



SIMG
SOCIETÀ ITALIANA DI
MEDICINA GENERALE
E DELLE CURE PRIMARIE

Volume **diciotto** Numero **due** Duemila **diciotto**



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 Meada

Comitato di Redazione

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

Presidente AMD

Domenico Mannino

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

Divisione Pacini Editore Medicina

Andrea Tognelli
Medical Projects and Publishing 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 and New Media 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



Edizione digitale - Giugno 2018.
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 a 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

IDegLira (insulina degludec/liraglutide): una nuova opportunità terapeutica per il paziente affetto da diabete tipo 2
P. Ponzani 47

Assistenza ai diabetici anziani istituzionalizzati
M.A. Pellegrini 55

pratica professionale

Vitamina D, dalle linee guida agli aspetti pratici: uso, abuso e indicazioni
D. Italiano, F. Franchina, U. Alecci 59

governo clinico

La Diabetes Intelligence (DIA&INT AMD) e il Core Curriculum Comprovato (CCC) del diabetologo
M. Musacchio, R. Zilich 64

CASO CLINICO

Una caduta accidentale ti cambia la vita. Quando il diabete & company, già all'esordio, colpiscono duramente. Storia di splendori, cadute, eroismo e abbandoni
C. Artale 72

TUTTO DIABETE introduzione

Casi clinici istruttivi sulle potenzialità dell'uso di sitagliptin nella complessità della attività diabetologia quotidiana
C.B. Giorda, D. Mannino 75

casì clinici

Ipoglicemia dopo un "insulto" renale
E. Alessi 77

Tollerabilità e durability: due motivi per scegliere sitagliptin
L. Briatore 79

Sitagliptin in un paziente con diabete mellito tipo 2 e insufficienza renale cronica non deve essere l'ultimo dei pensieri!
A. Clerico 80

Sitagliptin-insulina: 3-0. Efficacia, sicurezza e appropriatezza
S. Colarusso 82

Diagnosi di steatoepatite in un soggetto con diabete tipo 2
A. Giandalia 83

Educazione
del Paziente
video online


<https://goo.gl/cfhULa>

MEDIA

Aggiornamento e Formazione in Diabetologia e Malattie Metaboliche

www.diabete-rivistamedia.it



Videogallery
Documenti ufficiali
Report Convegni



Tutto open access



Iscriviti alla e-newsletter



seguici su

www.facebook.com/pacini medicina

disponibile la APP gratuita



PACINI
EDITORE
MEDICINA

Dal 2001 accanto ai Medici che curano il diabete

IDegLira (insulina degludec/liraglutide): una nuova opportunità terapeutica per il paziente affetto da diabete tipo 2

Paola Ponzani

SSD Endocrinologia, Diabetologia
e Malattie Metaboliche, ASL3 Genovese

Parole Chiave

Insulina Degludec/Liraglutide

Diabete Tipo 2

Intensificazione della Terapia Insulinica

Summary

As a result of the progressive pathophysiology of type 2 diabetes and the complexity of managing a chronic disease like diabetes in which the active involvement of the patient and his adherence play an essential role, the achievement of glycaemic goals is very difficult to obtain in clinical practice. It is necessary over time the adoption of increasingly complex therapeutic schemes and the start of insulin therapy and further intensification is often required. The use of the basal insulin/GLP-1 RA association, above all in its fixed formulation now available IDegLira (insulin degludec and liraglutide, Xultophy), represents a valid therapeutic opportunity both for the synergy of action of its two components on the different pathogenic mechanisms underlying diabetes, and for the greater simplicity and usability than traditional basal-bolus therapy but with the same efficacy. The action on both fasting and postprandial glycemia with complementary mechanisms, the lower impact on body weight, the cardiovascular and renal extraglycemic protective effects and the lower hypoglycemic risk supported by numerous clinical evidence make the therapeutic approach with IDegLira effective and safe, simpler than the classic intensification of insulin therapy with the addition of prandial insulin, able to satisfy a whole series of "clinical needs" still unresolved, requiring neither the increase in the number of injections nor the intensification of home glycemic self-monitoring, with a simpler dose titration and a less complex educational activity towards the patient and certainly with greater acceptability and probably greater therapeutic adherence in the long run.

