapagliflozin è stato studiato come terapia di combinazione iniziale con metformina e come *add-on* a metformina, glimepiride, pioglitazone, sitagliptin (con o senza metformina), metformina più sulfonilurea (SU) e insulina (con o senza un massimo di due farmaci antidiabetici farmaci per via orale). L'efficacia di dapagliflozin è stata anche confrontata verso la glipizide in aggiunta a metformina e verso la associazione saxagliptin e metformina⁴. Nelle Tabelle I e II sono riportate le variazioni medie di HbA_{1c}, glicemia a digiuno, peso corporeo e pressione sistolica e diastolica nei pazienti in terapia con dapagliflozin 5 e 10 mg negli studi di *add-on*/combinazione con altri farmaci e di confronto verso glipizide e verso le associazioni saxagliptin e metformina ed exenatide LAR e metformina⁵.

Dapagliflozin e funzione β -cellulare

Sono stati dimostrati miglioramenti nella funzione β -cellulare verosimilmente derivanti da una riduzione della tossicità del glucosio. Questa ipotesi è stata esaminata in un piccolo studio che ha dimostrato che la riduzione della concentrazione di glucosio plasmatico indotta dalla glicosuria determina un miglioramento della funzione β -cellulare e della resistenza all'insulina nei pazienti con DMT2⁶, dimostrando così che l'effetto di glucotossicità da iperglicemia cronica sulla funzione β -cellulare nei pazienti con DMT2 è almeno in parte reversibile.

Dapagliflozin e nefroprotezione

Oltre a migliorare il controllo glicemico, la riduzione dei livelli di uricemia e della glucotossicità tubulare e l'attenuazione dell'iperfiltrazione glomerulare correlata al diabete suggeriscono che gli inibitori SGLT2 possano essere in grado di influenzare l'emodinamica renale indipendentemente dalla riduzione del glucosio. In riferimento a quest'ultimo aspetto (correzione della iperfiltrazione), verosimilmente coinvolto nel ruolo nefroprotettivo degli inibitori SGLT2, esso potrebbe realizzarsi mediante la modulazione del cosiddetto feedback tubulo-glomerulare. Alcuni dati sugli effetti del dapagliflozin in pazienti nefropatici già trattati con farmaci bloccanti il sistema renina-angiotensina sono stati recentemente presentati, dimostrando che il da-

Tabella I. Variazioni medie di HbA_{1c} e di glicemia a digiuno con dapagliflozin nei trial di fase III⁴.

Studi Clinici	Durata (settimane)	HbA _{1c} (%)			Glicemia a digiuno (mg/dl)		
		D (mg/die)			D (mg/dl)		
		PBO o controllo	5	10	PBO o controllo	5	10
Add-on a M	24	-0,30	-0,70	-0,84	-5,9	-21,4	-23,4
Add-on a M (studio DXA)	24	-0,10	ND	-0,39	2,4	ND	-14,7
D 5 mg + M XR vs PBO + M XR come terapia iniziale	24	-1,35	-2,05	ND	-33,5	-61,0	ND
D 10 mg + M XR vs PBO + M XR come terapia iniziale	24	-1,98	ND	-1,45	-34,7	ND	-60,3
Add-on a glimepiride	24	-0,13	-0,63	-0,82	-2,0	-21,2	-28,4
Add-on a pioglitazone	24	-0,42	-0,82	-0,97	-5,5	-24,9	-29,6
Add-on a S ± M	24	0	ND	-0,50	3,8	ND	-24,1
Add-on a insulina	24	-0,39	-0,89	-0,96	3,3	-18,8	-21,7
Add-on a M vs glipizide + M	24	-0,52	ND	-0,52	-18,7	ND	-22,3
Add-on a M + sulfonilurea	24	-0,17	ND	-0,86	-0,8	ND	-34,2
Add-on a ADOs, insulina in pazienti con CVD e ipertensione	24	0,08	ND	-0,38	6,3	ND	-10,3
Add-on a ADOs, insulina in pazienti con CVD	24	0,1	ND	-0,3	10,9	ND	-14,0
D + S in add-on a M	24	D+M -1,20	S+M -0,88	D+S+M -1,47	D+ M -32	S+ M -14	D+S+M -38
D 10 + E in add-on a M	28	D+M -1,4	E+M -1,6	D+E -2,0	D+M -49	E+M -45	D+E -65

HbA_{1c}: emoglobina glicata; PBO: placebo; ADO: ipoglicemizzanti orali; DXA: assorbimetria a raggi X a doppia energia; XR: lento rilascio; CVD: malattia cardiovascolare; ND: non determinato; D: dapagliflozin; S: saxagliptin; M: metformina; E: Exenatide LAR.

pagliflozin è in grado di ridurre l'albuminuria senza aumentare eventi avversi renali⁷.

Dapagliflozin nei pazienti con insufficienza epatica

I dati relativi all'impiego dei SGLT2 inibitori nelle patologie epatiche sono piuttosto limitati. Rispetto ai soggetti sani l'esposizione sistemica al dapagliflozin in soggetti con insufficienza epatica correla con il grado di insufficienza epatica. Al momento, secondo la scheda tecnica di dapagliflozin approvata a livello europeo, non è necessario un aggiustamento della dose nei pazienti con compromissione epatica lieve e moderata. In pazienti con insufficienza epatica grave è raccomandata una dose di partenza di 5 mg, che se ben tollerata può essere aumentata a 10 mg.

Dapagliflozin nei pazienti anziani

In una *pooled analysis* di studi con dapagliflozin l'incidenza globale di eventi avversi (AEs) in pazienti di età > 65 anni è risultata simile a quella dei soggetti di età < 65 anni. Rispetto alla popolazione complessiva gli AEs di peggioramento della funzione renale e correlati a deplezione di volume in pazienti di età > 65 anni sono risultati più frequenti nel gruppo in trattamento con dapagliflozin 10 mg rispetto al placebo. La scheda tecnica del farmaco non indica alcun aggiustamento della dose sulla base

dell'età. L'esperienza terapeutica in pazienti di età > 75 anni è limitata e pertanto l'uso di dapagliflozin non è raccomandato.

Dapagliflozin e sicurezza cardiovascolare

Gli SGLT2 inibitori hanno effetti favorevoli sui fattori di rischio cardiovascolare riducendo l'iperglicemia, il peso corporeo e la pressione arteriosa. Una metanalisi di studi di fase IIb/III non ha mostrato un rischio cardiovascolare aumentato nei pazienti trattati con dapagliflozin⁸. L'Hazard Ratio stimato per l'*endpoint* primario composito (tempo per il primo dei seguenti eventi: morte cardiovascolare, infarto miocardico, stroke e ospedalizzazione per angina instabile) è risultato essere di 0,674 (95% CI 0,421, 1,078). È in corso uno studio multicentrico, randomizzato, doppio cieco, placebo controllato, fase IIIb e di superiorità (*DECLARE-TIMI 58-Dapagliflozin Effect on Cardiovascular Events*) con *end-point* cardiovascolari che fornirà dati nei prossimi anni sia in pazienti con nota malattia cardiovascolare, sia in pazienti in prevenzione primaria.

Sicurezza e tollerabilità

Infezioni genitali ed infezioni delle vie urinarie.

Gli SGLT2 inibitori inducono glicosuria e quindi l'aumento di infezioni delle vie urinarie (UTI) e infezioni genitali potrebbe verifi-

Tabella II. Variazioni medie di peso corporeo e di pressione arteriosa con dapagliflozin nei trial di fase III⁴.

Studi clinici	Durata (settimane)	Peso corporeo (kg)			PAD/PAS		
		D (mg/die)			D (mg/die)		
		PBO o controllo	5	10	PBO o controllo	5	10
Add-on a M	24	-0,9	-3	-2,9	-0,1/-0,2	-2,5/-4,3	-1,8/-5,1
Add-on a M (studio DXA)	24	-0,9	ND	-3,0	0,3/0,1	ND/ND	-0,7/-2,7
D 5 mg + M XR vs PBO + M XR come terapia iniziale	24	-1,3	-2,7	ND	-0,4/-1,8	-2,2/-2,9	ND/ND
D 10 mg + M XR vs PBO + M XR come terapia iniziale	24	-1,4	ND	-3,3	0/-1,2	ND/ND	-1,8/-3,3
Add-on a glimepiride	24	-0,7	-1,6	-2,3	-1,4/-1,2	-1,7/-4,0	-2,8/-5,0
Add-on a pioglitazone	24	1,6	0,1	-0,1	0,7/1,3	-1,0/-0,8	-3,1/-3,4
Add-on a sitagliptin ± M	24	-0,3	ND	-2,1	ND/-0,3	ND/ND	ND/-2,1
Add-on a insulina	24	0,4	-1,0	-1,6	-1,9/-3,6	-3,0/-5,9	-2,7/-6,7
Add-on a M vs glipizide + M	24	1,4	ND	-3,2	-0,4/0,8	ND/ND	-1,6/-4,3
Add-on a M + sulfonilurea	24	-0,6	ND	-2,7	-ND/-0,3*	ND/ND	ND/-4,0*
Add-on a ADOs, insulina in pazienti con CVD e ipertensione	24	-0,3	ND	-2,6	-0,4/-1,0	ND/ND	-1,7/-3,0
Add-on a ADOs, insulina in pazienti con CVD	24	-0,6	ND	-2,5	ND/0,3	ND/ND	ND/-2,7
D + S in add-on a M	24	D + M -2,4	S + M 0	D + S + M -2,1	D + M -1,4/-3,5	S + M -0,4/0,3	D + S + M -1,0/-1,9
D 10 + E in add-on a M	28	D + M -2,19	E + M -1,54	D + E -3,41	D + M -1,8/ND	E + M -1,3/ND	D + E -4,2/ND

*Variazione rispetto al basale alla settimana⁸; HbA1c: emoglobina glicata; PBO: placebo; ADO: ipoglicemizzanti orali; DXA: assorbimetria a raggi X a doppia energia; XR: lento rilascio; CVD: malattia cardiovascolare; ND: non determinato; D: dapagliflozin; S: saxagliptin; M: metformina; E: Exenatide LAR.

carsi più frequentemente rispetto alle altre terapie. Analizzando i dati provenienti da 12 trial randomizzati e controllati il tasso di UTI⁹ e di infezioni genitali è risultato essere in effetti più elevato nel gruppo in dapagliflozin (UTI: 5,7 e 4,3% nel gruppo in trattamento con 5 e 10 mg di dapagliflozin rispettivamente vs 3,7% nel gruppo placebo; infezioni genitali: 5,7 e 4,8% per dapagliflozin 5 e 10 mg rispettivamente vs 0,9% per il placebo). La maggior parte delle UTI e delle infezioni genitali è stata inoltre classificata da lieve a moderata ed è risultava responsiva ai trattamenti standard non determinando generalmente l'interruzione del trattamento.

Sicurezza renale e deplezione di volume

La terapia giornaliera con dapagliflozin 10 mg produce un aumento del volume urinario di circa 375 ml. Una *pooled safety analysis* su dapagliflozin effettuata utilizzando i dati di 12 trial controllati vs placebo (n. 4.500) ha sottolineato come la deplezione di volume si verifici nello 0,6-1,2% per il gruppo in trattamento con dapagliflozin (2,5-10 mg) vs lo 0,4% per il gruppo in trattamento con placebo indicando un rischio lievemente aumentato e la conseguente necessità di mantenere un adeguato apporto idrico. Le modifiche emodinamiche indotte dal dapagliflozin come la diminuzione del volume plasmatico e della pressione sanguigna, o feedback tubulo-glomerulare sono sta-

te suggerite come fattore causale della riduzione transitoria di eGFR.

Eventi tromboembolici

I pazienti in trattamento con dapagliflozin risultano presentare un tasso di eventi tromboembolici simile a quello dei farmaci di confronto.

Effetti sull'osso

Non sono disponibili al momento chiare evidenze che il dapagliflozin induca demineralizzazione ossea o aumenti il tasso di fratture in pazienti con diabete e funzione renale normale o leggermente ridotta (eGFR > 90 ml/min/1,73 m² e GFR tra > 60 e < 90 ml/min/1,73 m² rispettivamente) ma le fratture ossee sono state più frequenti nei pazienti trattati con dapagliflozin con moderata compromissione della funzione renale (eGFR compreso tra > 30 e < 60 ml/min/1,73 m²; 4,8 e 9,4% per i gruppi in trattamento con 5 mg e 10 mg rispettivamente vs 0% per i pazienti trattati con placebo).

Ipoglicemia

L'incidenza di ipoglicemia durante trattamento con SGLT2 inibitori è risultata generalmente non comune, fatta eccezione per i gruppi che ricevevano in associazione terapia con sulfoniluree o insulina.

Rischio oncologico

Una *pooled analysis* di dati provenienti da 19 studi di fase IIb/III con tutti i dosaggi di dapagliflozin ha documentato che i tassi di incidenza di tumori sono simili per dapagliflozin (1,4%) e placebo/comparatori attivi (1,3%) e inoltre non si è osservato un effetto cancerogeno o mutageno in dati da studi su animali. Tuttavia i tumori della mammella e della vescica sono risultati numericamente maggiori con dapagliflozin rispetto a placebo/comparatori attivi. Relativamente al tumore della vescica, la differenza non significativa nel numero di pazienti in terapia con dapagliflozin rispetto al placebo (0,16% tutti maschi vs 0,03%, p ns), la presenza di microematuria già al baseline in 6 su 10 pazienti e il precoce sviluppo del tumore dalla esposizione al farmaco ha posto dubbi circa la correlazione tra dapagliflozin e tumore vescicale ed è assai probabile che i casi riportati fossero pazienti già affetti dal tumore al momento dell'arruolamento negli studi. Relativamente al tumore della mammella nel report finale della FDA venivano riportati 12 casi in 2.693 donne nel gruppo dapagliflozin (incidenza 0,45%) vs 3 casi in 1.439 donne nel gruppo placebo (incidenza 0,21%). Dieci dei 12 casi sono stati identificati nel primo anno di randomizzazione portando alla conclusione che non vi sia un ruolo causale per dapagliflozin nello sviluppo del cancro mammario. Sulla base di tali osservazioni dapagliflozin ha ricevuto l'approvazione anche da FDA.

Rischio di chetoacidosi diabetica

La FDA (*Food Drug Administration*) ha recentemente pubblicato una comunicazione sulla sicurezza dei farmaci secondo la quale l'uso degli inibitori SGLT2 potrebbe essere associato con lo sviluppo di chetoacidosi diabetica (DKA)¹⁰. Questo avviso è basato su 20 casi documentati di DKA da marzo 2013 a giugno 2014, associato all'uso di inibitori SGLT2 in cui i pazienti presentavano solo valori glicemici leggermente elevati (DKA normoglicemica). I dati clinici disponibili suggeriscono che il gruppo di pazienti con chetoacidosi per lo più fosse costituito da pazienti con DMT2; tuttavia, vi erano anche i pazienti trattati con insulina, inclusi pazienti DMT1. Nello studio EMPAREG recentemente pubblicato, l'incidenza di DKA è stata bassa ($\leq 0,1\%$) e non diversa tra gruppi empagliflozin e placebo. Anche nel grande programma di sviluppo clinico di canagliflozin (n = 17.596) e di dapagliflozin (n > 18.000) l'incidenza di DKA è risultata essere < 0,1%.

