

Iperuricemia e cardiopatia ischemica: casualità o causalità



A. Gatti¹, D. Carleo²

adrianogatti@libero.it

¹ ASL Napoli 1 Centro, PO San Gennaro, UOC di Malattie del Metabolismo; ² Centro di Diabetologia, Napoli 2 Nord

Parole chiave: Iperuricemia, Cardiopatia ischemica, Ossido Nitrico

Key words: Hyperuricemia, Coronary Heart Disease, Nitric Oxide

Riassunto

È noto che la prevalenza dell'iperuricemia aumenta con l'età e interessa tutta la popolazione a causa delle mutate abitudini alimentari, non sempre igieniche. Brook recentemente ha rilevato come la SM, i comuni fattori di rischio CV e l'alterazione dei markers dell'infiammazione siano associati all'iperuricemia, ipotizzando un ruolo attivo nel determinare l'arteriosclerosi e la cardiopatia ischemica.

In quest'osservazione abbiamo voluto verificare la prevalenza dell'associazione tra iperuricemia e cardiopatia ischemica in una popolazione di diabetici di tipo 2 e il possibile nesso di causalità. La presenza di quest'associazione potrebbe determinare alterazioni dell'NO e della disfunzione endoteliale, e quindi causare una maggiore morbilità e mortalità cardiovascolare.

Materiali e metodi. Abbiamo esaminato retrospettivamente le cartelle cliniche dei diabetici di tipo 2 ricoverati negli ultimi 5 anni presso il nostro reparto di Diabetologia. La popolazione in esame era composta di 2833 diabetici di tipo 2, 1442 (50.2%) donne, l'età media era di 63.64±10.35 anni con il 48.1% di età > di 65 anni ed il 14.1% con oltre 75 anni, il 55.2% era obeso, il 71.5% era iperteso, il 14.4% aveva già subito un documentato IM.

Risultati e Discussione. i risultati confermano come la presenza d'iperuricemia sia associata con un rischio cardiovascolare 1.76 volte maggiore di IM (OR=1,76; IC: 1,408-2,196; p<0.0001). Recentemente altri AA hanno dimostrato l'interferenza dell'iperuricemia cronica con il metabolismo dell'NO determinando una disfunzione endoteliale, riducendo la vasodilatazione endotelio-mediata con conseguente ridotto flusso ematico anche a livello coronarico.

Conclusioni. Secondo le raccomandazioni EULAR è opportuno raggiungere il target di uricemia (<6 mg/dl), tale risultato si associa a benefici effetti sul controllo dei fattori di rischio cardiovascolare. Nella nostra casistica riteniamo che il valore target debba essere ridotto a 5,6 mg/dl nei diabetici, valore che nella nostra popolazione ha fatto da cut-off per la contemporanea presenza di CHD, obiettivo da raggiungere con opportuna terapia dietetica e farmacologica, agendo così

positivamente sul metabolismo dell'NO, sulla funzione endoteliale, sull'inibizione dell'attivazione delle citochine pro-infiammatorie, tutte causa d'incremento della morbilità e della mortalità CV.

Summary

It is known that the prevalence of hyperuricemia increases with age and affects the entire population because of changes in eating habits, not always hygienic. Brook has recently found that the MS, the common cardiovascular risk factors and alteration of inflammatory markers are associated with hyperuricemia, assuming an active role in determining arteriosclerosis and coronary heart disease (CHD).

In this observation, we wanted to verify the prevalence of the association between hyperuricemia and CHD in a cohort of type 2 diabetics and the possible causal link. The presence of this association could determine alterations of NO and endothelial dysfunction, and therefore causes increased cardiovascular morbidity and mortality.

Materials and Methods. We retrospectively reviewed the medical records of type 2 diabetes patients hospitalized in the last 5 years at our department of Diabetology. The study population was composed of 2,833 type 2 diabetics, 1442 (50.2%) women, mean age was 63.64 ± 10.35 years with 48.1% aged > 65 years and 14.1% with over 75 years. The 55.2% were obese, 71.5% had hypertension, 14.4% had already undergone the one documented MI.