Il raggiungimento degli obiettivi metabolici definiti dalle diverse linee guida internazionali e dagli Standard Italiani è difficile da realizzare nella pratica clinica, come testimoniano anche i dati provenienti dagli Annali AMD, e questo per una moltitudine di fattori sia dipendenti dalla naturale storia clinica del diabete tipo 2, caratterizzata da un progressivo deterioramento della funzione beta-cellulare, sia legati all'inerzia terapeutica purtroppo ancora abbastanza frequente nella realtà clinica, sia dipendenti dalla complessità della gestione di una malattia cronica come il diabete, in cui il coinvolgimento attivo del paziente e la sua aderenza giocano un ruolo essenziale nel raggiungimento dei target.

In questi ultimi anni le armi terapeutiche a disposizione del diabetologo sono progressivamente aumentate, consentendo allo specialista di attuare una terapia maggiormente eziologica e di personalizzare sempre più l'approccio farmacologico e di "fenotipizzare" in modo più adeguato la cura, in base alle caratteristiche cliniche, biologiche, psicologiche e sociali della persona con diabete.

Indirizzo per la corrispondenza

PAOLA PONZANI
paola.ponzani@asl3.liguria.it

La grande varietà di farmaci oggi disponibili, in grado di agire sui complessi meccanismi alla base del diabete tipo 2 (ridotta produzione di insulina, insulino-resistenza, deficit incretinico, alterata secrezione di glucagone, aumentato riassorbimento tubulare di glucosio) consente di mantenere un adeguato compenso metabolico nel tempo, in sicurezza, senza aumento di peso e con rischio ipoglicemico molto ridotto; nonostante ciò, la naturale evoluzione progressiva della malattia diabetica rende necessario nel tempo l'adozione di schemi terapeutici sempre più complessi e l'avvio della terapia insulinica. Questo è un momento critico nella gestione della patologia diabetica, non solo per gli aspetti clinici, ma soprattutto per le profonde implicazioni psicologiche che comporta e che riguardano sia il medico sia il paziente. La paura delle ipoglicemie e dell'aumento di peso da una parte e il timore di una terapia iniettiva dall'altra condizionano sia le scelte del medico, giustificando spesso un ritardo nell'avvio o nell'intensificazione della terapia insulinica, sia le difficoltà del paziente nell'accettare questo cambio terapeutico, spesso avvertito come una sconfitta, come un fallimento personale, come un peso soprattutto per la necessità di un autocontrollo molto più intenso e frequente e per la difficoltà a gestire le variazioni del dosaggio insulinico. Tutti questi aspetti si riflettono negativamente sul compenso metabolico e sulla qualità di vita dei pazienti.

Dati epidemiologici sottolineano che una percentuale consistente di pazienti in terapia "Basal Oral" rimane lontano dagli obiettivi terapeutici. Da qui la necessità di intensificare la terapia con l'aggiunta di insulina rapida ai pasti, con schemi più complessi che richiedono un autocontrollo più intensivo e che si associano a un aumento degli effetti collaterali: aumento di peso e aumento degli episodi ipoglicemici. Questi svantaggi, la scarsa accettazione da parte del paziente e in parte anche l'inerzia terapeutica correlata a questi aspetti si riflettono negativamente sul compenso metabolico e sul raggiungimento degli obiettivi. Dati italiani indicano infatti che dal 20% al 30% dei pazienti in terapia insulinica presentano un controllo glicemico assolutamente inadeguato, con valori di $HbA_{1c} > 9\%$ ¹.

Per superare queste difficoltà, è oggi possibile ricorrere a nuovi regimi terapeutici, in grado di minimizzare gli effetti negativi dell'insulina, semplificando la terapia, aumentando così l'accettazione e l'aderenza del paziente e le possibilità di raggiungere gli obiettivi desiderati. Tra questi, un ruolo fondamentale è svolto dall'associazione tra gli analoghi del GLP-1 e l'insulina basale.