Conclusioni

Dapagliflozin è un membro della nuova classe di antidiabetici, gli inibitori SGLT2, che riducono l'iperglicemia indipendentemente dallo stato di resistenza all'insulina o dalla funzione β -cellulare. In studi clinici, dapagliflozin ha dimostrato di determinare una riduzione della HbA_{1c}, della glicemia a digiuno e della glicemia post prandiale in aggiunta a metformina, SU, pioglitazone, insulina e come componente di un regime di terapia più complessa. I miglioramenti nel controllo glicemico con

dapagliflozin risultano essere duraturi e si accompagnano ad un basso rischio di ipoglicemia. Inoltre, i risultati degli studi clinici hanno dimostrato anche concomitante diminuzione del peso corporeo e della pressione arteriosa nei pazienti in terapia con dapagliflozin. Il dapagliflozin è risultato generalmente ben tollerato negli studi clinici, anche se è stato segnalato un aumento delle infezioni genitali e, in alcuni studi, anche delle infezioni del tratto urinario. I dati clinici suggeriscono pertanto che la terapia con dapagliflozin possa essere una nuova promettente opzione di trattamento per una vasta gamma di pazienti con DMT2. I risultati recentemente pubblicati sul beneficio cardiovascolare di un altro inibitore SGLT2 (empagliflozin) lasciano sperare che benefici simili potranno essere osservati con gli altri membri di questa classe in pazienti ad alto rischio cardiovascolare. Tuttavia, i risultati dei trial clinici in corso sono necessari per valutare l'efficacia e la sicurezza cardiovascolare a lungo termine di altri inibitori SGLT2 tra cui il dapagliflozin (*Multicenter Trial to Evaluate the Effect of Dapagliflozin on the Incidence of Cardiovascular Events*, DECLARE-TIMI58).

Bibliografia

- Farber SJ, Berger EY, Earle DP. *Effect of diabetes and insulin of the maximum capacity of the renal tubules to reabsorb glucose*. J Clin Invest 1951;30:125-9.
- Plosker GL. *Dapagliflozin: a review of its use in type 2 diabetes mellitus*. Drugs 2012;72:2289-312.
- Fioretto P, Giaccari A, Sesti G. *Efficacy and safety of dapagliflozin, a sodium glucose cotransporter 2 (SGLT2) inhibitor, in diabetes mellitus*. Cardiovasc Diabetol 2015;14:142.
- Yacoub T. *Dapagliflozin combination therapy in type 2 diabetes mellitus*. Postgrad Med 2016;128:124-36.
- Frias JP, Guja C, Hardy E, et al. *Exenatide once weekly plus dapagliflozin once daily versus exenatide or dapagliflozin alone in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin monotherapy (DURATION-8): a 28 week, multicentre, double-blind, phase 3, randomised controlled trial*. Lancet Diabetes Endocrinol 2016;4:1004-16.
- Merovci A, Mari A, Solis C, et al. *Dapagliflozin lowers plasma glucose concentration and improves beta cell function*. J Clin Endocrinol Metab 2015;10:1927-32.
- Fioretto P, Stefansson BV, Johnsson E, et al. *Dapagliflozin reduces albuminuria over 2 years in patients with type 2 diabetes mellitus and renal impairment*. Diabetologia 2016;59:2036-9.
- European Medicines Agency [homepage on the Internet]. Forxiga (Dapagliflozin). EMA Assessment Report. Procedure no. EMEA/H/C/002322; 2012. Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_Public_assessment_report/human/002322/WC500136024.pdf.
- Johnsson K, Ptaszynska A, Schmitz B, et al. *Urinary tract infections in patients with diabetes treated with dapagliflozin*. J Diabetes Complications 2013;27:473-8.
- FDA Drug Safety Communication: FDA warns that SGLT2 inhibitors for diabetes may result in a serious condition of too much acid in the blood [cited 2015 Oct 15]. Available from: <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm446845.htm>.

Tra Inerzia Terapeutica e Appropriata Prescrittiva: il Valore del DPP-4 Inibitore

Simposio al Convegno Fondazione AMD 2016

Carlo Bruno Giorda¹
Giuseppina T. Russo²

¹ *Struttura Complessa Malattie Metaboliche e Diabetologia, ASL Torino 5;*

² *Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Università di Messina*

Parole chiave

DPP-IV

Inerzia Terapeutica

Appropriatezza Prescrittiva

Le stime sulla prevalenza del diabete mellito tipo 2 (DMT2) nel mondo occidentale sono in continuo aumento: si parla di una prevalenza globale dell'8,3%, che corrisponde a 387 milioni di persone, con una stima di aumento a 552 milioni di persone per il 2030. Gli stadi iniziali del DMT2 spesso sono sottodiagnosticati, ma la malattia se non viene controllata determina l'insorgenza di complicanze micro- e macro-vascolari, dislipidemia e ipertensione. Pertanto, assicurare un precoce controllo glicemico è un obiettivo critico per evitare lo sviluppo di complicanze.

L'importanza del target glicemico

La malattia deve essere trattata secondo il principio del "treat to target", secondo le linee guida internazionali ¹ e nazionali ². Tuttavia, la terapia intensiva con obiettivi glicemici stringenti non è appropriata per tutti i pazienti, e le recenti linee guida raccomandano un approccio centrato sul paziente sulla base di una analisi dei benefici e dei rischi del controllo glicemico che prenda in considerazione l'aspettativa di vita, la durata della malattia, il rischio di ipoglicemia e la presenza di complicanze tardive o comorbidità gravi ². Obiettivi di HbA_{1c} meno rigorosi (< 7,5-8,0%) possono essere più appropriati per i pazienti anziani fragili che sono più inclini all'ipoglicemia, mentre i pazienti più giovani e in forma, con lunga aspettativa di vita, potrebbero giovare dei benefici a lungo termine realizzabili con target di HbA_{1c} inferiori (< 7,0-6,5%). In effetti, i dati dello UKPDS (*United Kingdom Prospective Diabetes Study*) e quelli di studi successivi ³ hanno dimostrato che un trattamento aggressivo dei pazienti in fase iniziale di malattia consente di ottenere un vantaggio prognostico che si conserva nel tempo, anche quando non si riesce più a mantenere un livello glicemico ottimale. Purtroppo non è facile raggiungere un target glicemico adeguato, in particolare nel sesso femminile, per varie ragioni: complessità della cura, inerzia terapeutica, scarsa aderenza, complessità dei pazienti, target difficili da raggiungere e soprattutto da mantenere.

Il primo step terapeutico è costituito dalla metformina, che a meno di controindicazioni dovrebbe essere prescritta inizialmente a tutti i pazienti ². Poiché nel tempo la funzione beta-cellulare si riduce e quindi la glicemia pre- e post-prandiale tende ad aumentare, a un certo punto (secondo lo studio ADOPT (*A Diabetes Outcome Progression Trial*) dopo una mediana di 45 mesi, ma con una discreta variabilità) ⁴ la metformina non è più sufficiente. La scelta del farmaco successivo alla metformina dipende da molti fattori legati alla fisiopatologia del diabete; in effetti, accanto a quelli già noti (difetto beta-cellulare, insulino-resistenza), negli ultimi anni sono stati individuati altri meccanismi fisiopatologici su cui agire ⁵ (Fig. 1): 1) il difetto incretinico, che può essere trattato con i farmaci incretino-mimetici, come DPP4i (di-peptidil-peptidasi 4 inibitori) e GLP1 (*glucagon-like peptide 1*), i quali agiscono sia sulla secrezione beta-cellulare, sia sulla sintesi eccessiva e inappropriata di glucagone; 2) la soglia renale del glucosio, che può essere modificata da farmaci (come il dapagliflozin) che agiscono sul co-trasportatore di sodio-glucosio 2 (SGLT2), aumentando la glicosuria e riducendo di conseguenza la glicemia. In linea di massima, comunque,

Indirizzo per la corrispondenza

CARLO BRUNO GIORDA
giordaca@tin.it

GIUSEPPINA T. RUSSO
giuseppina.russo@unime.it

Perché non riusciamo a raggiungere i target?

- **Complessità della cura**
- **Inerzia terapeutica e scarsa aderenza**
- **Complessità del paziente**
- **Perché i target sono difficili da raggiungere e ...**
- **Mantenere**

Figura 1.

L'inerzia terapeutica e le altre cause di mancato raggiungimento del target.

tutti i farmaci a nostra disposizione sono efficaci nel ridurre i livelli di glicemia, sia pure con una differenza quantitativa tra una classe di farmaci e l'altra.

Un punto cruciale è quello legato all'inerzia terapeutica^{6,7}: secondo dati internazionali, confermati anche dall'esperienza italiana, il fenomeno (ovvero la mancata intensificazione di una terapia nonostante una risposta non adeguata, cioè il mancato raggiungimento del target terapeutico) riguarda quasi il 50% dei pazienti. Tra l'altro, secondo i dati dell'AMD soltanto il 50% dei pazienti raggiunge il target sia nei due anni precedenti che nei due anni successivi rispetto alla modifica della terapia. L'inerzia terapeutica espone i pazienti a un burden glicemico evitabile, facilitando la comparsa delle complicanze micro- e macro-vascolari.

Il problema dell'ipoglicemia rappresenta sicuramente una barriera al raggiungimento dei target glicemici, sia per il diabetologo che per il paziente⁸; alcuni dati indicano ad esempio che il 43% dei pazienti riduce le dosi di insulina se ha un episodio di ipoglicemia non severo e il 58% la riduce dopo un episodio severo⁹. In questo senso l'uso di farmaci che non determinano ipoglicemia può migliorare l'aderenza: in uno studio, ad esempio, l'uso combinato di metformina e sitagliptin migliorava l'aderenza rispetto all'associazione tra metformina e sulfaniluree, che al contrario dei DPP4i determinano spesso ipoglicemia. In effetti i nuovi farmaci antidiabetici si differenziano da quelli classici (a parte metformina e glitazoni) perché, al contrario di quelli, sono raramente associati a ipoglicemia.

L'altro motivo per cui non si riesce a raggiungere il target terapeutico è legato alle differenti caratteristiche cliniche del paziente, che richiedono una valutazione del grado di comorbidità, della durata di malattia e delle complicanze [malattie cardiovascolari (CV), insufficienza renale], dell'aspettativa di vita, così come dell'andamento del pattern glicemico, del peso corporeo e di altri parametri. Questo fatto rende ragione della necessità di avere un approccio che tenda alla personalizzazione della terapia farmacologica nel diabete¹⁰. Uno dei primi dati da considerare è il peso corporeo: molte delle vecchie terapie (come insulina e sulfaniluree) facevano aumentare il peso corporeo; tra le nuove terapie, alcune (come i DPP4i) hanno un effetto neutro sul peso, altre (come gli analoghi del GLP-1) addirittura tendono a ridurlo.

Un altro argomento rilevante per la scelta della terapia è quello del-

la presenza di insufficienza renale, per cui il medico non è in grado di prescrivere correttamente una terapia a un paziente diabetico se non è al corrente dei suoi livelli di creatinina. In effetti, circa la metà dei pazienti diabetici ha qualche disturbo renale, sia come compromissione della funzione che come presenza di micro- o macro-albuminuria¹¹. Molti dei farmaci, anche quelli più recenti, non possono essere utilizzati in presenza di insufficienza renale. In effetti i farmaci antidiabetici sono gravati da una serie di effetti collaterali e controindicazioni: tra di essi, la classe dei DPP4i probabilmente è quella più maneggevole, perché in genere è ben tollerata e associata a un minor numero di effetti collaterali.

Il problema della sicurezza

La sicurezza delle terapie dal punto di vista CV è un altro aspetto estremamente importante da considerare. Tra i farmaci meno sicuri sotto questo aspetto vi sono le sulfaniluree, mentre tra i più sicuri vi sono i DPP4i.

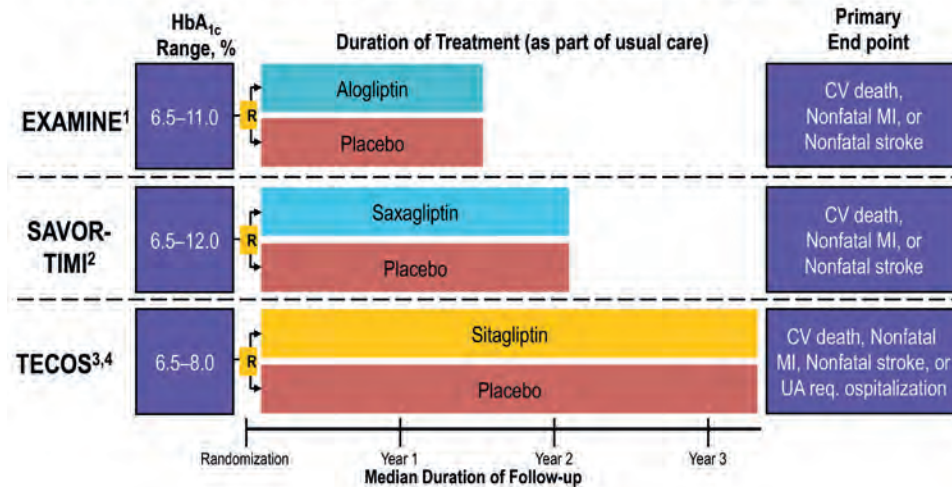
Un gruppo di esperti ha stilato una lista di 10 consigli per raggiungere i goal terapeutici nel paziente DMT2¹²: tra questi, si segnala la opportunità di effettuare una consulenza dello specialista diabetologo alla diagnosi, particolarmente importante vista la complessità dei pazienti cui si accennava in precedenza, e la necessità di trattare la malattia dal punto di vista fisiopatologico, soprattutto per quanto riguarda la disfunzione beta-cellulare. Infatti, all'inizio della malattia è importante cercare di preservare il pool di beta-cellule, spesso già ridotto del 60% per fattori genetici e ambientali¹³; da questo punto di vista è importante evitare l'utilizzo di farmaci che possano danneggiare ulteriormente la funzione beta-cellulare. Nello studio BETADECLINE¹⁴, ad esempio, abbiamo dimostrato che l'uso di sulfaniluree si associa a 4 volte il rischio di sviluppare una disfunzione beta-cellulare. Tutte queste evidenze sono in contrasto con il fatto che le sulfaniluree risultano ancora i farmaci più prescritti nella terapia del DMT2: è evidente quindi la necessità di attuare un profondo cambiamento culturale nella terapia della malattia, basato sulla individualizzazione del trattamento e sull'attenzione alla sicurezza, sia in termini di effetti collaterali che di outcome CV.

Gli studi di outcome cardiovascolare dei DPP4i: lo studio TECOS

Attualmente in Italia sono disponibili 9 classi di farmaci antidiabetici, con circa 1200 possibilità di combinazione, e nuove classi di farmaci sono all'orizzonte. È importante quindi, di fronte a questa pleora di opzioni terapeutiche, capire quali siano le evidenze dietro ogni classe di farmaci, in maniera da essere efficaci e rapidi nel prendere le decisioni nel breve tempo a disposizione nelle nostre visite diabetologiche. Gli studi di outcome CV sono stati condotti dal 2008 a seguito delle disposizioni della FDA (*Food and Drug Administration*), sposate dall'EMA (*European Medicines Agency*), per verificare che i nuovi farmaci antidiabetici non abbiano una sicurezza CV inferiore a quella dei farmaci standard con una probabilità superiore al 30% (studi di non inferiorità).