Results and Discussion. the results confirm that the presence of hyperuricemia is associated with a cardiovascular risk 1.76 times greater MI (OR = 1.76, CI: 1.408 to 2.196, p < 0.0001). Recently, other authors have demonstrated the interference of chronic hyperuricemia on metabolism of NO resulting in endothelial dysfunction, reducing the endothelium-mediated resulting, in reduced blood flow even in the coronary.

Conclusions. According to the EULAR recommendations we should reach the target serum uric acid (<6 mg/dl), this result is associated with beneficial effects on the control of cardiovascular risk factors. In our observation, we believe that the target value should be reduced to 5.6 mg/dl in diabetics, the value that in our population has been the cut-off for the simultaneous presence of CHD. This is an objective to be achieved with appropriate dietary and pharmacological therapy, thus acting positively on the metabolism of NO on endothelial function, inhibition of the activation of pro-inflammatory cytokines. It is causing of increase in cardiovascular morbidity and mortality.

La prima descrizione dell'iperuricemia è attribuibile a Ippocrate che la descrisse come una malattia che rendeva impossibile la deambulazione e la correlò con gli stili di vita, definendola "artrite dei ricchi". Oggigiorno sappiamo che la prevalenza dell'iperuricemia aumenta con l'età, infatti negli uomini ultra 65enni abbiamo una prevalenza del 7% e nelle donne di età superiore agli 85 anni la prevalenza è del 3%^(1,2). Negli ultimi anni l'iperuricemia interessa tutta la popolazione a causa delle mutate e non sempre igieniche abitudini alimentari, con la diffusione capillare dell'obesità spesso anche in età scolare, con la maggiore sopravvivenza, a causa del-

Basato sul contributo presentato al XIX Congresso Nazionale AMD, svoltosi a Roma dal 29 maggio al 1 giugno 2013.

la coesistenza di comorbidità cardiovascolari e renali che comportano l'uso di numerosi farmaci che provocano frequenti interazioni note e meno note⁽³⁾. Brook in una recente pubblicazione⁽⁴⁾ ha rilevato come l'85% di chi ha l'iperuricemia soffre anche d'ipertensione arteriosa, il 45% d'iperlipemia, il 30% di cardiopatia ischemica, il 25% di diabete mellito, il 60% di sindrome metabolica. Altri AA⁽⁵⁻⁷⁾ hanno evidenziato come l'aumento dell'acido urico spesso sia associato ad alterazione dei classici markers dell'infiammazione, ipotizzando un collegamento tra iperuricemia e arteriosclerosi. Ruggerio e coll. hanno confermato l'associazione tra iperuricemia e fattori di rischio dell'arteriosclerosi riscontrando in una coorte di popolazione generale iperuricemia alterazione della PCR, dell'Interleuchina 6 e del numero dei neutrofili⁽⁸⁾. Nel corso degli anni numerosi AA si sono chiesti quale fosse il collegamento tra l'iperuricemia, la cardiopatia ischemica (CHD) e la sindrome metabolica (SM) nei suoi diversi elementi. Quinones⁽⁹⁾ ha evidenziato come l'iperinsulinemia conseguente all'insulino-resistenza possa inibire l'escrezione urinaria dell'acido urico, tale effetto peraltro è compensato in parte dall'aumentata uricosuria che accompagna la glicosuria⁽¹⁰⁾. Queste considerazioni rendono più che mai opportuno un monitoraggio dei livelli di acido urico quando si proceda con una valutazione del rischio cardiovascolare di un paziente, soprattutto se diabetico e/o obeso e indipendentemente dalla presenza di calcificazioni coronariche^(11,12).

È noto che la perdita di peso determinata dalla chirurgia bariatrica e/o dall'uso di anoressizzanti migliora la sensibilità insulinica e riduce l'iperuricemia, effetto in parte anche conseguente al ridotto introito calorico e alimentare⁽¹³⁾. Quanto precedentemente riportato non spiega però la riduzione dell'iperuricemia dopo l'intervento di asportazione chirurgica del tessuto adiposo⁽¹⁴⁾, dovuto verosimilmente a fattori endocrino metabolici direttamente connessi con l'eccesso di adiposità o la sua repentina riduzione.

Ciò premesso, nel presente lavoro gli AA hanno voluto verificare l'associazione tra iperuricemia e cardiopatia ischemica (CHD) in una popolazione di diabetici di tipo 2, ipotizzando che la maggiore morbilità e mortalità cardiovascolare possa essere scatenata da valori aumentati di uricemia che riducono l'NO incrementando la disfunzione endoteliale⁽¹⁵⁻¹⁷⁾.