Razionale dell'associazione insulina basale/analogo del GLP-1

Le evidenze della letteratura a sostegno dei vantaggi di questa associazione sono ormai solide, a tal punto che questo regime terapeutico è entrato di diritto in tutte le nuove linee guida ^{2,3}.

La complementarità del loro meccanismo d'azione, l'efficacia sui parametri glicometabolici, la possibilità di semplificare gli schemi terapeutici, il minor impatto sul peso e il minor rischio ipoglicemico, oltre ai benefici sui parametri extraglicemici, sono tutte motivazioni valide che rendono interessante e vantaggiosa questa associazione rispetto alla tradizionale intensificazione della terapia con l'aggiunta, alla basale, di insulina rapida ai pasti.

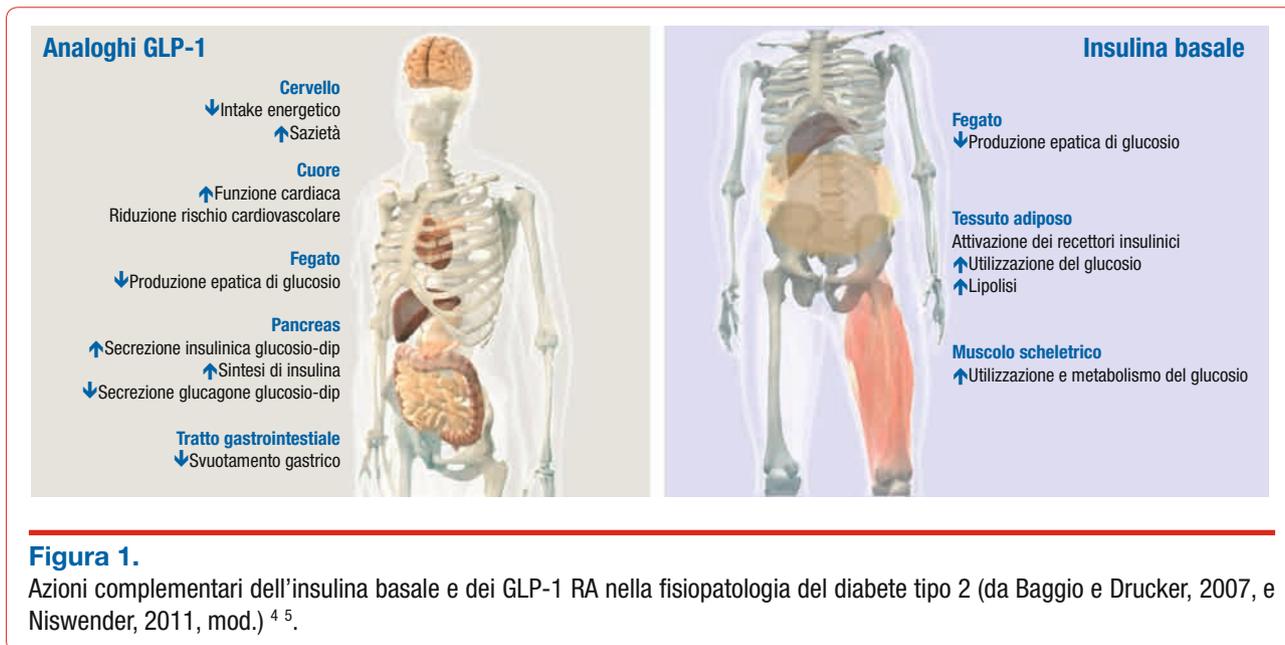
L'insulina basale agisce essenzialmente sulla glicemia a digiuno, in quanto riduce la produzione epatica di glucosio e ne aumenta l'utilizzazione periferica, soprattutto a livello del muscolo, del fegato e del tessuto adiposo, dove stimola anche la lipolisi. Gli analoghi del GLP-1 agiscono sia sulla glicemia a digiuno sia soprattutto su quella post-prandiale, in quanto stimolano la secrezione insulinica in risposta al pasto, riducono la secrezione di glucagone nella fase post-prandiale e rallentano lo svuotamento gastrico (Fig. 1) ^{4,5}. Questa sinergia di azione consente un efficace controllo sia della glicemia a digiuno sia di quella post-prandiale, con riduzione dei valori medi di emoglobina glicata e con un aumento della percentuale di pazienti che raggiungono i target.