A tutt'oggi per la classe dei DPP4i sono stati pubblicati 3 studi di questo tipo: SAVOR-TIMI (*The Saxagliptin Assessment of Vascular Outcomes Recorded in Patients with Diabetes Mellitus*), EXAMI-

DPP i CVOT TRIALS: EXAMINE, SAVOR-TIMI, and TECOS



EXAMINE: Examination of Cardiovascular Outcomes: Alogliptin vs Standard of Care in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus and Acute Coronary Syndrome; SAVOR-TIMI: Saxagliptin Assessment of Vascular Outcomes Recorded in Patients With Diabetes Mellitus Trial-Thrombolysis in Myocardial Infarction; TECOS: Trial Evaluating Cardiovascular Outcomes With Sitagliptin; CV: cardiovascular; MI: myocardial infarction; UA: unstable angina.

¹ White WB, Cannon CP, Heller SR, et al.; EXAMINE Investigators. *Alogliptin after acute coronary syndrome in patients with type 2 diabetes*. N Engl J Med 2013;369:1327-35. ² Scirica BM, Bhatt DL, Braunwald E, et al.; SAVOR-TIMI 53 Steering Committee and Investigators. *Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus*. N Engl J Med 2013;369:1317-26. ³ Green JB, Bethel MA, Paul SK, et al. *Rationale, design, and organization of a randomized, controlled Trial Evaluating Cardiovascular Outcomes with Sitagliptin (TECOS) in patients with type 2 diabetes and established cardiovascular disease*. Am Heart J 2013;166:983-9.e7. ⁴ Bethel MA, Green JB, Milton J, et al.; TECOS Executive Committee. *Regional, age and sex differences in baseline characteristics of patients enrolled in the Trial Evaluating Cardiovascular Outcomes with Sitagliptin (TECOS)*. Diabetes Obes Metab 2015;17:395-402.

Figura 2.

NE (*Examination of Cardiovascular Outcomes with alogliptin versus standard of care in patients with type 2 diabetes mellitus and acute coronary syndrome*) e TECOS (*Trial Evaluating Cardiovascular Outcomes with Sitagliptin*) (Fig. 2). Nello studio SAVOR-TIMI¹⁵ si è avuta una maggiore incidenza di ospedalizzazione per scompenso cardiaco con l'uso di saxagliptin rispetto alla terapia standard. Lo studio EXAMINE¹⁶, condotto esclusivamente su pazienti con sindrome coronarica acuta accertata, proprio in ragione dei risultati dello studio precedente è stato soggetto a un'attenzione particolare e ha rivelato una tendenza, peraltro non significativa, di alogliptin ad aumentare la probabilità di ospedalizzazione per scompenso cardiaco rispetto alla terapia standard.

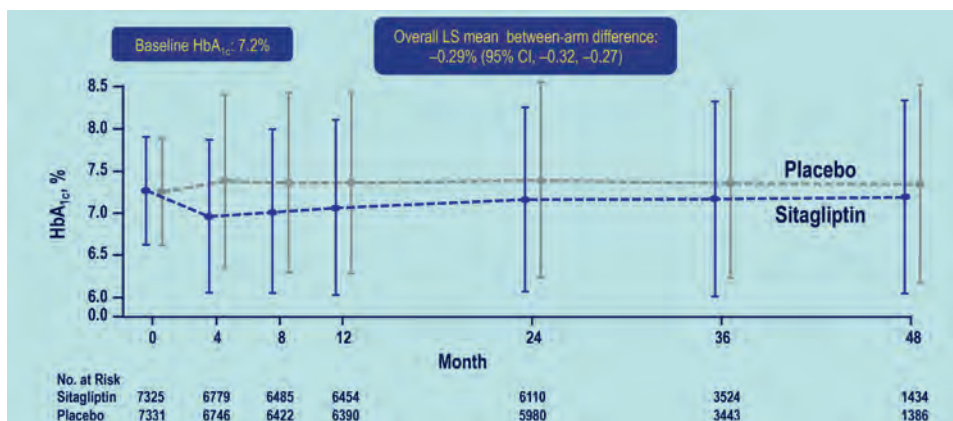
Lo studio TECOS¹⁷, di dimensioni e di durata maggiore rispetto ai due precedenti, ha prodotto risultati interessanti su sitagliptin in termini di sicurezza CV, dimostrando che si tratta di un farmaco con un favorevole profilo di sicurezza e maneggevole. Lo studio è stato condotto su 14.671 pazienti con malattia CV accertata o a elevato rischio CV e aveva come endpoint primario composito CV il tempo alla prima occorrenza di uno dei seguenti eventi: morte per cause CV, infarto miocardico o ictus non-fatali, o ospedalizzazione per angina instabile. Va tenuto presente che i pazienti avevano una durata media della malattia di 11 anni, erano relativamente ben compensati (HbA_{1c} 6,5-8,0%, media 7,2%), con una percentuale congrua di soggetti anziani e con compromissione della funzione renale.

Nonostante che i ricercatori in cieco avessero ricevuto il mandato di ottenere il miglior controllo glicemico possibile per cercare di mantenere livelli di HbA_{1c} uguali nei due bracci dello studio, in modo che gli

effetti CV potessero essere attribuiti esclusivamente al trattamento attivo, al termine dello studio i livelli di HbA_{1c} dei pazienti trattati con sitagliptin erano leggermente inferiori a quelli trattati con la sola terapia standard (-0,29%, IC 95% da -0,32 a -0,27; p < 0,0001) (Fig. 3). Lo studio ha dimostrato la non inferiorità di sitagliptin, in termini di sicurezza CV, rispetto al placebo: complessivamente, l'endpoint primario è stato raggiunto nell'11,4% dei pazienti trattati con sitagliptin rispetto all'11,6% dei pazienti trattati con placebo, un risultato altamente significativo per la non-inferiorità sia nell'analisi *Intention-to-Treat* (ITT) (HR = 0,98; IC 95% 0,89-1,08; p < 0,001) (Fig. 4) che in quella *Per Protocol* (PP) (HR = 0,98; IC 95% 0,88-1,09). La perfetta coincidenza dei due dati, quello dell'analisi ITT (condotta su tutti i pazienti trattati con sitagliptin) e quello dell'analisi PP (condotta sui pazienti che avevano effettivamente assunto sitagliptin), è espressione del fatto che la quasi totalità dei pazienti aveva continuato ad assumere sitagliptin per tutta la durata del trattamento, un'ulteriore dimostrazione della maneggevolezza e della tollerabilità del farmaco. Il risultato era analogo per le singole componenti dell'endpoint primario e per le prime 3, che costituiscono il classico MACE (*Major Adverse Cardiac Events*), dimostrando che non vi è alcuna differenza tra sitagliptin e placebo, quando aggiunti alla terapia standard per il diabete. Tra gli endpoint secondari, non sono state documentate differenze significative tra i due gruppi di trattamento relativamente al tasso di prima ospedalizzazione per scompenso cardiaco (HR = 1,00; IC 95% 0,84-1,20) (Fig. 5), anche considerando i pazienti con pregresso scompenso cardiaco, né in termini di altri endpoint secondari pre-specificati di ospedalizzazione per scompenso cardiaco e morte CV

TECOS CV Safety Trial: Glycemic Control

- **First 4 months:** AHA dose stability recommended ¹
- **Subsequently:** Physicians counseled to implement individualized standard of care consistent with local/regional guidelines, with a resulting narrowing of HbA_{1c} between arms ²



TECOS: Trial Evaluating Cardiovascular Outcomes With Sitagliptin; CV: cardiovascular; AHA: antihyperglycemic; LS: least-squares.

¹ Green JB, Bethel MA, Paul SK, et al. *Rationale, design, and organization of a randomized, controlled Trial Evaluating Cardiovascular Outcomes with Sitagliptin (TECOS) in patients with type 2 diabetes and established cardiovascular disease.* Am Heart J 2013;166:983-9.e7. ² Green JB, Bethel MA, Armstrong PW, et al.; TECOS Study Group. *Effect of Sitagliptin on Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes.* N Engl J Med 2015;373:232-42.

Figura 3.

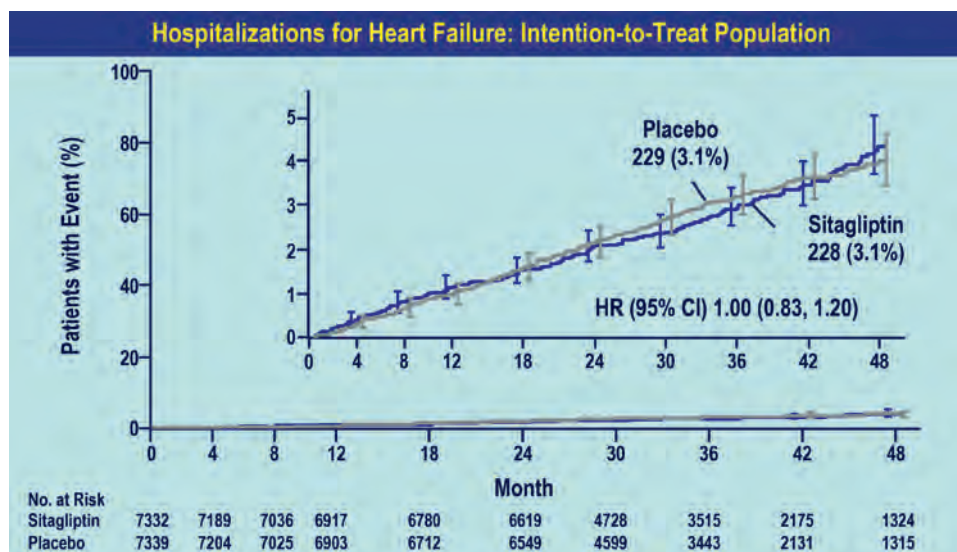
TECOS CV Safety Trial: Components of Primary Composite CV Outcome (ITT) ¹

Cardiovascular Outcomes: Intention-to-Treat Population	Sitagliptin N=7,332	Placebo N=7,339
Primary composite CV outcome, n (%); rate per 100 patient-years	839 (11.4); 4.06	851 (11.6); 4.17
HR (95% CI)	0.98 (0.89, 1.08)	
Components of composite primary CV outcome, n (%)		
CV death	311 (4.2)	291 (4.0)
Nonfatal MI	275 (3.8)	286 (3.9)
Nonfatal stroke	145 (2.0)	157 (2.1)
Hospitalization for unstable angina	108 (1.5)	117 (1.6)

TECOS: Trial Evaluating Cardiovascular Outcomes With Sitagliptin; CV: cardiovascular; ITT: intention-to-treat; HR: hazard ratio; CI: confidence interval; MI: myocardial infarction.

¹ Green JB, Bethel MA, Armstrong PW, et al.; TECOS Study Group. *Effect of Sitagliptin on Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes.* N Engl J Med 2015;373:232-42.

Figura 4.

TECOS CV Safety Trial: Hospitalizations for Heart Failure (ITT) ¹

TECOS: Trial Evaluating Cardiovascular Outcomes With Sitagliptin; CV: cardiovascular; HR: hazard ratio; CI: confidence interval; ITT: intention-to-treat.

¹ Green JB, Bethel MA, Armstrong PW, et al.; TECOS Study Group. Effect of Sitagliptin on Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2015;373:232-42.

Figura 5.

o ospedalizzazione per scompenso cardiaco e morte per ogni causa. Se si guardano le sottoanalisi per gruppi (età, sesso, razza, durata del diabete, terapia di base, precedente scompenso cardiaco, insufficienza renale), tutti dimostrano la sovrapposibilità tra i risultati dei due bracci di trattamento.

Lo studio TECOS dimostra quindi che la sicurezza CV del sitagliptin è totale, così come la sicurezza per altri fattori, vista la mancanza di differenze nella mortalità totale e nell'incidenza di tumori.

Altri risultati dello studio TECOS

Un aspetto importante è quello della “durability”, ovvero il tempo che intercorre prima di aggiungere un altro farmaco: i pazienti trattati con sitagliptin nello studio TECOS, rispetto a quelli trattati con terapia standard, hanno dimostrato una “durability” superiore del 30% prima dell'aggiunta di un altro antidiabetico orale e del 20-25% prima dell'inizio della terapia insulinica. Questo dato è stato confermato in studi di real life, che dimostrano come sitagliptin rispetto ad altre terapie ritarda la necessità di iniziare la terapia insulinica, a fronte di un miglior controllo glicemico, oltre che di una minore incidenza di ipoglicemie e di aumento di peso.

Recentemente sono emersi altri dati di sicurezza molto interessanti. Nello studio TECOS i soggetti con un'età maggiore di 70 anni, pur rappresentando ovviamente una categoria a maggior rischio sia di eventi CV che di altri tipi di eventi (ipoglicemie, tumori, ecc.), non hanno mostrato differenze significative tra il braccio trattato con sitagliptin e quello trattato con placebo ¹⁸. Anche in un'altra categoria di pazienti ad alto rischio, come coloro che hanno una compromissione della funzione renale (GFR < 60 ml/min), lo studio TECOS ha dimostrato che non

vi erano differenze tra i due bracci di trattamento ¹⁹ (Fig. 6). Inoltre, a differenza delle sulfaniluree, che notoriamente aumentano il rischio di fratture, il sitagliptin nello studio TECOS non ha determinato un aumento del rischio di fratture, in nessuna sede, rispetto al placebo.

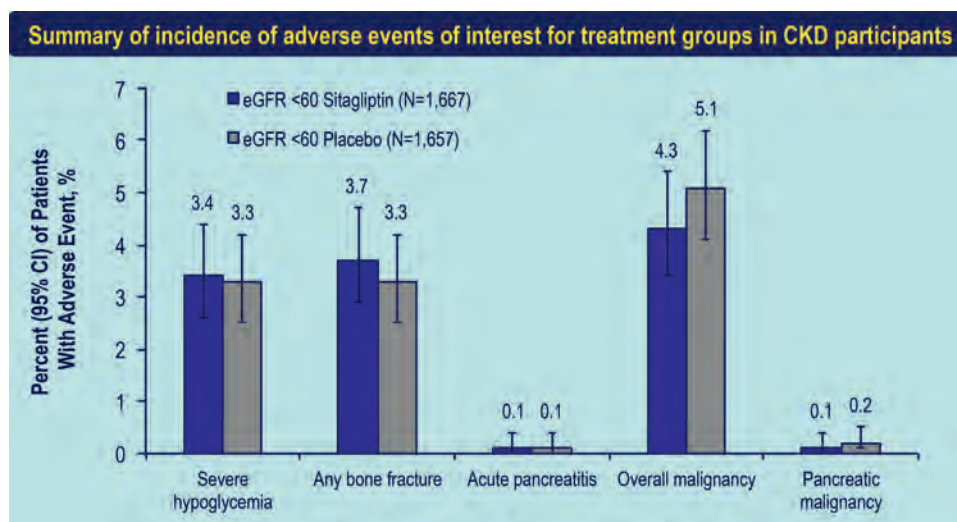
Conclusioni

In conclusione, i dati a disposizione dimostrano che indubbiamente abbiamo bisogno di sostituire nel trattamento del diabete le sulfaniluree, ancora troppo utilizzate nella pratica clinica: i DPP4i, tra le varie classi di antidiabetici orali a disposizione del medico, hanno un profilo di sicurezza particolarmente favorevole. Nell'ambito della classe dei DPP4i il sitagliptin è il farmaco che dispone di maggiori dati riguardanti la sicurezza, anche in categorie come gli anziani e i pazienti con insufficienza renale. La terapia del diabete è un campo in rapida evoluzione e nuove classi di farmaci sono all'orizzonte. Possiamo però prevedere che in un prossimo futuro il trattamento standard del DMT2 potrebbe essere costituito dall'associazione tra un DPP4i e un inibitore del SGLT2.

