

Dottore...sono di nuovo in dolce attesa?

Si reca a visita presso i nostri ambulatori di endocrinologia una donna di 53 anni.

Anamnesi familiare: diabete mellito (nonna materna e padre, dall'età di 50 anni circa), tumori (madre deceduta per carcinoma della mammella).

Anamnesi personale e fisiologica: stile di vita sedentario, riferisce dieta abbastanza equilibrata (anche se ammette alcuni "sgarri alimentari" soprattutto nei weekend), beve 2-2,5 litri di acqua al giorno. Alvo regolare. Riferisce pollachiuria e nicturia. Nega assunzione di alcolici. Fuma circa 15 sigarette al giorno dall'età di 25 anni.

Anamnesi patologica remota: bronchite cronica asmatica, ipertensione arteriosa, dislipidemia mista, candidosi vaginali ricorrenti (nonostante terapia antimicotica), steato-epatite non alcolica con fibrosi epatica moderata (F2) documentata al fibroscan (paziente in regolare follow-up presso specialista epatologo).

Anamnesi patologica prossima: obesità da almeno 20 anni, con disposizione riferita da sempre centripeta del tessuto adiposo. Diabete mellito dal 2011, inizialmente in trattamento con insulina (schema basal-bolus), successivamente è stata aggiunta metformina (2 grammi/die). Nel 2021, durante un ricovero ospedaliero presso l'U.O. di Endocrinologia, ha seguito una dieta alimentare ipocalorica e ha iniziato terapia con liraglutide/degludec (con sospensione dell'insulina rapida ai pasti). Ciò ha permesso di ottenere un buon compenso glicemico durante la degenza. Dopo la dimissione, tuttavia, la paziente riferisce nuovo incremento di peso e peggioramento del compenso glicometabolico (scarsa compliance alle cure prescritte e alla frequenza ai periodici controlli ambulatoriali diabetologici).

Mostra i seguenti esami: HbA1c: 8.2% (<6.5%), rapporto albuminuria/creatinuria: 16 mg/g (<30), creatinina: 0.48 mg/dl (0.6-1.3), GOT 38 UI/L (<45), GPT 61 UI/L (<55), colesterolo totale 206 mg/dl (110-200), trigliceridi 302 mg/dl (50-150), colesterolo non-HDL 164 mg/dl, cortisolemia delle 24 ore: nella norma. Esibisce inoltre un ecocardiogramma deponente per normale cinesi cardiaca (FE 65%) e una MOC DEXA colonna e femore nella norma.

All'esame obiettivo: peso 85 Kg, BMI di 31.6 Kg/m², circonferenza vita 105 cm, circonferenza fianchi 93 cm, rapporto vita-fianchi 1,13 (con una componente adiposa sottocutanea poco rappresentata in particolare agli arti), presenza di acanthosis nigricans sulla nuca e alle pieghe del collo.

La paziente prova notevole disagio a causa del suo aspetto fisico e lamenta che, nonostante i tentativi dietetici, l'addome non tende a sgonfiare.

Terapia praticata:

- Colazione: liraglutide/degludec 45 U.I. sc
- Pranzo: Metformina 1000 mg
- Cena: Metformina 1000 mg
- Ore 22:00 Rosuvastatina/ezetimibe 10/10 mg
- Acido-acetil salicilico 100 mg, 1 cp/die
- Valsartan 160 mg, 1 cp/die
- Colecalciferolo 25.000 UI, 1 volta al mese

La paziente è decisa ad iniziare un percorso dietetico adeguato e ad assumere regolarmente la terapia prescritta.

Dato il quadro fenotipico della paziente, come sarebbe più opportuno ottimizzare la sua terapia ipoglicemizzante?

1. *Aggiungendo un farmaco SGLT2-i inibitore*
2. *Sostituendo liraglutide/degludec con schema insulinico basal-bolus*
3. *Aumentando il dosaggio della metformina*
4. *Aumentando il dosaggio di liraglutide/degludec e aggiungendo in terapia il pioglitazone*

Considerando il quadro fenotipico e la storia clinica della paziente

La risposta è la numero 4

Aumentando il dosaggio di liraglutide/degludec e aggiungendo in terapia il pioglitazone