L'analogo del GLP-1 mitiga inoltre gli eventi avversi della terapia insulinica: il suo meccanismo d'azione strettamente glucosio-dipendente permette di migliorare il compenso con basso rischio ipoglicemico, inoltre la sua azione a livello centrale aumenta il senso di sazietà e regola l'apporto energetico e questo, associato alle azioni sullo svuotamento gastrico, favorisce il calo di peso, contrastandone l'aumento favorito dalla terapia insulinica.

Numerosi studi e metanalisi hanno dimostrato non solo l'efficacia della combinazione tra insulina basale e analoghi del GLP-1, ma la sua superiorità rispetto alla terapia con insulina basale e insulina pronta ai pasti in termini di compenso glicemico, di controllo del peso corporeo e di rischio ipoglicemico ^{6,7} (Fig. 2).

IDegLira: associazione preconstituita insulina degludec e liraglutide

Recentemente è stata commercializzata in Italia una associazione fissa tra un analogo del GLP-1, liraglutide e una insulina basale, l'insulina degludec nello stesso dispositivo: IDegLira (Xultophy[®], Novo Nordisk), autorizzata dall'Agenzia Europea del farmaco (EMA) nel 2014 con l'indicazione per l'uso in pazienti con diabete tipo 2 non adeguatamente controllati dalla combinazione di altri anti-iperlipidizzanti orali da soli o in associazione con insulina basale o GLP-1 RA. In Italia è attualmente rimborsabile dal SSN, mediante la compilazione di un piano terapeutico apposito con validità annuale, in pazienti adulti con diabete tipo 2 inadeguatamente controllati dalla precedente linea di terapia con insulina basale e altri ipoglicemizzanti diversi dall'insulina.



IDegLira è stato classificato dall'EMA nella categoria farmaco terapeutica "Insuline e analoghi per iniezione, ad azione prolungata"; è quindi a tutti gli effetti un'insulina basale e come tale trova impiego nei pazienti che necessitano di un controllo della glicemia nei periodi di digiuno e inter-prandiali, ma non solo. Infatti, diversamente dagli altri analoghi dell'insulina ad azione prolungata, la presenza in IDegLira anche della componente liraglutide fa sì che si verifichi una complementarietà e una sinergia di effetto sul controllo glicemico.

La formulazione è costituita da insulina degludec alla concentrazione di 100 U/ml e liraglutide alla concentrazione di 3,6 mg/ml in penna pre-riempita. La somministrazione del farmaco avviene mediante iniezione sottocutanea una volta al giorno, indipendentemente dai pasti e dall'ora del giorno (anche se preferibilmente alla stessa ora tutti i giorni), in dosi-steps dove ogni step (dose unitaria) è costituito da 1 U di degludec e 0,036 mg di liraglutide, sino a un massimo di 50 U di degludec che corrispondono a 1,8 mg di liraglutide. La dose consigliata per l'avvio è 16 U (16 U di insulina degludec e 0,6 mg di liraglutide), con titolazione successiva della dose sulla base delle necessità individuali, in particolare basandosi sulla glicemia a digiuno ottenuta attraverso l'autocontrollo capillare domiciliare.

Il programma DUAL: efficacia e sicurezza di IDegLira

L'efficacia e la sicurezza di IDegLira sono stati valutati nel programma di studi clinici DUAL (*DUAL Action of Liraglutide and Insulin Degludec in type 2 Diabetes*) descritto nella Tabella I,

condotto in varie tipologie di pazienti: non adeguatamente controllati con ipoglicemizzanti orali (DUAL I, IV e VI), non adeguatamente controllati con analogo del GLP-1 (DUAL III) e non adeguatamente controllati con insulina basale (DUAL II, V e VII). A parte qualche breve osservazione, concentrerò l'attenzione sul terzo gruppo di trial clinici, condotti nella tipologia di pazienti per cui è prevista la rimborsabilità nel nostro Paese.