Materiali e metodi

Sono state esaminate retrospettivamente le cartelle cliniche di pazienti diabetici di tipo 2 ricoverati negli ultimi 5 anni presso il nostro reparto di Malattie del Metabolismo. La popolazione in esame era composta da 2833 diabetici di tipo 2, (50.2% donne e 49,8 uomini - Tabella 1), la metà dei pazienti aveva oltre 20 anni di malattia diabetica (Figura 1), con età media di 63.64±10,35 anni, di cui il 48.1% di età > di 65 anni ed il 14.1% con

Tabella 1. Distribuzione di genere della popolazione.

	Frequenza	%
Donne	1442	50,9
Uomini	1391	49,1
Totale	2833	100,0

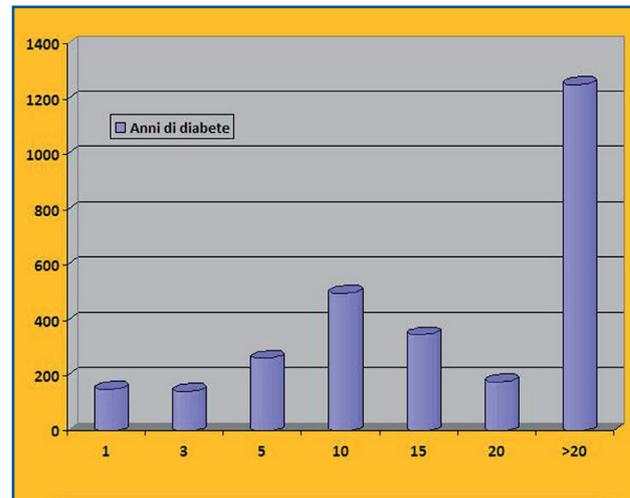


Figura 1. Distribuzione del numero di anni di malattia diabetica.

Tabella 2. Prevalenza dei 65enni e ultra 75enni nella popolazione.

	Età > 65 anni		Età > 75 anni	
	Frequenza	%	Frequenza	%
No	1471	51.9	2432	85.9
Si	1362	48.1	401	14.1
Totale	2833	100,0	2833	100,0

oltre 75 anni (Tabella 2), il 39% era in terapia ipoglicemizzante orale mentre il 51,3% era sottoposto a terapia insulinica (Tabella 3), il 55.2% era obeso (BMI medio 30.15±6.18), il 71.5% iperteso, il 14.4% aveva già subito un documentato IM (Tabella 4).

Tutti erano sottoposti a raccolta anamnestica con particolare attenzione a eventuali pregressi eventi ischemici documentati, alla misurazione dei parametri antropometrici (altezza, peso, BMI, PAS, PAD), alla valutazione della glicemia, HbA1c, uricemia, MDRD con i comuni analizzatori in uso presso il nostro ospedale, tutti i risultati sono esposti nella tabella 5.

Dalla casistica sono stati esclusi i pazienti con valori di creatininemia al ricovero superiori a 2.5 mg/dl.

Il 13% della popolazione era sottoposto a terapia diuretica e il 3% sotto trattamento con allopurinolo.

I risultati sono stati espressi come medie ± deviazione standard. L'Odds Ratio è stato applicato per valutare il rischio di ammalarsi di cardiopatia ischemica nella popolazione in esame, considerando come significativi valori di p < 0.05.

Tabella 3. Distribuzioni delle terapie ipoglicemicizzanti nella popolazione.