Bibliografia

- American Diabetes Association. *Standards of Medical Care in Diabetes 2016*. *Diabetes Care* 2016;39:S13-22.
- Società Italiana di Diabetologia. *Standard italiani per la cura del diabete – 2016*. <http://www.siditalia.it/pdf/Standard%20Cura%20Diabete%20-%20Capitolo%205%20-%20Terapia.pdf>.
- Holman RR, Paul SK, Bethel MA, et al. *10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes*. *N Engl J Med* 2008;359:1577-89.

Safety of Sitagliptin in Patients with T2DM and CKD in the TECOS Trial: Adverse Events of Interest of CKD Patients by Treatment¹



T2DM: type 2 diabetes mellitus; CKD: chronic kidney disease; TECOS: Trial Evaluating Cardiovascular Outcomes with Sitagliptin; eGFR: estimated glomerular filtration rate; CI: confidence interval.

¹ Engel SS, Suryawanshi S, Josse RG, et al. *Assessing the Safety of Sitagliptin in Patients with Type 2 Diabetes and Chronic Kidney Disease in the TECOS Trial*. Presented at the 2016 American Diabetes Association Scientific Sessions, June 10–14, 2016. New Orleans, Louisiana.

Figura 6.

- ⁴ Kahn SE, Haffner SM, Heise MA, et al.; ADOPT Study Group. *Glycemic durability of rosiglitazone, metformin, or glyburide monotherapy*. *N Engl J Med* 2006;355:2427-43.
- ⁵ DeFronzo RA. *From the triumvirate to the ominous octet: a new paradigm for the treatment of type 2 diabetes mellitus*. *Diabetes* 2009;58:773-95.
- ⁶ Brown JB, Nichols GA, Perry A. *The burden of treatment failure in type 2 diabetes*. *Diabetes Care* 2004;27:1535-40.
- ⁷ Tanaka N, Kurose T, Seino Y. *Therapeutic inertia or individualization? Delay in clinical management of type 2 diabetes mellitus*. *Curr Med Res Opin* 2016;32:1477-8.
- ⁸ Peyrot M, Rubin RR, Kruger DF, et al. *Correlates of insulin injection omission*. *Diabetes Care* 2010;33:240-5.
- ⁹ Leiter LA, Yale JF, Chiasson J-L, et al. *Assessment of the impact of fear of hypoglycemic episodes on glycemic and hypoglycemia management*. *Can J Diabetes* 2005;29:186-92.
- ¹⁰ Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, et al. *Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach. Position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD)*. *Diabetologia* 2012;55:1577-96.
- ¹¹ De Cosmo S, Viazzi F, Pacilli A, et al.; AMD-Annals Study Group. *Achievement of therapeutic targets in patients with diabetes and chronic kidney disease: insights from the Associazione Medici Diabetologi Annals initiative*. *Nephrol Dial Transplant* 2015;30:1526-33.
- ¹² Del Prato S, Felton AM, Munro N, et al. *Global Partnership for Effective Diabetes Management. Improving glucose management: ten steps to get more patients with type 2 diabetes to glycaemic goal*. *Int J Clin Pract* 2005;59:1345-55.
- ¹³ Butler AE, Janson J, Bonner-Weir S, et al. *Beta-cell deficit and increased beta-cell apoptosis in humans with type 2 diabetes*. *Diabetes* 2003;52:102-10.
- ¹⁴ Russo TG, Giorda CB, Cercone S, et al.; BetaDecline Study Group. *Factors associated with beta-cell dysfunction in type 2 diabetes: the BETADECLINE study*. *PLoS One* 2014;9:e109702.
- ¹⁵ Scirica BM, Bhatt DL, Braunwald E, et al.; SAVOR-TIMI 53 Steering Committee and Investigators. *Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus*. *N Engl J Med* 2013;369:1317-26.
- ¹⁶ White WB, Bakris GL, Bergenstal RM, et al. *Examination of cardiovascular outcomes with alogliptin versus standard of care in patients with type 2 diabetes mellitus and acute coronary syndrome (EXAMINE): a cardiovascular safety study of the dipeptidyl peptidase 4 inhibitor alogliptin in patients with type 2 diabetes with acute coronary syndrome*. *Am Heart J* 2011;162:620-626.e1.
- ¹⁷ Green JB, Bethel MA, Armstrong PW, et al.; TECOS Study Group. *Effect of sitagliptin on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes*. *N Engl J Med* 2015;373:232-42.
- ¹⁸ Bethel MA, Engel SS, Green JB, et al. *Assessing the safety of sitagliptin in elderly participants in the Trial Evaluating Cardiovascular Outcomes with Sitagliptin (TECOS)*. *Diabet Med* 2016;33:86.
- ¹⁹ Engel SS, Suryawanshi S, Josse RG, et al., on behalf of the TECOS Study Group. *Assessing the safety of sitagliptin in patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease in the Trial Evaluating Cardiovascular Outcomes with Sitagliptin (TECOS)*. EASD Virtual Meeting 2016 (abstract 759).

Importanza della Glicemia Postprandiale e Intensificazione della Terapia Insulinica

Vincenzo Provenzano
Alessandro Scorsone

ASP 6 Palermo, PO Civico Partinico,
UOC Medicina e PS, Centro di Riferimento Regionale
per la Diabetologia e Impianto di Microinfusori

Introduzione

Nei soggetti normali la glicemia nella fase post-prandiale è contenuta entro limiti che difficilmente superano i 140 mg/dL (7,8 mmol/L) e torna ai livelli preprandiali fisiologicamente entro due ore dal pasto (Fig. 1, 2). È risaputo che il diabete è determinato da un progressivo declino della produzione e dell'azione biologica dell'insulina con una perdita della prima fase di secrezione insulinica e il conseguente calo della soppressione della produzione epatica di glucosio¹⁻⁶. Numerose evidenze suggeriscono ormai che l'iperglicemia post-prandiale compare prima delle manifestazioni cliniche del diabete tipo 2 sotto forma di incrementi della glicemia post-prandiale in presenza di una normale glicemia a digiuno (Fig. 2). Nelle seguenti due review ci siamo posti alcune domande e abbiamo cercato di dare delle risposte secondo tutti i dati presenti in letteratura aggiornati a oggi, relativi all'impatto delle alterazioni della glicemia postprandiale nei diabetici e all'intensificazione della terapia insulinica, alla luce anche di future prospettive terapeutiche.

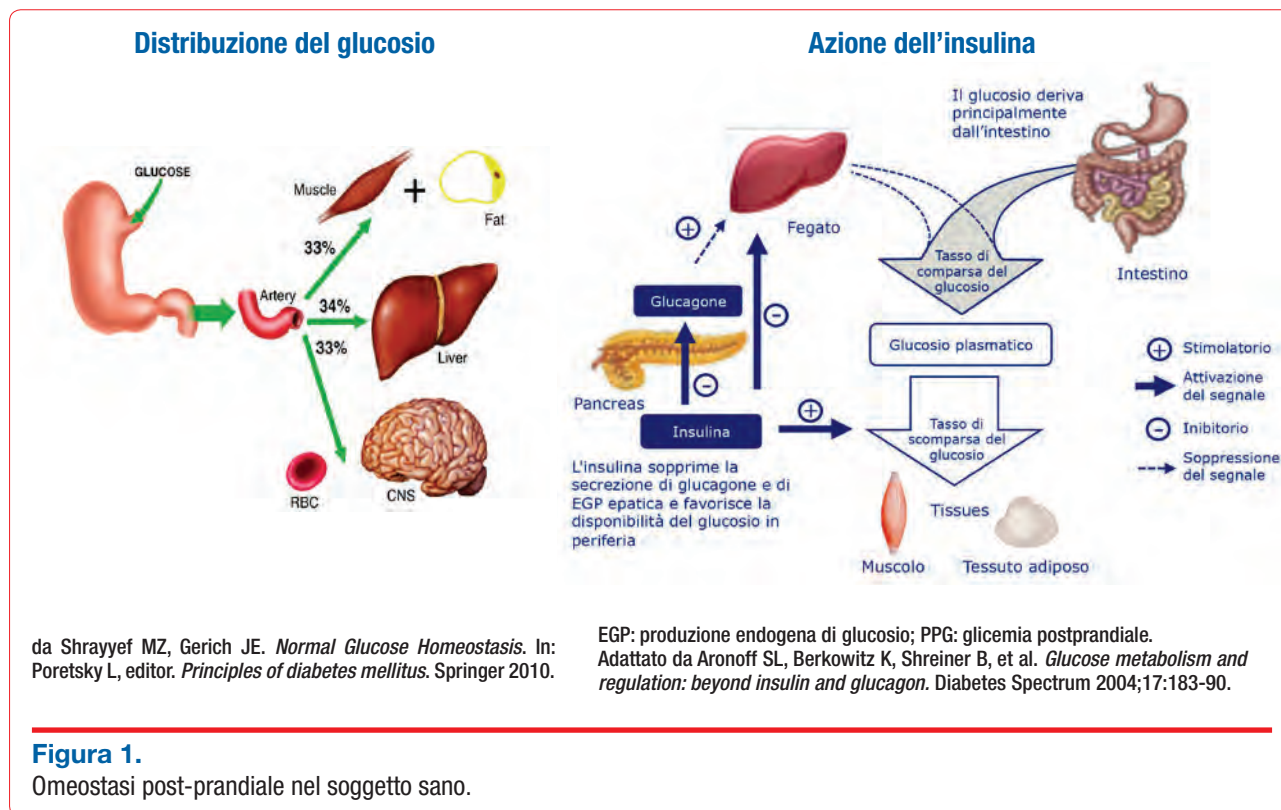
Il mancato controllo della glicemia postprandiale è pericoloso?

Il ruolo della glicemia post-prandiale nel controllo metabolico e nella riduzione dello sviluppo delle complicanze del diabete rimane ancora un argomento controverso¹.

Diversi studi epidemiologici di popolazione hanno evidenziato un'associazione tra glicemia postprandiale e rischio cardiovascolare (CV), indipendentemente dai livelli di emoglobina glicosilata. Tra i più recenti lo studio DECODE (*Diabetes Epidemiology: Collaborative analysis Of Diagnostic criteria in Europe*) ha documentato come la glicemia dopo carico orale di glucosio fosse un predittore di patologia CV e mortalità più accurato rispetto alla glicemia a digiuno² e allo stesso modo nel *Framingham Offspring Study* la glicemia a due ore dopo carico orale prediceva in modo più robusto gli eventi CV rispetto all'HbA_{1c}³. Lo studio longitudinale *Baltimore Longitudinal Study of Aging*, in un campione di oltre 1200 uomini seguiti per 13,4 anni, ha messo in evidenza come la mortalità fosse significativamente aumentata per valori di glicemia a due ore dopo il pasto superiori a 140 mg/dl⁴. Una meta-analisi condotta su 38 studi di coorte in soggetti senza diabete aveva infine confermato una forte associazione tra glicemia a 2 ore dopo carico orale di glucosio ed eventi CV fatali e non fatali⁵. Tale parametro è inoltre correlato in modo lineare con il rischio di morte CV⁶.

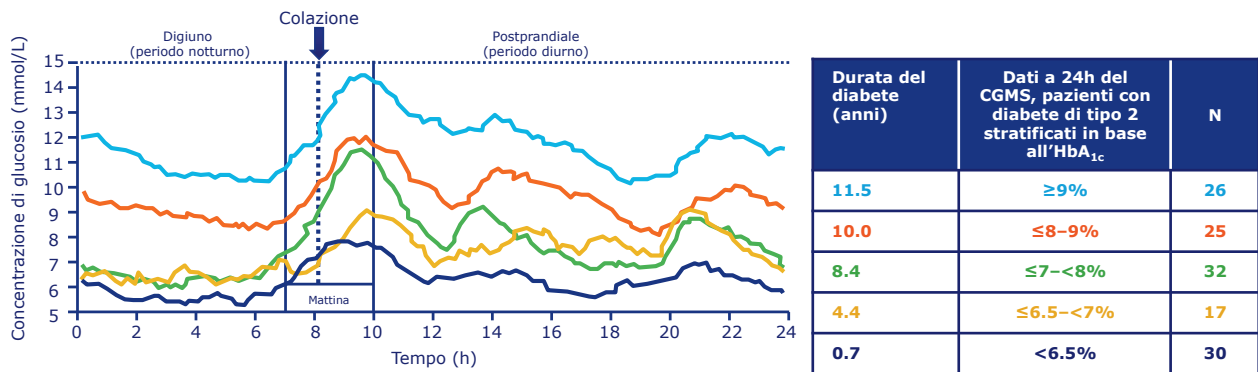
Indirizzo per la corrispondenza

VINCENZO PROVENZANO
vincenzoprovenzano@virgilio.it

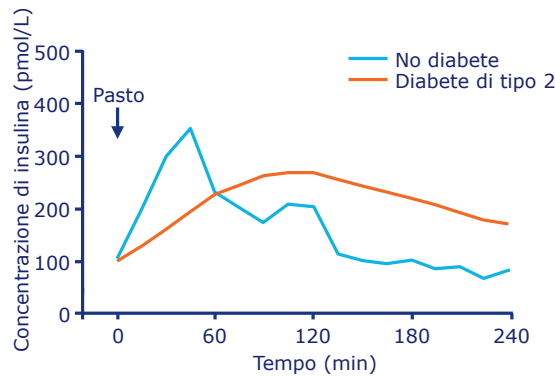


L'utilizzo dei dati glicemici due ore dopo carico orale di glucosio aveva tuttavia sollevato delle critiche dovute al fatto che tale parametro rappresentasse solo un marker surrogato di iperglicemia postprandiale. Uno dei primi studi che ha analizzato la correlazione tra glicemia postprandiale e complicanze CV è rappresentato dal *Diabetes Intervention Study (DIS)* ⁷, in cui i livelli glicemici dopo colazione erano correlati con il rischio di infarto del miocardio e di morte in pazienti con diabete tipo 2 seguiti per 11 anni. Più recentemente nel *San Luigi Gonzaga Diabetes Study* la glicemia post-prandiale si è dimostrata un predittore di rischio CV più forte rispetto alla glicemia a digiuno, soprattutto nelle donne, in una popolazione seguita per 5 anni ⁸. Il dato è stato confermato anche dopo 14 anni di follow-up ⁹. È emerso inoltre come la glicemia postprandiale e l'HbA_{1c} avessero un potere predittivo simile per quanto riguarda la mortalità globale. Discordanti sono invece i risultati dello studio condotto dall'*Emerging Risk Factors Collaboration* ¹⁰ che hanno mostrato che, in quasi 300.000 soggetti senza diabete né patologia CV, il contributo della glicemia postprandiale, se considerata insieme agli altri fattori CV convenzionali, non era determinante ai fini della predizione del primo evento CV. È presente inoltre un'importante mole di evidenze sulla correlazione tra glicemia post-prandiale e stress ossidativo ¹¹, aumento dello spessore dell'intima-media della carotide ^{12,13}, disfunzio-

ne endoteliale ¹⁴ e diminuzione del volume e del flusso ematico miocardico ¹⁵, markers di patologia CV. In merito all'associazione tra l'iperglicemia postprandiale e complicanze microvascolari, le evidenze sono più limitate. Studi osservazionali effettuati sulla popolazione giapponese hanno dimostrato come la glicemia postprandiale sia un predittore di rischio di retinopatia più forte rispetto alla misurazione dell'HbA_{1c} ¹⁶. Ci sono infine dati in letteratura che suggeriscono un ruolo della iperglicemia postprandiale anche nel declino delle funzionalità cognitive. È ciò che emerge da uno studio condotto in pazienti anziani con diabete tipo 2 in cui le importanti escursioni glicemiche postprandiali sono risultate associate a un decadimento delle funzionalità globali, esecutive e relative all'attenzione ¹⁷. Più recentemente uno studio osservazionale ha riscontrato un'associazione sia tra declino cognitivo e valori di glicemia postprandiale dopo 2 ore dal pasto, sia con la variabilità intraindividuale della glicemia postprandiale ¹⁸. Sono a tutt'oggi mancanti degli studi di intervento che abbiano valutato in modo specifico l'efficacia del controllo della glicemia postprandiale sulla riduzione delle complicanze CV. Esistono tuttavia degli studi clinici condotti su farmaci che agiscono in modo selettivo sulla componente glicemica postprandiale. Lo studio STOP-NIDDM è stato condotto in soggetti con ridotta tol-



CGMS: sistema di monitoraggio continuo della glicemia; FPG: glicemia a digiuno; PPG: glicemia postprandiale.
Monnier L, Colette C, Dunseath GJ, et al. *The loss of postprandial glycemic control precedes stepwise deterioration of fasting with worsening diabetes.* Diabetes Care 2007;30:263-9.