Nello studio randomizzato, controllato, in aperto, treat-to-target DUAL I, condotto in più di 1600 pazienti insulin-naive, in trattamento con metformina ± pioglitazone, IDegLira si è dimostrato significativamente più efficace rispetto alle singole componenti opportunamente titolate (HbA_{1c} -1,9% con IDegLira, -1,4% con degludec e -1,3% con liraglutide) dopo 26 settimane di trattamento, con un tasso di ipoglicemie inferiore rispetto al trattamento con sola insulina degludec e una percentuale significativamente maggiore di pazienti che hanno raggiunto il target di $HbA_{1c} < 7\%$ senza ipoglicemie (60,4% vs 40,9% con degludec, $p < 0,0001$) e simile al braccio con liraglutide (57,7%, $p = 0,2$)⁸. I benefici della terapia con IDegLira si sono mantenuti nell'estensione dello studio a 52 settimane.

La modalità di titolazione di IDegLira è stata studiata nel trial DUAL VI che ha dimostrato che non ci sono differenze nel raggiungimento dei target o nel profilo di sicurezza di IDegLira tra due schemi differenti di titolazione, settimanale o quello più tradizionale due volte alla settimana, sempre in base alla glicemia a digiuno⁹.

Interessanti sono i risultati dello studio DUAL II che ha arruolato 413 pazienti già in terapia con insulina basale e metformina ± sulfoniluree o glinidi, non a target, in cui è stata sospesa