Terapia Diabete	Frequenza	%
Solo dieta	94	3,3
Orale	1106	39,0
Mista	180	6,4
Insulina	1453	51,3
Totale	2833	100,0

Risultati e Discussione

Nella tabella 4 sono riportati dettagliatamente i risultati che evidenziano come a parità di età anagrafica, di anni di malattia diabetica e dei parametri di compenso glico-metabolico al momento del ricovero, la presenza d'iperuricemia fosse associata con il rischio cardiovascolare, infatti, l'OR di 1.76 (IC: 1.408-2.196, $p < 0.0001$) indica che chi ha cronicamente un alto valore di acido urico ha un rischio 1.76 volte maggiore di cardiopatia ischemica rispetto a chi è normouricemico (Tabella 6). Nelle figure 2 e 3 è rappresentato l'andamento dei valori dell'OR calcolato per i diversi livelli di acido urico, è evidente un progressivo incremento del rischio cardiovascolare con

il progressivo aumento del livello dell'uricemia. Abbiamo pertanto cercato in letteratura il collegamento che unisse l'iperuricemia e la cardiopatia ischemica, abbiamo quindi riscontrato, come Khosla et al.^(18,19) avessero già dimostrato come l'iperuricemia cronica interferisca con il metabolismo dell'ossido nitrico (NO) determinando una disfunzione endoteliale, e che quest'ultima riduca la vasodilatazione endotelio-mediata con conseguente ridotto flusso ematico soprattutto a livello muscolo-scheletrico causa, a sua volta, di diminuita sensibilità insulinica. Il conseguente peggioramento della funzione endoteliale, secondario all'iperuricemia, comporta inoltre un aumento delle resistenze vascolari periferiche⁽¹⁸⁾ cui può contribuire anche la proliferazione delle cellule muscolari lisce della media⁽²⁰⁾. Non è da sottovalutare, infine, l'attivazione di citochine pro-infiammatorie associate all'insulino-resistenza⁽²¹⁾ e inibente l'attività del recettore nucleare insulino-sensibilizzante PPAR-gamma⁽²²⁾.

Conclusioni

Secondo le raccomandazioni EULAR⁽²³⁾ è opportuno raggiungere il target di uricemia (<6 mg/dl), tale risultato si associa a benefici effetti sul controllo dei fattori di rischio cardiovascolare e sullo sviluppo di danno

Tabella 4. Medie e deviazioni standard dei dati antropometrici e dei valori ematochimici della popolazione nella sua totalità e divisa sulla base della presenza di un pregresso IMA.

IMA	Intera popolazione		No		Sì	
	2833	100%	2426	85.6%	407	14.4%
	M	±DS	M	±DS	M	±DS
Età (anni)	63,64	10,35	63,34	10,57	65,41	8,67
BMI (kg/m ²)	30,15	6,18	30,25	6,35	29,59	5,09
Peso (kg)	78,94	16,68	78,81	16,91	79,70	15,23
Circonferenza Addome (cm)	107,27	13,55	107,31	13,77	106,99	12,20
PA Sistolica (mmHg)	139,40	19,64	139,52	19,56	138,69	20,13
PA Diastolica (mmHg)	80,33	10,83	80,55	10,80	78,99	10,94
Anni di Diabete	16,57	8,65	16,38	8,71	17,68	8,18
Glicemia (mg/dl)	192,86	81,32	191,66	79,75	200,01	89,86
HbA1c (%)	8,15	2,84	8,08	2,83	8,59	2,86
Uricemia (mg/dl)	5,17	1,71	5,09	1,66	5,66	1,90
Creatininemia (mg/dl)	1,04	0,33	1,02	0,31	1,19	0,40
Cl Cre (ml/min/1.73 m ²)	68,15	21,33	69,07	20,80	62,68	23,58
Microalbuminuria (mg/l)	74,42	324,37	69,61	325,11	103,11	318,86
Proteinuria (mg/dl)	7,60	27,27	6,97	25,41	11,36	36,24

Tabella 5. Peculiarità della popolazione diabetica in studio.

	Iperuricemia > 6 mg/dl		Ipertensione arteriosa		BMI ≥ 30		IMA pregresso	
	Frequenza	%	Frequenza	%	Frequenza	%	Frequenza	%
No	2090	73,8	808	28,5	1269	44,8	2426	85,6
Sì	743	26,2	2025	71,5	1564	55,2	407	14,4
Totale	2833	100,0	2833	100,0	2833	100,0	2833	100,0

Tabella 6. Andamento dell'Odds Ratio e dell'IC nei diversi livelli di acido urico.