Perché

Si può, infatti, preliminarmente ipotizzare che la paziente sia affetta da una forma di diabete lipoatrofico (anche se si tratta di una patologia rara la cui diagnosi è spesso clinica, ma che dovrebbe prevedere la valutazione del tessuto adiposo sottocutaneo mediante RMN e il dosaggio dei livelli di leptina). Tale condizione è caratterizzata da una disposizione del tessuto adiposo prevalentemente viscerale, con scarsa presenza di tessuto adiposo sottocutaneo, dislipidemia e aumentata insulino-resistenza periferica (1, 2). Diversi studi hanno dimostrato che il pioglitazone possa essere utile in tali casi in ragione della attivazione dei recettori PPAR-gamma e del conseguente miglioramento dell'insulino-sensibilità (3, 4). La paziente è inoltre, affetta da NASH (con fibrosi epatica documentata al fibroscan) che rappresenta una delle possibili complicanze delle sindromi lipoatrofiche. In tali casi il pioglitazone si è dimostrato in grado di determinare una regressione istologicamente provata da NASH a MASLD (5, 6).

La risposta numero 1 potrebbe essere ragionevole, in quanto andrebbe a migliorare il profilo glicometabolico e gli out-come cardiovascolari. Tuttavia, la paziente riferisce anamnesticamente ricorrenti candidosi vaginali (nonostante effettuati la terapia antimicotica e riferisca adeguata idratazione) con pollachiuria. Per tale motivo, considerando i possibili effetti collaterali delle gliflozine, non sarebbe opportuno in questo momento aggiungere un farmaco SGLT2-i.

La risposta numero 2 non è corretta poiché si toglierebbe un farmaco (liraglutide) che ha anche un effetto sulla riduzione del peso.

Infine, la risposta numero 3 non appare idonea poiché il dosaggio di metformina praticato dalla paziente è già ottimale (2 grammi) e un ulteriore aumento della posologia non determinerebbe un miglioramento aggiuntivo dei profili glicemici e potrebbe determinare disturbi gastrointestinali.

Bibliografia di riferimento

- 1) Chaves, Carolina, Mariana Chaves, João Anselmo, and Rui César. "Successful long-term use of pioglitazone in Berardinelli–Seip lipodystrophy-associated diabetes", *Endocrinology, Diabetes & Metabolism Case Reports* 2021 (2021), 20-0183, accessed Feb 22, 2024,
- 2) Rebecca J. Brown, David Araujo-Vilar, Pik To Cheung, David Dunger, Abhimanyu Garg, Michelle Jack, Lucy Mungai, Elif A. Oral, Nivedita Patni, Kristina I. Rother, Julia von Schnurbein, Ekaterina Sorkina, Takara Stanley, Corinne Vigouroux, Martin Wabitsch, Rachel Williams, Tohru Yorifuji,

The Diagnosis and Management of Lipodystrophy Syndromes: A Multi-Society Practice Guideline, *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, Volume 101, Issue 12, 1 December 2016, Pages 4500–4511,

- 3) Agostini M, Schoenmakers E, Beig J, Fairall L, Szatmari I, Rajanayagam O, Muskett FW, Adams C, Marais AD, O'Rahilly S, Semple RK, Nagy L, Majithia AR, Schwabe JWR, Blom DJ, Murphy R, Chatterjee K, Savage DB. A Pharmacogenetic Approach to the Treatment of Patients With *PPARG* Mutations. *Diabetes*. 2018 Jun;67(6):1086-1092.
- 4) Prieur, X., Dollet, L., Takahashi, M. *et al.* Thiazolidinediones partially reverse the metabolic disturbances observed in *Bscl2/seipin*-deficient mice. *Diabetologia* 56, 1813–1825 (2013).
- 5) Sahu P, Chhabra P, Mehendale AM. A Comprehensive Review on Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *Cureus*. 2023 Dec 8;15(12):e50159. doi: 10.7759/cureus.50159. PMID: 38186528; PMCID: PMC10771633.
- 6) Serfaty L. Pioglitazone: the beginning of a new era for NASH? *J Hepatol*. 2007 Jul;47(1):160-2. doi: 10.1016/j.jhep.2007.03.002. Epub 2007 Apr 12. PMID: 17467111.

AUTORI

Andrea Tumminia

andreatumminia@libero.it

SIE Società Italiana di Endocrinologia ©Tutti i diritti riservati

Tutti i contenuti sono soggetti alle leggi sulla proprietà intellettuale e protetti da copyright e da diritti d'autore È vietata, senza il previo consenso scritto di SIE la riproduzione o la trasmissione, anche parziale, del materiale