Basu A, Alzaid A, Dinneen S, et al. *Effects of a change in the pattern of insulin delivery on carbohydrate tolerance in diabetic and nondiabetic humans in the presence of differing degrees of insulin resistance.* J Clin Invest 1996;97:2351-61.

Figura 2.
Omeostasi post-prandiale nel diabete tipo 2.

leranza ai carboidrati (IGT) e ha documentato una riduzione assoluta del 2.5% degli eventi CV (NNT = 40) nei soggetti trattati con acarbiosio e una riduzione della progressione dello spessore dell'intima-media della carotide^{19 20}. Allo stesso modo i risultati di una meta-analisi hanno dimostrato come, in soggetti con diabete tipo 2, il trattamento con acarbiosio abbia ridotto in modo significativo il rischio di eventi CV (HR = 0,65; IC 95% 0,48-0,88) e in particolare di infarto del miocardio (HR = 0,36; IC 95% 0,16-0,80)²¹.

Evidenze contrastanti derivano dallo studio HEART2D, disegnato con lo scopo di valutare gli effetti di due schemi insulinici intensivi che andassero ad agire l'uno sulla glicemia a digiuno e l'altro sulla glicemia postprandiale in soggetti con diabete tipo 2, con pregresso infarto del miocardio, sulla riduzione degli eventi CV, il quale è stato interrotto precocemente dopo quasi 3 anni per mancanza di benefici²². Dati interessanti sono emersi

da un'analisi a posteriori sulla identificazione di sottogruppi di pazienti in cui il trattamento potesse avere un maggiore beneficio. Da tali analisi è emerso come i soggetti più anziani (> 65,7 anni) in trattamento con insulina mirata al controllo della glicemia prandiale abbiano un rischio minore di evento CV rispetto al trattamento mirato al controllo della glicemia basale²³.

Lo studio NAVIGATOR (*Nateglinide And Valsartan in Impaired Glucose Tolerance Outcomes Research*) ha invece valutato l'efficacia sul controllo dei fattori di rischio CV in soggetti con IGT, di un altro farmaco che agisce sulla glicemia postprandiale, la nateglinide. In questo studio la nateglinide non ha dimostrato di essere più efficace del placebo nella riduzione degli eventi CV. Da tutte queste esperienze appare evidente la difficoltà nel condurre studi che esaminino il rapporto che c'è tra glicemia postprandiale e eventi CV. Sono tuttavia in corso alcuni studi che potranno aiutare a fornire una risposta in tal senso. Il FLAT-SUGAR

(*Fluctuation Reduction With Insulin and GLP-1 Added Together*) ha l'obiettivo di valutare se, in una popolazione con diabete tipo 2 ad alto rischio CV, un regime terapeutico con un agonista del recettore del GLP-1 somministrato ai pasti associato a insulina basale sia più efficace in termini di miglioramento della variabilità glicemica rispetto a un regime insulinico basal-bolus²⁴. Oltre al FLAT-SUGAR, altri evidenze che potranno dare un contributo sull'associazione tra glicemia postprandiale e outcome vascolari includono lo studio clinico ACE (*Acarbose Cardiovascular Evaluation*)²⁵ e lo studio osservazionale CREDIT (*Cardiovascular Risk Evaluation in people with type 2 Diabetes on Insulin Therapy*). Quest'ultimo ha l'obiettivo di valutare gli effetti a lungo termine del controllo glicemico con terapia insulinica sulla riduzione di rischio CV²⁶.

Alla luce di tutte le evidenze disponibili l'*International Diabetes Federation* (IDF) ha emanato nel 2011 le linee guida per la gestione della glicemia postprandiale²⁶. In queste linee guida l'iperglicemia postprandiale è definita come livelli di glucosio superiore a 140 mg/dL (7,8 mmol/l) 1-2 ore dopo l'ingestione del pasto. La raccomandazione, alla luce delle evidenze disponibili, è quella di correggere l'iperglicemia postprandiale, in quanto fattore di rischio indipendente per molte patologie CV. I livelli considerati "normali" possono essere rischiosi da raggiungere in termini di eventi ipoglicemici per alcuni soggetti, per tale motivo l'IDF nel 2014 ha pubblicato un aggiornamento delle linee-guida in cui vengono raccomandati obiettivi glicemici postprandiali pari a 160 mg/dl (9,0 mmol/l) nelle situazioni in cui è necessario ridurre al minimo il rischio di ipoglicemia²⁷. Sulla base di tali evidenze gli stessi target sono stati ripresi anche dai recenti standard di cura italiani 2016²⁸, nei quali si raccomanda che sia nei soggetti con alterata glicemia postprandiale sia nei soggetti diabetici con valori ottimali di glicemia preprandiale, ma non di HbA_{1c}, deve essere effettuato un monitoraggio della glicemia postprandiale (1-2 ore dopo l'inizio del pasto) e il trattamento deve mirare a raggiungere valori di glicemia postprandiale < 160 mg/dl o compresi tra 140 e 160 mg/dl (in base al rischio ipoglicemico) al fine di contribuire a ridurre l'HbA_{1c} (Fig. 3).

La glicemia postprandiale contribuisce al raggiungimento del target di HbA_{1c}

Evidenze recenti supportano il ruolo fondamentale del controllo della glicemia postprandiale nel miglioramento del controllo glicemico complessivo che si riflette sui livelli di HbA_{1c}. Il contributo relativo della glicemia postprandiale all'iperglicemia varia in base ai livelli di HbA_{1c}: la glicemia postprandiale infatti contribuisce in modo più marcato al controllo glicemico nei soggetti ben controllati, al contrario la glicemia a digiuno contribuisce maggiormente in caso di soggetti scarsamente controllati. Approssimativamente la glicemia postprandiale contribuisce per il 70% del livello di iperglicemia per valori di HbA_{1c} < 56 mmol/

mol (< 7,3%)²⁹. L'impatto assoluto delle escursioni della glicemia postprandiale sull'incremento percentuale di HbA_{1c} si aggira intorno all'1%; in altre parole un agente ipoglicemizzante che agisca riducendo le escursioni postprandiali, senza effetti sulla glicemia a digiuno, potrebbe diminuire i livelli di glicemia a digiuno dell'1%³⁰. Le linee guida IDF riconoscono il contributo relativo della glicemia postprandiale che aumenta a bassi livelli di HbA_{1c}, soprattutto a livelli inferiori all'8%. Di conseguenza, soprattutto in condizioni di livelli di HbA_{1c} compresi tra 7 e 8% è giustificato valutare la glicemia postprandiale e, in caso di riscontro di livelli elevati, si dovrebbero scegliere interventi farmacologici che agiscano preferibilmente sulla fase postprandiale²⁷.

Il contributo della glicemia post-prandiale ha un impatto importante sui costi sanitari e sulla vita delle persone?

I costi diretti legati a un evento di iperglicemia postprandiale possono includere la perdita di produttività lavorativa, l'uso aggiuntivo di strisce per l'automonitoraggio e l'utilizzo di risorse sanitarie. Evidenze recenti suggeriscono che l'iperglicemia postprandiale possa avere un impatto negativo, oltre che su out-

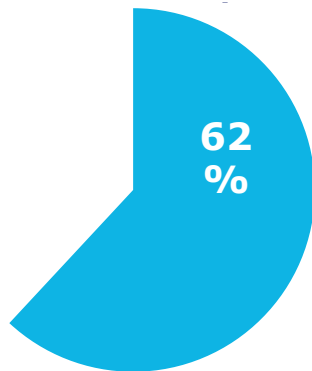
Linee guida	Target di PPG (1-2 h dopo il pasto)
ADA/EASD ^{1,2}	< 10 mmol/L < 180 mg/dL
AACE ³	< 7,8 mmol/L < 140 mg/dL
IDF ⁴	< 9 mmol/L <160 mg/dL
SID/AMD ⁵	< 9 mmol/L <160 mg/dL

¹ Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, et al. *Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2015: a patient-centred approach. Update to a position statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes*. *Diabetologia* 2015;58:429-42; ² *Standards of Medical Care in Diabetes-2015*. *Diabetes Care* 2015;38(Suppl 1):33-40; ³ Garber AJ, Abrahamson MJ, Barzilay JI, et al.; American Association of Clinical Endocrinologists (AACE); American College of Endocrinology (ACE). *Consensus Statement by the American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology on the Comprehensive Type 2 Diabetes Management Algorithm--2016 Executive summary*. *Endocr Pract* 2016;22:84-113; ⁴ *Guideline for Management of Postmeal Glucose in Diabetes*. International Diabetes Federation 2011. www.idf.org; ⁵ Associazione Medici Diabetologi (AMD) - Società Italiana di Diabetologia (SID). *Standard italiani per la cura del diabete mellito 2016*.

Figura 3.
Raccomandazioni PPG (glucosio plasmatico postprandiale).

**Sondaggio online (USA, UK, Germany) condotto su 906 adulti
(39% con diabete tipo 1; 61% con diabete tipo 2)**

Soggetti con > 1 PPH nell'ultima settimana
(autovalutazione*)



I rispondenti che hanno avuto una PPH nell'ultima settimana (n = 561) hanno anche riferito**



SMBG di 1,9 volte superiore (nei giorni con PPH vs giorno medio) vs 1,2**



2,7 contatti telefonici/e-mail a operatori sanitari per anno vs 1,4**



5,5 visite mediche per anno vs 4,4**



Assenteismo lavorativo per 1 su 4



* Basato sulla percezione di elevate PPG da parte dei pazienti;
** Confrontati con coloro che non avevano avuto iperglicemia postprandiale (n = 345).
Brod M, Nikolajsen A, Weatherall J, et al. *The Economic Burden of Post-prandial Hyperglycemia (PPH) Among People with Type 1 and Type 2 Diabetes in Three Countries*. *Diabetes Ther* 2016;7:75-90.

Figura 4.

Conseguenze delle iperglicemie postprandiali riferite dai pazienti.

come di tipo clinico, anche su una serie di outcome di tipo socio-sanitario e di qualità di vita. Recentemente sono stati riportati i dati di uno studio che ha valutato, mediante una web survey stata condotta in Germania, Inghilterra e Stati Uniti, i costi a breve termine associati all'iperglicemia postprandiale in soggetti con diabete tipo 1 e 2. In particolare è stata stimata la perdita di produttività legata a tale parametro; tra i soggetti lavoratori, il 27% riportava una perdita di tempo lavorativo e il 71% riferiva di aver avuto una perdita di rendimento a causa di un recente episodio di iperglicemia postprandiale (aver dovuto rinunciare a riunioni/appuntamenti; annullare o riprogrammare un incontro; aver commesso molteplici errori; aver avuto la necessità di prendere delle pause lavorative; aver trovato difficoltà a concentrarsi; essere stati meno produttivi). Tali costi sono risultati variare da 588 dollari in Germania a 1239 dollari negli Stati Uniti per ogni lavoratore. Inoltre pazienti che avevano avuto un episodio di iperglicemia postprandiale nella settimana precedente, tendevano a misurare la glicemia più frequentemente rispetto a coloro che non lo avevano avuto (3,7 vs 2,5) e avevano utilizzato più fre-

quentemente le risorse sanitarie, in termini di maggiori contatti con la struttura sanitaria e con il proprio specialista³¹ (Fig. 4). Oltre ai costi diretti e indiretti a breve termine vanno tuttavia considerati anche i costi a lungo termine in termini di aumento di ospedalizzazioni per l'insorgenza di complicanze.

Quali analoghi rapidi si hanno a disposizione e come aggiungere l'analogo rapido?

Oltre alle diverse terapie orali che agiscono specificamente o in misura maggiore sull'iperglicemia postprandiale, gli analoghi rapidi dell'insulina rappresentano i farmaci raccomandati per la correzione dell'iperglicemia postprandiale e hanno lo scopo di riprodurre la secrezione insulinica pancreatica in risposta al pasto. Tale fase è tuttavia estremamente difficile da riprodurre con le insuline esogene dal momento che le variabili in gioco dipendono da molteplici fattori: contenuto di carboidrati, indice glice-

mico degli alimenti, tipo e durata del pasto, contenuto in grassi e proteine che modulano la velocità di assorbimento. Tutto ciò determina, nella pratica clinica, una variabilità notevole nei livelli di glicemia postprandiale difficile da gestire.

Gli analoghi rapidi attualmente a disposizione, aspart, lispro e glulisina, presentano un profilo farmacocinetico/farmacodinamico molto più simile alla secrezione insulinica endogena che segue il pasto rispetto all'insulina umana. Gli analoghi rapidi sono infatti assorbiti molto più rapidamente dopo iniezione sottocutanea, danno luogo a un elevato e precoce picco insulinemico e la loro concentrazione plasmatica si riduce più rapidamente dopo la terza ora determinando una riduzione della iperglicemia postprandiale e minor rischio di ipoglicemia tardiva. Tale azione dipende da modifiche alla molecola dell'insulina umana: nell'insulina aspart da una sostituzione della prolina B28 con un residuo di acido aspartico, nella lispro dall'inversione della sequenza di due amminoacidi (lisina e prolina) in penultima posizione nella catena B dell'insulina umana, nella glulisina dalla sostituzione di due amminoacidi (asparagina B3 con lisina e lisina B29 con acido glutammico).