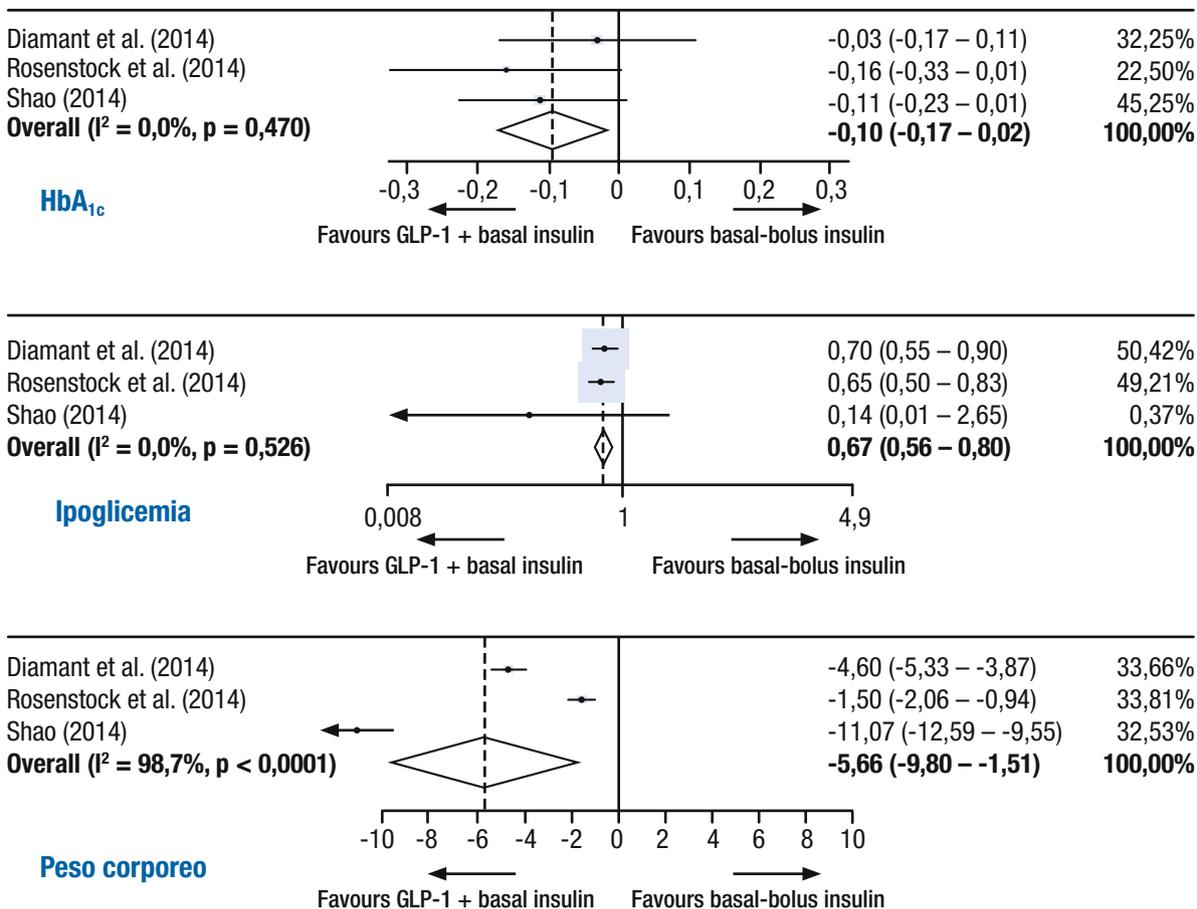


Figura 2. Meta-analisi dei trial clinici di confronto insulina basale/GLP-1 RA e terapia insulinica basal-bolus (da Eng et al., 2014, mod.)⁶.

Tabella I. Programma clinico DUAL (*Dual Action of Liraglutide and Insulin degludec in type 2 Diabetes*).

Non controllati con ipo-oral	Non controllati con GLP-1 RA	Non controllati con insulina basale
DUAL I IDegLira compared to the mono-components added on to OAD (26w + 26w)	DUAL III Switch from (daily) GLP-1 RA therapy vs unchanged GLP-1 RA therapy (26w)	DUAL II IDegLira compared to IDeg in patients previously treated with basal insulin (26w)
DUAL IV IDegLira add-on to SU vs placebo (26w)		DUAL V IDegLira vs basal insulin optimisation with Iglar (26w)
DUAL VI Once-weekly vs twice-weekly IDegLira titration (32w)		DUAL VII IDegLira vs basal bolus (26w)

Soggetti con T2D non controllati con insulina basale
(n = 506)

IDegLira + metformina
(n = 252)

IGlar U100 + IAsp (≤ 4 volte) + metformina
(n = 254)

IDegLira

Dose iniziale: 16 U
Dose massima: 50 U

IGlar U100

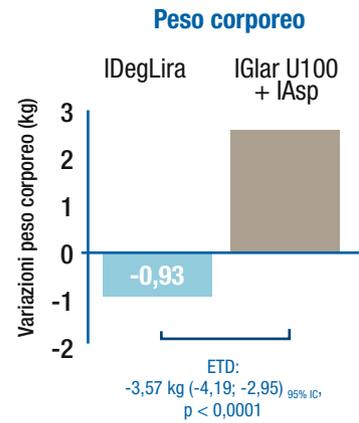
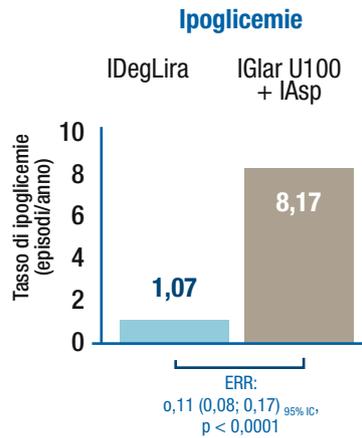
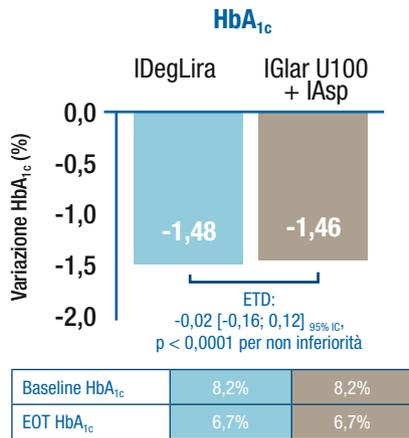
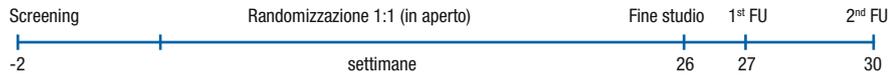
Dose iniziale: dosaggio pre-studio
Dose massima: nessuna