IMA progressivo / Uricemia	4 mg/dl	5 mg/dl	6 mg/dl	7 mg/dl	8 mg/dl	9 mg/dl	10 mg/dl
OR	1.648	1.513	1.758	2.194	2.630	2.507	3.370
IC min	1.271	1.225	1.408	1.686	1.853	1.474	1.544
IC max	2.137	1.869	2.196	2.854	3.734	4.264	7.353
P<	0.0001	0.0001	0.0001	0.0001	0.0001	0.0001	0.001

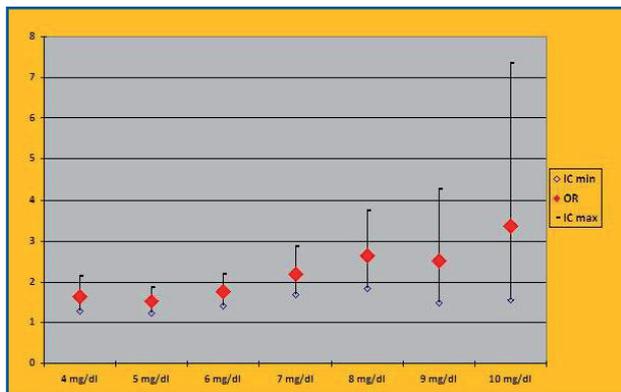


Figura 2. Andamento dell'Odds Ratio e dell'IC nei diversi livelli di acido urico.

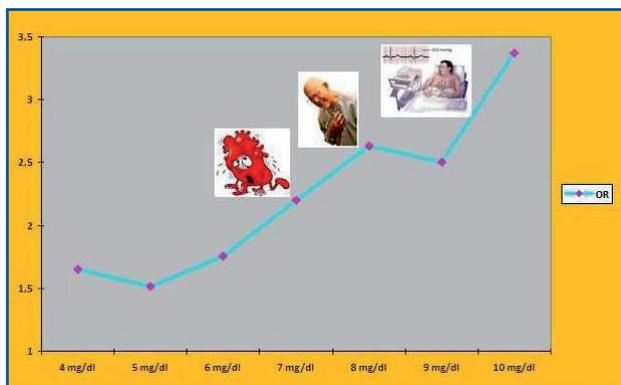


Figura 3. Rappresentazione dell'andamento di Odds Ratio e IC nei diversi livelli di acido urico.

cardiaco, vascolare e renale. Nella nostra osservazione riteniamo che il valore target debba essere rivisto al ribasso nei soggetti diabetici, intervenendo precocemente al riscontro di valori di 5.6 mg/dl di acido urico, valore che nella nostra popolazione ha fatto da cut-off per la contemporanea presenza di cardiopatia ischemica. La terapia per ridurre l'uricemia probabilmente migliorerebbe il metabolismo glico-metabolico, agendo a cascata sulla formazione dell'ossido nitrico, sulla funzione endoteliale con l'inibizione dell'attivazione delle citochine pro-infiammatorie, causa di tanti danni per l'intero organismo, agendo quindi positivamente sulla morbilità e sulla mortalità cardiovascolare⁽²⁴⁻²⁶⁾.

Conflitto di interessi: nessuno.