Una revisione delle evidenze disponibili sui tre analoghi rapidi dell'insulina attualmente a disposizione suggerisce un profilo di efficacia e sicurezza sovrapponibile superiore a quello dell'insulina umana³², tuttavia i tre analoghi rapidi si distinguono per indicazioni terapeutiche aggiuntive in sottogruppi di pazienti o condizioni patologiche specifiche come riportato negli Standard per la cura del diabete mellito 2016²⁸. Per quanto concerne l'utilizzo degli analoghi a breve durata d'azione in gravidanza, è stato valutato e approvato l'utilizzo di lispro e aspart, mentre nella popolazione pediatrica è stato valutato e approvato dai 2 anni di età in poi l'utilizzo di lispro e aspart e dai 6 anni in avanti quello di glulisina²⁸. In pazienti con insufficienza epatica, si sottolinea come l'azione insulinizzante e la risposta clinica alle insuline lispro e aspart non risultano influenzate da tale condizione clinica, mentre l'insulina glulisina non è stata studiata in questa condizione²⁸. Nell'insufficienza renale, le proprietà farmacocinetiche dei tre analoghi vengono mantenute inalterate. Infine, gli analoghi rapidi aspart e lispro sono risultati compatibili sia con soluzione al cloruro di sodio che con soluzione glucosata e glulisina presenta una limitazione d'uso endovenosa non essendo compatibile con soluzione glucosata e soluzione Ringer²⁸.

Lo schema terapeutico basal-bolus rappresenta la terapia di scelta nel diabete tipo 1, mentre nel diabete tipo 2 tale schema viene solitamente intrapreso al fine di intensificare la terapia insulinica basale. Gli schemi terapeutici utilizzati nel diabete tipo 2 sono molteplici e dipendono dalle caratteristiche cliniche e dalle preferenze del paziente. In caso di pazienti con prevalente iperglicemia a digiuno ma con aumento della glicemia durante il pasto principale si tende ad associare alla terapia basale un'insulina rapida in corrispondenza del pasto in cui maggiore è l'escursione glicemica (basal-plus) mentre in pazienti in cui alla iperglicemia basale si associa anche una iperglicemia postprandiale e in cui gli obiettivi

terapeutici intensivi siano perseguibili si preferisce adottare uno schema basal-bolus con la somministrazione dell'analogo rapido in corrispondenza dei 3 pasti della giornata.

Tuttavia, il regime basal-bolus non è l'unico schema terapeutico che può essere utilizzato con i nostri pazienti diabetici. Una opzione che si è pertanto esaminata è l'aggiunta di insulina rapida mediante lo schema step-wise. Nello studio OPAL condotto su pazienti in terapia insulinica basale associati a ipoglicemizanti orali e in scarso controllo metabolico, è stato dimostrato che l'aggiunta di un'iniezione al giorno di glulisina al pasto con la maggiore escursione glicemica postprandiale ha determinato un miglioramento dell'HbA_{1c}³³. È stato inoltre testata l'efficacia e la fattibilità di due diversi approcci step-wise confrontando l'aggiunta di insulina aspart al pranzo principale (SimpleSTEP) o al pasto in cui vi era la maggiore escursione glicemica postprandiale (ExtraSTEP). Lo studio ha dimostrato che entrambe le strategie per l'aggiunta sequenziale di insulina prandiale a uno o più pasti migliorava il controllo metabolico in coloro i quali necessitavano di una intensificazione della terapia oltre la terapia con insulina basale³⁴. Successivamente lo studio Full STEP, che confrontava il regime basal-bolus all'approccio step-wise in 401 pazienti con diabete tipo 2, ha dimostrato che l'aggiunta graduale (step-wise) dell'insulina prandiale aspart rispetto all'aggiunta di insulina in bolo tre volte al giorno, comportava una riduzione del numero di eventi ipoglicemici, una migliore soddisfazione del paziente e produceva una riduzione di HbA_{1c} comparabile³⁵. In pazienti con diabete tipo 1, con scarso controllo metabolico e/o frequenti ipoglicemie, l'alternativa alla terapia multiniettiva è rappresentata dall'utilizzo del microinfusore²⁸. L'utilizzo dei diversi analoghi rapidi nel contesto del microinfusore è stato testato in diversi studi. Sebbene i benefici clinici degli analoghi dell'insulina siano simili, alcuni studi hanno dimostrato come aspart presenti una maggiore stabilità chimica e fisica all'interno del microinfusore rispetto a lispro e glulisina, con il minor tasso di occlusione³⁶. Un ulteriore studio ha valutato l'efficacia di glulisina verso aspart o lispro somministrati in microinfusore. I risultati mostrano come non vi siano differenze tra le tre insuline né in termini di iperglicemia né di occlusione dell'infusione. Emerge tuttavia una differenza nella frequenza delle ipoglicemie sintomatiche: in particolare glulisina mostrava un tasso di ipoglicemia (livelli glicemici < 70 mg/dL) per paziente per anno superiore a quello evidenziato con aspart (73,84 vs 65,02; p = 0,008) e con lispro (73,84 vs 62,69, p < 0,001) dovuto probabilmente a un leggero sovradosaggio³⁷.

Conclusioni

Nonostante ci sia un generale consenso che la glicemia postprandiale contribuisca al controllo glicemico complessivo, non esistono dati conclusivi sul preciso rapporto che esiste tra escursioni postprandiali e sviluppo e progressione delle complicanze diabetiche micro e macrovascolari. I contributi delle

single componenti dell'esposizione glicemica saranno sempre meglio determinati mediante l'uso di sistemi di monitoraggio continuo della glicemia.

Ai fini dell'ottenimento di un buon controllo metabolico sono necessari schemi terapeutici che agiscano non solo sulla componente di glicemia a digiuno ma anche su quella postprandiale. A tal proposito l'uso di analoghi rapidi dell'insulina ha migliorato notevolmente il controllo della fase postprandiale, ma nonostante i progressi farmaceutici si è ancora lontani dal mimare perfettamente la secrezione insulinica endogena in risposta al pasto, che abbia una maggiore rapidità di azione, che riduca il rischio di ipoglicemia tardiva, e che sia maggiormente flessibile.

Bibliografia

- Madsbad S. *Impact of postprandial glucose control on diabetes-related complications: How is the evidence evolving?* J Diabetes Complications 2016;30:374-85.
- DECODE: *Glucose tolerance and cardiovascular mortality: comparison of fasting and 2-hour diagnostic criteria.* Arch Intern Med 2001;161:397-405.
- Meigs JB, Nathan DM, D'Agostino RB Sr, et al. *Fasting and postchallenge glycemia and cardiovascular disease risk: the Framingham Offspring Study.* Diabetes Care 2002;25:1845-50.
- Sorkin JD, Muller DC, Fleg JL, Andres R. *The relation of fasting and 2-h postchallenge plasma glucose concentrations to mortality: data from the Baltimore Longitudinal Study of Aging with a critical review of the literature.* Diabetes Care 2005; 28:2626-32.
- Levitan EB, Song Y, Ford ES, Liu S. *Is nondiabetic hyperglycemia a risk factor for cardiovascular disease? A meta-analysis of prospective studies.* Arch Intern Med 2004;164:2147-55.
- Ceriello A, Hanefeld M, Leiter L, et al. *Postprandial glucose regulation and diabetic complications.* Arch Intern Med 2004;164:2090-5.
- Hanefeld M, Fischer S, Julius U, et al. *Risk factors for myocardial infarction and death in newly detected NIDDM: the Diabetes Intervention Study, 11-year follow-up.* Diabetologia 1996;39:1577-83.
- Cavalot F, Petrelli A, Traversa M, et al. *Postprandial blood glucose is a stronger predictor of cardiovascular events than fasting blood glucose in type 2 diabetes mellitus, particularly in women: lessons from the San Luigi Gonzaga Diabetes Study.* J Clin Endocrinol Metab 2006;91:813-9.
- Cavalot F, Pagliarino A, Valle M, et al. *Postprandial blood glucose predicts cardiovascular events and all-cause mortality in type 2 diabetes in a 14-year follow-up: lessons from the San Luigi Gonzaga Diabetes Study.* Diabetes Care 2011;34:2237-43.
- Emerging Risk Factors Collaboration, Di Angelantonio E, Gao P, Khan H, et al. *Glycated hemoglobin measurement and prediction of cardiovascular disease.* JAMA 2014;26;311:1225-33.
- Ceriello A, Quagliaro L, Piconi L, et al. *Effect of postprandial hypertriglyceridemia and hyperglycemia on circulating adhesion molecules and oxidative stress generation and the possible role of simvastatin treatment.* Diabetes 2004;53:701-10.
- Esposito K, Ciotola M, Carleo D, et al. *Post-meal glucose peaks at home associate with carotid intima-media thickness in type 2 diabetes.* J Clin Endocrinol Metab 2008;93:1345-50.
- Hanefeld M, Koehler C, Schaper F, et al. *Postprandial plasma glucose is an independent risk factor for increased carotid intima-media thickness in non-diabetic individuals.* Atherosclerosis 1999;144:229-35.
- Ceriello A, Esposito K, Piconi L, et al. *Glucose "peak" and glucose "spike": impact on endothelial function and oxidative stress.* Diabetes Res Clin Pract 2008;82:262-7.
- Scognamiglio R, Negut C, De Kreutzenberg SV, et al. *Postprandial myocardial perfusion in healthy subjects and in type 2 diabetic patients.* Circulation 2005;112:179-84.
- Shiraiwa T, Kaneto H, Miyatsuka T, et al. *Post-prandial hyperglycemia is an important predictor of the incidence of diabetic microangiopathy in Japanese type 2 diabetic patients.* Biochem Biophys Res Commun 2005;336:339-45.
- Abbatecola AM, Rizzo MR, Barbieri M, et al. *Postprandial plasma glucose excursions and cognitive functioning in aged type 2 diabetics.* Neurology 2006;67:235-40.
- Kim C, Sohn JH, Jang MU, et al. *Association between visit-to-visit glucose variability and cognitive function in aged type 2 diabetic patients: a cross-sectional study.* PLoS One 2015;10:e0132118.
- Chiasson JL, Josse RG, Gomis R, et al.; STOP-NIDDM Trial Research Group. *Acarbose treatment and the risk of cardiovascular disease and hypertension in patients with impaired glucose tolerance: the STOPNIDDM trial.* JAMA 2003;290:486-94.
- Hanefeld M, Chiasson JL, Koehler C, et al. *Acarbose slows progression of intima-media thickness of the carotid arteries in subjects with impaired glucose tolerance.* Stroke 2004;35:1073-8.
- Hanefeld M, Cagatay M, Petrowitsch T, et al. *Acarbose reduces the risk for myocardial infarction in type 2 diabetic patients: meta-analysis of seven long-term studies.* Eur Heart J 2004;25:10-6.
- Raz I, Wilson PWF, Strojek K, et al. *Effects of prandial versus fasting glycemia on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes: the HEART2D trial.* Diabetes Care 2009;32:381-6.
- Raz I, Ceriello A, Wilson PW, et al. *Post hoc subgroup analysis of the HEART2D trial demonstrates lower cardiovascular risk in older patients targeting postprandial versus fasting/premeal glycemia.* Diabetes Care 2011;34:1511-3.
- FLAT-SUGAR Trial Investigators, Probstfield JL, Hirsch I, O'Brien K, et al. *Design of FLAT-SUGAR: randomized trial of prandial insulin versus prandial GLP-1 receptor agonist together with basal insulin and metformin for high-risk type 2 diabetes.* Diabetes Care 2015;38:1558-66.
- Holman RR, Bethel MA, Chan JC, et al.; ACE Study Group. *Rationale for and design of the Acarbose Cardiovascular Evaluation (ACE) trial.* Am Heart J 2014;168:23-9.e2.
- Kawamori R, Node K, Hanafusa T, et al. *Baseline and 1-year interim follow-up assessment of Japanese patients initiating insulin therapy who were enrolled in the cardiovascular risk evaluation in people with type 2 diabetes on insulin therapy study: an international, multicenter, observational study.* Cardiovasc Diabetol 2013;12:131.
- International Diabetes Federation Guideline Development Group.

Guideline for management of postmeal glucose in diabetes. Diabetes Res Clin Pract 2014;103:256-68.

- ²⁸ AMD, SID. *Standard italiani per la cura del diabete mellito 2016.* Disponibile sul sito www.standarditaliani.it [ultimo accesso ottobre 2016].
- ²⁹ Monnier L, Lapinski H, Colette C. *Contributions of fasting and postprandial glucose increments to the overall diurnal hyperglycemia of type 2 diabetic patients. Variations with increasing levels of HbA_{1c}.* Diabetes Care 2003;26:881-5.
- ³⁰ Monnier L, Colette C, Owens D. *Postprandial and basal glucose in type 2 diabetes: assessment and respective impacts.* Diabetes Technol Ther 2011;13(Suppl 1):S25-32.
- ³¹ Brod M, Nikolajsen A, Weatherall J, et al. *The economic burden of post-prandial hyperglycemia (PPH) among people with type 1 and type 2 diabetes in three countries.* Diabetes Ther 2016;7:75-90.
- ³² Home PD. *The pharmacokinetics and pharmacodynamics of rapid-acting insulin analogues and their clinical consequences.* Diabetes Obes Metab 2012;14:780-8.
- ³³ Lankisch MR, Ferlinz KC, Leahy JL, et al; Orals Plus Apidra and LAN-TUS (OPAL) study group. *Introducing a simplified approach to insulin therapy in type 2 diabetes: a comparison of two single-dose regimens of insulin glulisine plus insulin glargine and oral antidiabetic drugs.* Diabetes Obes Metab 2008;10:1178-85.
- ³⁴ Meneghini L, Mersebach H, Kumar S, et al. *Comparison of 2 intensification regimens with rapid-acting insulin aspart in type 2 diabetes mellitus inadequately controlled by once-daily insulin detemir and oral diabetes drugs: the step-wise randomized study.* Endocr Pract 2011;5:727-36.
- ³⁵ Rodbard HW, Visco VE, Andersen H, et al. *Treatment intensification with stepwise addition of prandial insulin aspart boluses compared with full basal-bolus therapy (FullSTEP Study): a randomised, treat-to-target clinical trial.* Lancet Diabetes Endocrinol 2014;2:30-7.
- ³⁶ Bode BW. *Comparison of pharmacokinetic properties, physicochemical stability, and pump compatibility of 3 rapid-acting insulin analogues-aspart, lispro, and glulisine.* Endocr Pract 2011;17:271-80.
- ³⁷ van Bon AC, Bode BW, Sert-Langeron C, et al. *Insulin glulisine compared to insulin aspart and to insulin lispro administered by continuous subcutaneous insulin infusion in patients with type 1 diabetes: a randomized controlled trial.* Diabetes Technol Ther 2011;13:607-14.

Terapia Insulinica Rapida: Prospettive Future

Razionale per un'insulina ultra-rapida: meccanismi fisiopatologici e concetto di “profilo fisiologico insulinico” e accenno ai futuri analoghi ultrarapidi

Concetta Irace

Dipartimento di Scienze della Salute,
Università Magna Græcia di Catanzaro,
Azienda Ospedaliero-Universitaria Mater Domini

C'è sempre maggiore convinzione che la terapia insulinica sia un'alternativa terapeutica efficace nella cura del diabete tipo 2 (DT2) indipendentemente dalla durata della malattia. L'introduzione degli analoghi dell'insulina ha modificato l'approccio terapeutico sia nel diabete tipo 1 (DT1) sia nel DT2 favorendone l'uso maggiore. I pazienti hanno imparato ad apprezzare i vantaggi degli analoghi che, oltre all'indubbia efficacia, sono la semplicità d'uso, la flessibilità negli orari, e la possibilità di adeguare gli schemi terapeutici allo stile di vita. I medici, basandosi altresì sulle evidenze scientifiche, hanno verificato i benefici della terapia insulinica con gli analoghi in termini di assorbimento, durata d'azione e rischio di ipoglicemia.