IAsp

Dose iniziale 4U
Dose massima: nessuna

Criteria di inclusione

- Diabete tipo 2
- Età ≥ 18 anni
- HbA_{1c} 7,0-10,0%
- IGlar U 100 20-50 U + metformina
- BMI ≤ 40 kg/m²



Raggiungimento dei target

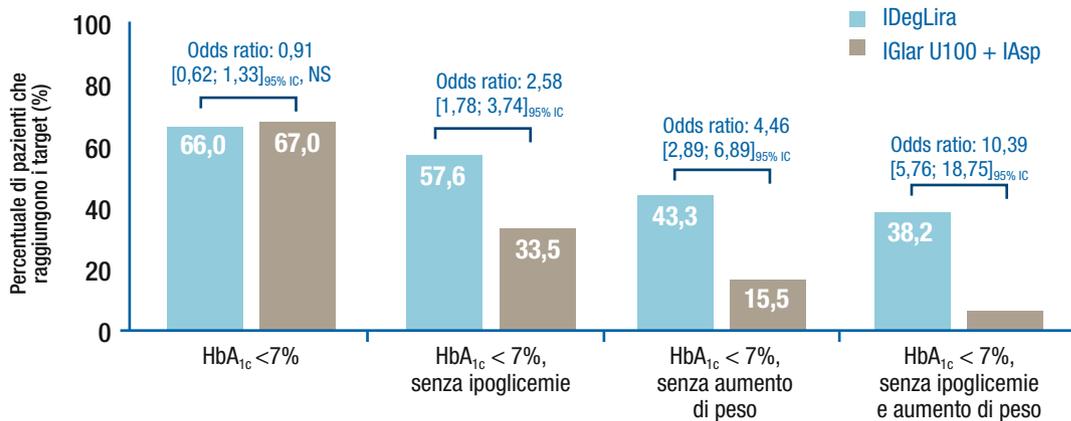


Figura 3.

DUAL VII. Disegno dello studio e risultati (da Billings et al., 2018, mod.)¹².

ogni altra terapia al di fuori della metformina e sono stati randomizzati a insulina degludec o IDegLira e seguiti per 26 settimane. Al termine dello studio, il dosaggio insulinico è risultato equivalente nei due bracci di trattamento (45 U), ma nei pazienti trattati con IDegLira si è ottenuta una riduzione dell'HbA_{1c} doppia rispetto al braccio trattato con sola insulina degludec (-1,9% vs 0,9%; $p < 0,0001$), una percentuale quasi tripla di soggetti che hanno raggiunto il target di HbA_{1c} < 7% con un'incidenza di ipoglicemia sovrapponibile (24% con IDegLira vs 25% con degludec), un calo di peso medio di 2,7 kg contro un peso invariato nel braccio trattato con degludec e un'incidenza di eventi gastrointestinali bassa in entrambi i gruppi (6,5% con IDegLira vs 3,5% con insulina degludec) ¹⁰.

IDegLira è risultata superiore anche all'insulina glargine nello studio DUAL V, condotto per 26 settimane in 557 pazienti trattati precedentemente con metformina e insulina glargine e randomizzati a glargine vs IDegLira in presenza di metformina in entrambi i bracci. Il trattamento con IDegLira ha ottenuto una maggiore riduzione di HbA_{1c} (-1,81% vs -1,13%; $p < 0,001$) e di peso corporeo (-1,4 kg vs +1,8 kg; $p < 0,001$), con un tasso inferiore di episodi ipoglicemici e un minor dosaggio insulinico (41 dosi unitarie, range 16-50 vs 66 U di insulina glargine, range 17-153) ¹¹.