BIBLIOGRAFIA

- Salaffi F, De Angelis R, Grassi W, et al. Marche Pain Prevalence INvestigation Group (MAPPING) study. Prevalence of muscle-skeletal conditions in an Italian Population sample: results of a regional community-based study. *The MAPPING study. Clin Exp Rheumatol.* 23:819-28, 2005.
- De Leonardis F, Govoni M, Colina M, et al. Elderly-onset gout: a review. *Rheumatol Int.* 28:1-6, 2007.
- Cherubini A, Cupido MG, Zengarini E. La gotta: una patologia spesso misconosciuta nell'anziano. *G. Gerontol.* 59:167-178, 2011.
- Brook RA, Frsytthe A, Smeeding JE, et al. Chronic gout: epidemiology, disease progression, treatment and disease burden. *Curr Med Res Opin.* 26:2813-21, 2010.
- Countinho TA, Turner ST, Peyser PA, et al. Associations of serum uric acid with markers of inflammation, metabolic syndrome, and subclinical coronary atherosclerosis. *Am J Hypertens.* 2007; 20 (1): 83-89.
- Ruggiero C, Cherubini A, Ble A, et al. Uric acid and inflammatory markers. *Eur Heart J.* 27:1174-1181, 2006.
- Kanellis J, Kang DH. Uric acid as a mediator of endothelial dysfunction, inflammation, and vascular disease. *Semin Nephrol.* 25:39-42, 2005.
- Ruggiero C, Cherubini A, Ble A, et al. Uric acid and inflammatory markers. *Eur Heart J.* 27:1174-1181, 2006.
- Quinones GA, Natali A, Baldi S, et al. Effect of insulin on uric acid excretion in humans. *Am J Physiol.* 268: E1-E5, 1995.
- Tuomilehto J, Zimmet P, Wolf E, et al. Plasma uric acid level and its association with diabetes mellitus and some biologic parameters in a biracial population of Fiji. *Am J Epidemiol.* 127:321-336, 1988.
- Shemesh J, Morag-Koren N, Goldbourt U, et al. Coronary calcium by spiral computed tomography predicts cardiovascular events in high-risk hypertensive patients. *J Hypertens.* 22:605-610, 2004.
- Santos RD, Nasir K, Orakzai R, et al. Relation of uric acid levels to presence of coronary artery calcium detected by electron beam tomography in men free of symptomatic myocardial ischemia with versus without the metabolic syndrome. *Am J Cardiol.* 99:42-45, 2007.
- McMahon FG, Fujioka K, Singh BN, et al. Efficacy and safety of sibutramine in obese white and African American patients with hypertension: a 1-year, double blind, placebo controlled, multicenter trial. *Arc Intern Med.* 160:2185-2191, 2000.
- Gonzalez-Ortiz M, Robles-Cervantes JA, Cardenas-Camarena L, et al. The effects of surgically removing subcutaneous fat on the metabolic profile and insulin sensitivity in obese women after large volume liposuction treatment. *Horm Metab Res.* 34:446-449, 2002.
- Lehto S, Niskanen L, Ronnema T, et al. Serum uric acid is a strong predictor of stroke in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Stroke.* 29:635-639, 1998.
- Chen JH, Chuang SY, Chen HJ et al. Serum uric acid level as an independent risk factor for all-cause, cardiovascular

- and ischemic stroke mortality: a Chinese cohort study. *Arthritis Rheum.* 61:225-232, 2009.
17. Newman EJ, Rahman FS, Lees KR, et al. Elevated serum urate concentration independently predicts poor outcome following stroke in patients with diabetes. *Diabetes Metab Res Rev.* 22: 79-82, 2006.
 18. Khosla UM, Zharikov S, Finch JL, et al. Hyperuricemia induces endothelial dysfunction. *Kidney Int* 2005; 67: 1739-1742.
 19. Carleo R, Fuccio F, Petrella F, Aliperta D, Bonavita M, Gobbo M, Carleo D, Gatti A. Valutazione della risposta dell'acido urico allo stress glico-ossidativo nella polineuropatia periferica in soggetti NIDDM. *Quad Med Chir* 15 (2), 1999.
 20. Corry DB, Eslami P, Yamamoto K, et al. Uric acid stimulates vascular smooth muscle cell proliferation and oxidative stress via the vascular renin angiotensin system. *J Hypertens.* 26:269-275, 2008.
 21. Sautin YY, Nakagawa T, Zharikov S, et al. Adverse effects of the classical antioxidant uric acid in adipocytes: NADPH oxidase-mediated oxidative/nitrosative stress. *Am J Physiol Cell Physiol.* 293:C584-C596, 2007.
 22. Cheung KJ, Tzamei I, Pissios P, et al. Xanthine oxidoreductase is a regulator of adipogenesis and PPAR-gamma activity. *Cell Metab.* 5:115-128, 2007.
 23. Zhang W, Doherty M, Bardin T, et al. EULAR standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics. EULAR evidence based recommendations for gout. Part II: Management. Report of a Task Force of the EULAR standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCISIT). *Ann Rheum Dis.* 65:1312-24, 2006.
 24. Lehto S, Niskanen L, Ronnema T, et al. Serum uric acid is a strong predictor of stroke in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Stroke.* 29:635-639, 1998.
 25. Chen JH, Chuang SY, Chen HJ, et al. Serum uric acid level as an independent risk factor for all-cause, cardiovascular and ischemic stroke mortality: a Chinese cohort study. *Arthritis Rheum.* 61:225-232, 2009.
 26. Newman EJ, Rahman FS, Lees KR, et al. Elevated serum urate concentration independently predicts poor outcome following stroke in patients with diabetes. *Diabetes Metab Res Rev.* 22:79-82, 2006.