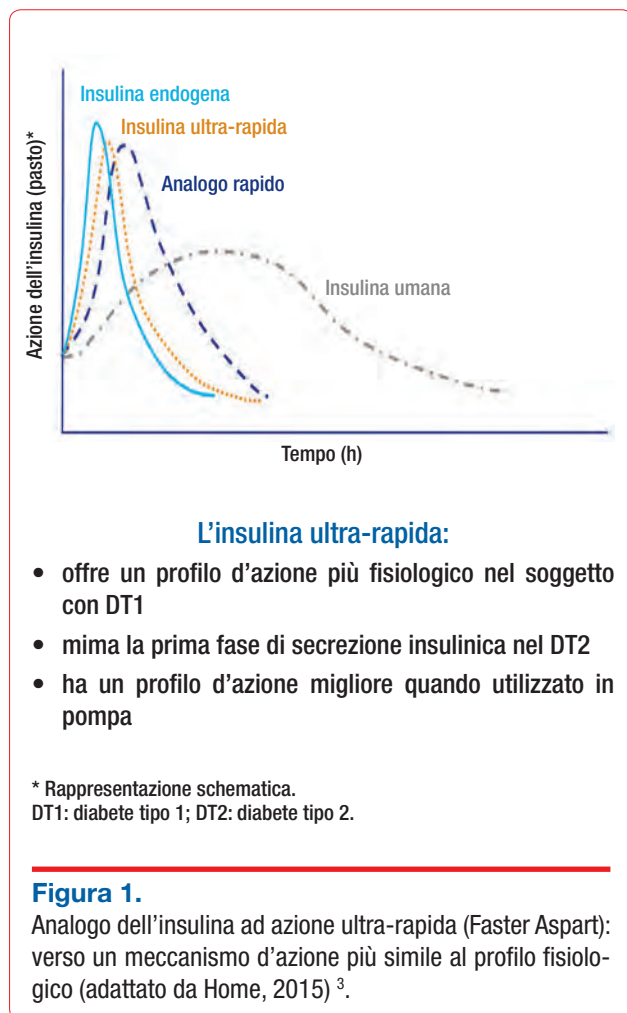
Il programma di sviluppo degli analoghi dell'insulina ha avuto come obiettivo quello di risolvere bisogni non risolti dalla terapia con l'insulina umana. Tuttavia, nel corso degli anni, ulteriori bisogni sono emersi utilizzando gli analoghi stessi, grazie all'esperienza documentata della real life.

Nel 2000, un articolo pubblicato su *Diabetes Care*, commentava i benefici dell'allora nuova insulina Aspart (IAsp), analogo ad azione rapida che differiva dall'insulina umana per la sostituzione di un amminoacido in posizione 28 della catena B (B28: prolina → aspartato) ¹. Una semplice modifica amminoacidica poteva ridurre la tendenza dell'IAsp a formare dimeri favorendone un più rapido assorbimento dal sito di iniezione senza alterare il legame con il suo recettore. Ciò si traduceva in una più rapida comparsa in circolo (≈10-20 min), una maggiore biodisponibilità nei primi ≈45 min e una durata d'azione più breve, rispetto alla più 'lenta' insulina umana. In altre parole, l'analogo rapido mimava la cinetica dell'insulina in risposta al pasto più dell'insulina umana con conseguente miglior controllo della iperglicemia post-prandiale (PPG) e minore incidenza di ipoglicemie tardive.

Nel 2015 un articolo pubblicato su *Diabetes, Obesity and Metabolism* riportava che, sebbene l'analogo rapido avesse portato tangibili benefici nel controllo della PPG, il suo assorbimento dal sito d'iniezione fosse ancora “troppo lento” e non rispecchiasse pienamente la fisiologica secrezione d'insulina caratterizzata da un primo picco precoce o prima fase di secrezione insulinica (≤ 5 minuti) e un secondo picco meno pronunciato ma più prolungato ². La prima fase di secrezione insulinica è determinata dal rilascio d'insulina contenuta nei granuli all'interno della beta cellula come risposta a stimoli secretagoghi (nutrienti, ormoni intestinali). La seconda fase è determinata dalla quantità e qualità dei nutrienti ingeriti. Questo tipico pattern ha diversi obiettivi: a. sopprimere il rilascio di acidi grassi dal tessuto adiposo; b. sopprimere la produzione epatica di glucosio; c. favorire la captazione periferica di glucosio dopo il pasto ³.

Indirizzo per la corrispondenza

CONCETTA IRACE
irace@unicz.it

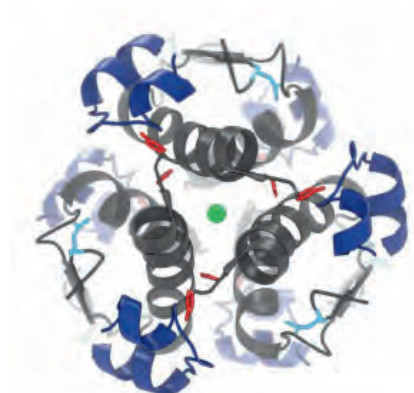


Com'è intuibile, è difficile pensare che la somministrazione sottocutanea di un qualsiasi analogo rapido possa mimare la fasicità della secrezione insulinica, mentre ciò che è auspicabile è la possibilità di anticipare e incrementare la disponibilità di insulina in circolo affinché i diversi meccanismi di controllo della PPG siano garantiti. Lo scenario a questo punto si apre su una nuova molecola, l'insulina Faster Aspart o insulina ultrarapida che, in base alle evidenze disponibili, sembrerebbe favorire un miglior controllo della PPG (Fig. 1).

Faster Aspart

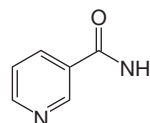
L'insulina Faster Aspart o insulina ultrarapida è una nuova formulazione di IAsp contenente due eccipienti, la nicotinamide e l'amminoacido arginina (Fig. 2). Entrambi gli eccipienti sono inclusi nella lista di quelli approvati dalla FDA e garantiscono una formulazione stabile e un assorbimento più rapido rispetto all'IAsp con miglior controllo della PPG.

L'arginina rientra nella categoria degli stabilizzatori fisico-chi-



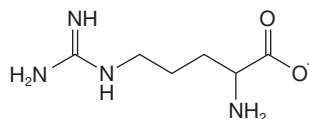
Insulina Aspart

Niacinamide: facilitatore dell'assorbimento



Vitamin B3

L-arginina: stabilizzatore dell'insulina



Ammino acido

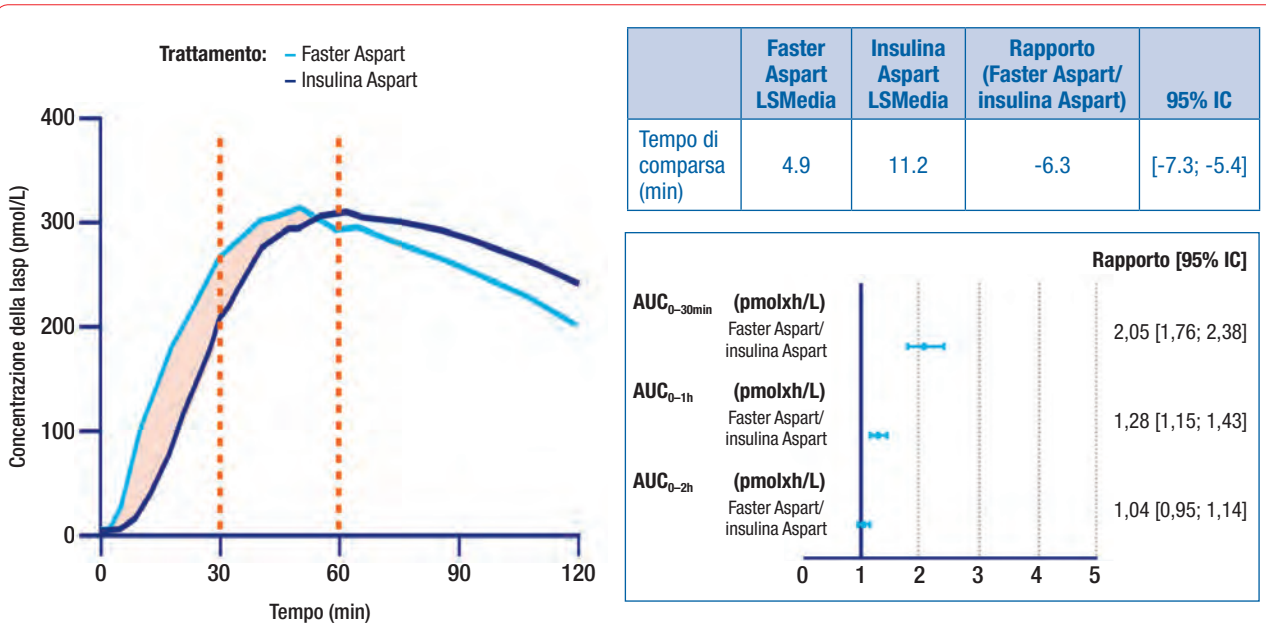
FDA's Inactive Ingredient Search for Approved Drug Products database. Available from: <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/iig/index.cfm>. Last accessed April 2015.

Figura 2.

Insulina ultra-rapida Faster Aspart): una nuova formulazione.

mici e nel caso dell'insulina evita la formazione di aggregati insolubili e/o inattivi. Come altre proteine, le molecole d'insulina nativa sono sensibili a variazioni termiche a stress meccanici e all'interazione con superfici di natura differente (penne, fiale, flaconi ecc.), tutte condizioni che favoriscono la naturale tendenza delle molecole a legarsi tra loro.

La nicotinamide o niacinamide (NA) è l'ammide dell'acido nicotinic, esso favorisce il più rapido assorbimento dei monomeri d'insulina dal sito di somministrazione. Il ruolo della NA è stato valutato *in-vitro* utilizzando cellule endoteliali in monostrato bagnate con IAsp con/senza NA. La permeabilità dell'endotelio dopo esposizione di IAsp + NA è risultata del 27% maggiore rispetto alla esposizione alla sola IAsp già a partire dai primi 10' di osservazione, così come la frazione monomerica della Faster Aspart era del 35% più alta ⁴.



Heise T, Hövelmann U, Brøndsted L, et al. *Faster-acting insulin Aspart: earlier onset of appearance and greater early pharmacokinetic and pharmacodynamic effects than insulin Aspart.* Diabetes Obes Metab 2015;17:682-8.

Figura 3.

Comparsa in circolo dell'insulina due volte più rapida e maggiore disponibilità nei primi 30 minuti.

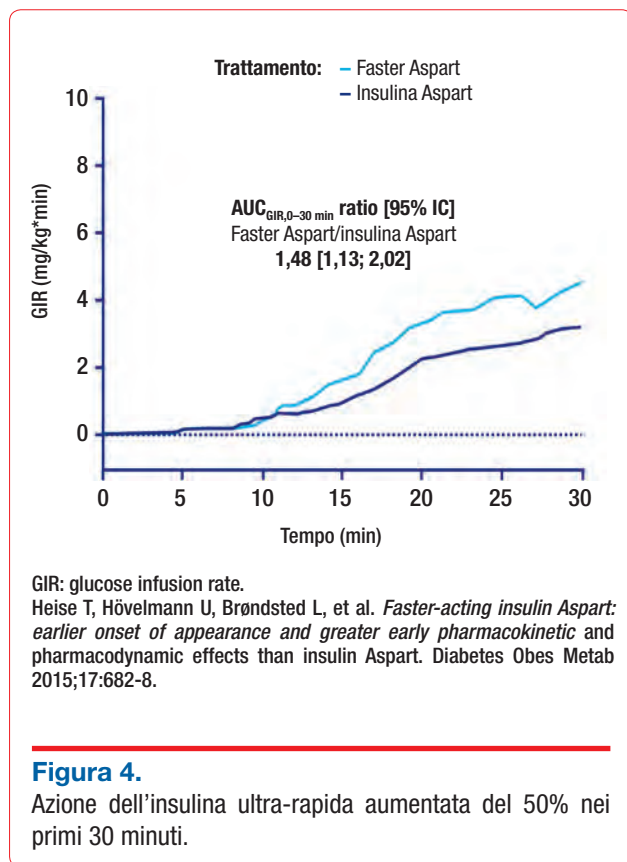
La farmacocinetica (PK) e farmacodinamica (PD) dell'insulina Faster Aspart è stata valutata in uno studio randomizzato, in doppio cieco, cross-over, a singola dose d'insulina su 51 soggetti con DT1, età media 40 anni e durata della malattia circa 20 anni². I soggetti reclutati hanno ricevuto per via sottocutanea e in tempi separati insulina Faster Aspart e IAsp alla dose di 0,2 UI/kg peso corporeo e successivamente sottoposti a clamp euglicemico della durata di 12 ore e a dosaggi ripetuti della concentrazione di insulina. La modalità dello studio *cross-over* ha consentito di studiare la PK e PD delle due insuline mantenendo le condizioni esterne (ambiente, stile di vita, fenotipo del paziente etc.) costanti.

Per illustrare le proprietà farmacocinetiche dell'insulina ultrarapida, e dimostrare che questa sia più disponibile in un tempo minore rispetto alla IAsp, la concentrazione di entrambe le insuline è stata misurata a intervalli ripetuti e ravvicinati e presentata come Area Sotto la Curva nei seguenti intervalli: $AUC_{0-30min}$; AUC_{0-1h} ; e AUC_{0-2h} (Fig. 3). Come si può osservare la $AUC_{0-30min}$ e la AUC_{0-1h} erano significativamente maggiori nel gruppo che aveva ricevuto insulina Faster Aspart rispetto a IAsp. In dettaglio, dopo 30 minuti la disponibilità della Faster Aspart era 2 volte maggiore e un po' più di 1 volta maggiore dopo 1 ora. Per quanto riguarda il confronto tra i tempi di comparsa in circolo della

Faster Aspart e della IAsp, l'insulina Faster Aspart compariva in circolo, in media, dopo solo 4,9 minuti dalla somministrazione sottocute, mentre la IAsp dopo 11,2 minuti; inoltre la metà della concentrazione massima, o $t_{50\%}C_{max}$, di Faster Aspart si raggiungeva dopo circa 20 minuti e quella della IAsp dopo circa 30 minuti (Rapporto 0,65; 95% IC 0,36-0,51) (Fig. 3).

I dati di farmacodinamica, che esprimono l'effetto ipoglicemizzante delle insuline rappresentato come quantità di glucosio infuso nell'unità di tempo o GIR (*Glucose Infusion Rate*; mg/kg peso corporeo×min) durante le ore di clamp, sono riportati nella Figura 4. Come illustrato la $AUC_{GIR0-30min}$ è risultata significativamente maggiore nei soggetti in Faster Aspart rispetto ai soggetti in IAsp [$AUC_{GIR0-30min}$ 56,2 Faster Aspart vs 38,0 IAsp; rapporto 1,48 (IC 1,13-2,02)]. In altre parole l'insulina Faster mostrava un effetto ipoglicemizzante significativamente maggiore ($\cong 1,5$ volte in più) nei primi 30 minuti.

La *pooled analysis* elaborata utilizzando i dati estrapolati di 6 studi di PK e 3 di PD hanno riconfermato, e in alcuni casi amplificato, i benefici già emersi nei singoli studi⁵. Nei 218 soggetti inclusi nell'analisi l'insulina ultrarapida compariva in circolo dopo ≈ 5 minuti dalla somministrazione e raggiungeva il 50% della concentrazione massima dopo solo ≈ 10 minuti, con un'esposizione doppia all'insulina nei primi 30 minuti rispetto alla IAsp.



Questa cinetica si accompagnava a un maggiore e anticipato effetto ipoglicemizzante della Faster Aspart, $\approx 74\%$ di glucosio consumato in più nei primi 30 minuti del clamp in $\approx 23\%$ del tempo in meno. Risultati sovrapponibili sono stati ottenuti dagli studi di PK e PD utilizzando il microinfusore come modalità di somministrazione dell'insulina.

Faster Aspart: Programma di studi clinici in sviluppo ONSET® (Fig. 5)

Per valutare l'efficacia e la sicurezza dell'insulina Faster Aspart verso la IAsp, sono stati disegnati numerosi studi clinici di fase 3 di cui alcuni ancora in corso. Tali studi fanno parte del programma di sviluppo ONSET® e includono soggetti con DT1 e DT2 in trattamento multi-iniettivo e pompa insulinica. I risultati preliminari sono stati presentati nel corso dei più recenti congressi internazionali e qui di seguito discussi.

Onset 1 trial: trial clinico randomizzato, in parte in doppio cieco, in soggetti adulti con DT1 con l'obiettivo di verificare l'efficacia (in termini di non inferiorità come richiesto dalle agenzie regolatorie) e la sicurezza della Faster Aspart somministrata sia prima che dopo il pasto verso la IAsp in associazione a detemir in regi-

me basal bolus⁶. Al termine dello studio i soggetti nei tre bracci di trattamento hanno avuto una significativa riduzione dell'HbA_{1c} rispetto al basale, ma coloro che erano stati randomizzati nel braccio della Faster Aspart somministrata prima del pasto hanno avuto la maggior riduzione di glicata (HbA_{1c} IAsp -0,17%; Faster dopo il pasto -0,13%; Faster prima del pasto -0,32%). La Faster Aspart somministrata prima del pasto ha determinato anche una maggiore riduzione della glicemia postprandiale a 2 h dal pasto (differenza media stimata -12 mg/dL [da -23 a -0,72 mg/dL]) e della glicemia a 1 h dal pasto standard (differenza media stimata -21 mg/dL [da -29,65 a -12,77 mg/dL]). Per quanto riguarda la sicurezza, nessuna differenza statisticamente significativa è stata riscontrata nel numero di ipoglicemie severe e documentate.

Onset 2 trial: trial clinico randomizzato disegnato con lo scopo di verificare la non inferiorità della Faster Aspart verso IAsp in adulti con DT2 non controllato, già in trattamento con glargine e ipoglicemizzanti orali⁷. Dopo 8 settimane di run-in e valore di HbA_{1c} medio di 7,9%, i soggetti reclutati sono stati randomizzati a insulina Faster Aspart e IAsp in associazione a glargine e metformina in uno schema basal bolus. Anche in questo studio, della durata di 26 settimane, è stata dimostrata la non inferiorità dell'ultrarapida nel ridurre la HbA_{1c}. La glicemia post-prandiale nei due gruppi era sovrapponibile mentre la glicemia postprandiale misurata 1 h dopo l'assunzione del pasto standard era significativamente più bassa nel gruppo della Faster Aspart (differenza media calcolata -10,63 mg/dL). L'incidenza di ipoglicemie gravi o documentate è risultata sovrapponibile nei due gruppi nel corso dello studio.

Onset 3 trial: studio multicentrico, di superiorità, in aperto in adulti con DT2 non controllato (HbA_{1c} 7,9 \pm 0,7%) già in trattamento con insulina basale (glargine, detemir, insulina NPH) e ipoglicemizzanti orali⁸. I trattamenti previsti nel corso dello studio erano basal-bolus con Faster Aspart verso insulina basale più ipoglicemizzanti orali. Al termine dello studio, i soggetti in regime basal-bolus con la Faster Aspart hanno avuto una significativa riduzione della HbA_{1c} (basale più Faster Aspart: HbA_{1c} da 7,9% a 6,8%; basale più ipoglicemizzanti orali da 7,9 a 7,7%). Un maggior numero di soggetti in trattamento con la basale e Faster Aspart (60,3%) ha ottenuto un valore di glicata $\leq 7\%$ rispetto ai soggetti in terapia con insulina basale (18,3%), inoltre le glicemie post-prandiali, valutate con l'automonitoraggio, erano significativamente più basse. Come atteso i soggetti in regime basal-bolus avevano una maggiore incidenza di eventi ipoglicemici e un maggiore incremento del peso corporeo.

Onset 4 trial: quest'ultimo studio è stato disegnato per soggetti con DT1 in trattamento con microinfusore⁹. Come noto la terapia con microinfusore permette di adattare la somministrazione di insulina ai ritmi circadiani e allo stile di vita del paziente modificando la velocità di infusione sottocute ora dopo ora. Lo studio Onset 4 è uno studio randomizzato, in doppio cieco, a gruppi paralleli in cui sono stati arruolati 37 soggetti con DT1,

	Soggetti arruolati	Obiettivo e trattamento	Disegno dello studio e numero soggetti reclutati
Onset® 1 studio 3852	DT1 basal-bolus	Non-inferiorità HbA _{1c} Faster Aspart (prima e dopo il pasto) vs insulina Aspart, con detemir	n = 1143 26-sett + 26-sett estensione RCT parzialmente doppio-cieco
Onset® 2 studio 3853	DT2 basale + metformina +/- altri OAD	Non-inferiorità HbA _{1c} Faster Aspart vs insulina Aspart, con glargine U100	n = 689 26-sett RCT doppio-cieco
Onset® 3 studio 4049	DT2 basale + metformina +/- altri OAD	Superiorità HbA _{1c} basal-bolus (Faster Aspart) vs basale (già in trattamento con basale)	n = 236 18-sett RCT aperto
Onset® 4 studio 3931	DT1 microinfusore	Compatibilità con microinfusore Faster Aspart vs insulina Aspart	n = 37 6-sett RCT doppio-cieco

HbA_{1c}: emoglobina glicata; DT1: diabete tipo 1; DT2: diabete tipo 2; RCT: trial clinico randomizzato; OAD: ipoglicemizzanti orali.

Figura 5.

Descrizione degli studi di Fase 3a (Onset®) per la Faster Aspart.

di età media di 44 anni, durata di malattia di 24 anni, HbA_{1c} di 7,5%, già in trattamento con pompa. Dopo 6 settimane, il valore di HbA_{1c} nei gruppi Faster Aspart e IAsp era sovrapponibile, anche se il gruppo in trattamento con Faster Aspart aveva ottenuto una riduzione maggiore rispetto alla IAsp (*estimated treatment difference*, ETD, -0,14%). I parametri di sicurezza, ipoglicemia e iperglicemia da occlusione di pompa, non differivano significativamente tra i due gruppi.

Conclusioni

Le nuove insuline, analogo rapido e insulina basale, ci hanno permesso di andare al di là del solo controllo della glicemia e della glicata. Esse infatti ci hanno consentito di personalizzare la terapia insulinica adattandola oltre che allo stile di vita del paziente, all'influenza che fattori nutrizionali, fisiologici e ormonali hanno nel mantenimento della omeostasi glicemica.

I risultati preliminari dei trial clinici con l'insulina Faster Aspart hanno mostrato indubbi benefici in termini di efficacia e sicurezza. L'insulina Faster Aspart è risultata non inferiore all'IAsp nel ridurre la HbA_{1c} e anzi in alcuni studi ha determinato una riduzione maggiore della glicata. La Faster Aspart ha anche determinato una maggiore riduzione della PPG sia dopo 1 h sia dopo 2 h dal pasto rispetto alla IAsp. L'insulina ultrarapida compare più

rapidamente in circolo, in media occorre circa la metà del tempo previsto per la IAsp, e raggiunge ugualmente il 50% della massima concentrazione in minor tempo. Quindi una rapida ascesa e una curva concentrazione-tempo spostata a sinistra. La rapidità di comparsa in circolo e la maggiore disponibilità soprattutto nei primi 15-30 minuti dalla somministrazione sottocute spiegherebbero il controllo maggiore della PPG soprattutto a 1h dal pasto. Si può anche ipotizzare che questa cinetica differente possa garantire la precoce inibizione della gluconeogenesi epatica e della lipolisi, oltre al tentativo di ripristinare il primo picco di secrezione insulinica. In uno studio è stato segnalato un numero maggiore, seppur non-statisticamente significativo, di ipoglicemie postprandiali con la Faster Aspart piuttosto che con l'Aspart. Questo non deve generare preoccupazione ma al contrario incoraggiare a una adeguata titolazione della Faster soprattutto quando associata a una basale a lunga durata d'azione e bassa variabilità inter-giornaliera quale degludec.

In conclusione, volendo commentare in maniera schematica i risultati emersi dai primi trial possiamo affermare che: a. la comparsa di Faster Aspart è più precoce; b. l'effetto ipoglicemizzante nei primi 30 minuti è maggiore; c. un'insulina ultra-rapida quale la Faster Aspart offre una maggiore flessibilità nella somministrazione e nel dosaggio senza aumentare significativamente il rischio delle ipoglicemie; d. la Faster Aspart può essere somministrata in sicurezza con il microinfusore; e. sembra essere una

insulina promettente in situazioni quali attività fisica, gravidanza e somministrazione post-prandiale.

Bibliografia

- ¹ Raskin P, Guthrie RA, Leiter L, et al. *Use of insulin Aspart, a fast-acting insulin analogue, as the mealtime insulin in the management of patients with type 1 diabetes*. *Diabetes Care* 2000;23:583-8.
- ² Heise T, Hövelmann U, Brøndsted L, et al. *Faster-acting insulin Aspart: earlier onset of appearance and greater early pharmacokinetic effects than insulin Aspart*. *Diabetes Obes Metab* 2015;17:682-8.
- ³ Home PD. *Plasma insulin profiles after subcutaneous injection: how close can we get to physiology in people with diabetes?* *Diabetes Obes Metab* 2015;17:1011-120.
- ⁴ Kildegaard J, Refsgaard HHF, Olsen HB, et al. *Probing the mode of action of nicotinamide in Faster-acting insulin Aspart: is local sc blood flow affected?* Presentation at 75th Scientific Sessions of the American Diabetes Association (ADA), June 5-9, 2015; Boston, Massachusetts. Poster discussion number 980-P.
- ⁵ Heise T, Pieber HR, Danne T et al. *Faster onset and greater early exposure and glucose-lowering effect with Faster acting insulin Aspart versus insulin Aspart: a pooled analysis in subjects with type 1 diabetes*. Presentation at 76th Scientific Sessions of the American Diabetes Association (ADA), June 10-14, 2016; New Orleans, US. Poster discussion number 929-P.
- ⁶ Russell-Jones D, et al. *Double-blind mealtime Faster-acting insulin Aspart vs insulin Aspart in basal-bolus improves glycemic control in T1D: the onset[®] 1 trial*. Presentation at 76th Scientific Sessions of the American Diabetes Association (ADA), June 10-14, 2016; New Orleans, US. Oral presentation number 293-OR.
- ⁷ Bowering K, et al. *Faster-acting insulin Aspart vs insulin Aspart as part of basal-bolus therapy improves postprandial glycemic control in uncontrolled T2D in the double-blinded onset[®] 2 trial*. Presentation at 76th Scientific Sessions of the American Diabetes Association (ADA), June 10-14, 2016; New Orleans, US. Oral presentation number 240-OR.
- ⁸ Rodbard H, et al. *Adding Faster-acting insulin Aspart to basal insulin significantly improved glycemic control: the onset 3[®] trial*. Presentation at 76th Scientific Sessions of the American Diabetes Association (ADA), June 10-14, 2016; New Orleans, US. Oral presentation number 241-OR.
- ⁹ Zijlstra et al., *Compatibility and safety of Faster-acting insulin Aspart used in continuous subcutaneous insulin infusion therapy in patients with type 1 diabetes*. Poster Board FRI 697 at The Endocrine Society Congress 2016 (ENDO 2016).

Risposte ai precedenti questionari 2016, vol. 16, n. 3

Obesità: nuove prospettive farmacologiche • P. Sbraccia

Qual è il meccanismo d'azione della lorcaserina?

- Inibisce il reuptake della serotonina e della noradrenalina
- Antagonizza il recettore degli endocannabinoidi
- È un agonista di uno dei recettori della serotonina
- È un antagonista di uno dei recettori della serotonina

Quali tra i seguenti sono effetti collaterali del topiramato?

- Decadimento cognitivo
- Incontinenza urinaria
- Convulsioni
- Tachicardia

Qual è il meccanismo d'azione della liraglutide?

- Inibisce la motilità gastrica
- Si lega al recettore espresso sui neuroni POMC
- Si lega al recettore espresso sui neuroni NPY
- Stimola il reuptake della dopamina

Quale farmaco utilizzeresti se operassi negli USA per un paziente con 32 di BMI, paraplegico, iperteso e con comportamenti suicidari e in trattamento con SSRI?

- Orlistat
- Associazione fentermina/topiramato
- Lorcaserina
- Liraglutide

Percorso diagnostico terapeutico assistenziale per la prevenzione del diabete mellito tipo 2 • T. Iraci

Secondo gli Standard Italiani per la cura del diabete, quali tra queste categorie sono considerate a rischio di diabete

- Soggetti con IMC ≥ 25 , con familiarità di primo grado per DMT2 (genitori, fratelli)

- Soggetti con IMC ≥ 25 , con ipertensione arteriosa ($\geq 140/90$ mmHg) o terapia antipertensiva in atto
- Soggetti con IMC ≥ 25 , con bassi livelli di colesterolo HDL (< 35 mg/dl) e/o elevati valori di trigliceridi (> 250 mg/dl)
- Tutte le precedenti

Quale delle seguenti procedure di screening del DMT2 è raccomandata dagli Standard Italiani per la Cura del Diabete?

- Misurazione della glicemia a digiuno su plasma venoso in laboratorio
- Dosaggio dell'HbA_{1c} standardizzato e allineato IFCC
- OGTT nei soggetti con alterata glicemia a digiuno, IFG, soprattutto in presenza di altri fattori di rischio di diabete
- Tutte le precedenti

Quale ruolo hanno i sistemi informatici nella realizzazione dei programmi di screening del diabete?

- Consentono di individuare facilmente i soggetti a rischio di diabete
- Attraverso l'audit clinico e gestionale consentono di migliorare il management
- Non aiutano a migliorare il livello di performance
- a + b

I soggetti con ridotta tolleranza ai carboidrati devono essere incoraggiati a modificare le abitudini alimentari secondo le seguenti indicazioni:

- Ridurre l'apporto totale di grassi ($< 30\%$ dell'apporto energetico giornaliero) e particolarmente degli acidi grassi saturi (meno del 10% dell'apporto calorico giornaliero)
- Aumentare l'apporto di fibre vegetali (almeno 15 g/1000 kcal)
- Ridurre drasticamente l'apporto di carboidrati
- a + b