Efficacia e fenotipo elettivo di liraglutide: esperienza campana a medio termine



E. Martedì¹, M.R. Improta², F. Nappo¹, G. D'Alessandro³, L. Improta⁴

emimarte@fastwebnet.it

¹ AID Portici ASL NA3Sud; ² AID Torre Annunziata ASL NA3Sud; ³ DS 53 ASL NA3Sud; ⁴ DS 59 ASL NA3Sud

Parole chiave: Diabete mellito, Liraglutide, Agonista del GLP 1
Key words: Diabetes mellitus, Liraglutide, GLP 1 agonist

Riassunto

Liraglutide ha dimostrato una significativa azione sul controllo glicemico, effetti positivi sulla massa e funzionalità delle cellule beta, capacità di indurre calo ponderale e sicurezza sul rischio ipoglicemico.

Scopo: effettuare un'analisi dei dati di efficacia in una coorte di 85 pazienti diabetici. Metodi: sono stati valutati i principali parametri metaboliche antropometrici al baseline e dopo 8 mesi di trattamento. Liraglutide è stata aggiunta alla terapia ipoglicemizzante in atto o usata in sostituzione di un altro farmaco. Risultati: a 8 mesi si riducono significativamente: HbA1c -1.3%, IMC -1,5 Kg/m2 e CV -4 cm (p<0.001). L'efficacia è stata indipendente dalla durata di malattia: HbA1c 7% e 6.7% con storia di diabete ≤ 5 e >5 anni, rispettivamente. Abbiamo valutato la percentuale di pazienti a target ADA per l'HbA1c (<7%) al follow-up in relazione alla terapia al baseline: 29.4% in terapia con metformina, 27% con metformina + altro IO diverso da sulfoniluree, 17.6% con metformina+SU+altro IO, 16.4% con metformina + SU, 9.4% con altro IO. Conclusioni: nonostante risultati migliori siano stati ottenuti nei pazienti con breve durata di malattia trattati con metformina, risultati altrettanto soddisfacenti sono stati raggiunti anche in pazienti con durata di malattia superiore ai 5 anni, trattati con associazioni di ipoglicemizzanti orali e/o con insulina.

Summary

Liraglutide has shown a significant effect on glycemic control, positive effects on mass and beta cell function, ability to induce weight loss and safety on hypoglycaemic risk. Aim: to carry out an analysis of the efficacy data in a cohort of 85 patients. Methods: we evaluated the main metabolic and anthropometric parameters at the baseline and after 8 months of treatment. Liraglutide has been added to the hypoglycemic therapy or used in place of another drug. After 8 months it reduced significantly: HbA1c-1.3%, IMC-1.5 Kg/m2 and CV-4 cm (p < 0.001 for everyone). The effect was independent of the duration of illness: HbA1c 7% and 6.7% with a history of diabetes ≤5 and > 5 years respectively. We assessed the proportion of patients at ADA target for HbA1c (<7%) at the follow up vs therapy at baseline: 29.4% of patients in therapy with metformin, 27% with metformin + another OAD different from sulphonylureas (SU), 17.6%, with metformin + SU + other OAD, 16.4% with metformin + SU, 9.4%, another OAD. Results: Although better results were obtained in patients with short duration of illness, preferably treated with metformin, equally satisfactory results were achieved in patients with disease duration longer than 5 years, treated with oral hypoglycemic agents associations and/or with insulin.

Introduzione

Gli algoritmi terapeutici nel diabete mellito tipo 2 raccomandano una personalizzazione della terapia ipoglicemizzante successivamente al fallimento da metformina⁽¹⁾, impegnando il diabetologo a scegliere il farmaco che possa correggere simultaneamente più difetti metabolici tipici della patologia. Il diabete, infatti, va considerato non più come una malattia causata solo dal deficit di secrezione insulinica combinata con l'insulino-resistenza periferica ma come un disordine complesso che include il difetto della secrezione insulinica delle beta-cellule, l'aumentata gluconeogenesi epatica, il ridotto uptake del glucosio a livello muscolare, l'alterata secrezione del glucagone dal-