Lo studio DUAL VII recentemente pubblicato è sicuramente il trial clinico più interessante, perché ha confrontato IDegLira e la terapia insulinica basal-bolus ¹² (Fig. 3). Lo studio (randomizzato, controllato, in aperto, treat-to-target della durata di 26 settimane) è stato condotto in 506 pazienti con diabete tipo 2 non adeguatamente controllati dalla terapia con metformina e insulina glargine; in un braccio alla metformina è stata aggiunta IDegLira, nell'altro insulina glargine e insulina aspart ai pasti. Nei due gruppi la riduzione dell'HbA_{1c} è stata simile (-1,49% con IDegLira vs -1,4% nel braccio basal-bolus), così come la percentuale di soggetti che ha raggiunto il target di HbA_{1c} < 7% (66% vs 67%), ma nel gruppo trattato con IDegLira ci sono state meno ipoglicemie (% di soggetti con ipoglicemie gravi o sintomatiche confermate 19,8% vs 52,6% nel braccio basal-bolus), minor impatto sul peso corporeo (-0,9 kg vs +2,6 kg), la dose totale giornaliera di insulina è risultata più bassa (40 U vs 84 U) e la percentuale di soggetti che hanno raggiunto gli endpoint compositi di HbA_{1c} a target senza ipoglicemie e senza aumento di peso è risultata significativamente superiore (Fig. 3).

Le evidenze presenti in letteratura sull'utilizzo di IDegLira nel mondo clinico reale sono ancora scarse, limitate a poche esperienze su casistiche di ridotte dimensioni che ne confermano l'efficacia accanto a effetti positivi sul peso corporeo e sugli episodi di ipoglicemia ¹³. Recentemente è stato pubblicato uno studio osservazionale retrospettivo multicentrico europeo, lo studio EXTRA (*European Xultophy Treatment Retrospective Audit*), condotto su una larga popolazione di 611 soggetti con diabete tipo 2, con l'obiettivo di valutare il posizionamento clinico e l'*effectiveness* di IDegLira nella pratica clinica quotidiana ¹⁴.

IDegLira è stato utilizzato in una popolazione molto eterogenea, sia in soggetti non adeguatamente controllati dalla terapia con ipoglicemizzanti orali, sia con GLP-1 RA, sia con insulina basale ± analogo del GLP-1, sia in soggetti in terapia insulinica basal-bolus. Dopo sei mesi di trattamento l'HbA_{1c} si è ridotta significativamente sia nella popolazione complessiva sia in tutti i sottogruppi di soggetti; si è inoltre evidenziata una riduzione del dosaggio insulinico, una riduzione del numero o del dosaggio dei farmaci assunti al baseline e una riduzione del peso corporeo, più evidente nel sottogruppo in basal-bolus all'avvio della terapia. Tra questi ultimi, il 60,5% ha sospeso completamente l'insulina rapida ai pasti. Tutti questi risultati sono stati ottenuti con un dosaggio medio di IDegLira di 30,2 dosi-steps.

Posizionamento clinico di IDegLira

L'associazione preconstituita IDegLira rappresenta una valida opzione terapeutica in una vasta gamma di pazienti. Numerose evidenze cliniche ne sottolineano i vantaggi, l'efficacia e la sicurezza, grazie alla sinergia di azione dei suoi due componenti, in diverse tipologie di pazienti, già in terapia con insulina basale, in cui vi sia la necessità clinica di intensificare la terapia, sia in soggetti in cui la terapia con analogo del GLP-1 non consente di ottimizzare i livelli di glicemia a digiuno e sia in pazienti non adeguatamente controllati da altri ipoglicemizzanti orali.

Al momento in Italia la rimborsabilità di IDegLira è limitata all'utilizzo nei pazienti in terapia con insulina basale, in associazione o meno con altri ipoglicemizzanti orali (al di fuori degli SGLT-2 inibitori, nonostante il razionale e le elevate potenzialità di questa associazione). Anche limitandosi a questa tipologia di soggetti, IDegLira rappresenta una valida scelta terapeutica da prendere in considerazione in molti casi:

- soggetti in terapia classica con insulina basale e sulfonilurea con o senza metformina, anche con lunga durata di malattia, anche a target, con l'obiettivo di togliere la sulfonilurea e sfruttare tutti gli effetti positivi di liraglutide sul peso corporeo, sui parametri extraglicemici, sul rischio e sulla mortalità cardiovascolare, soprattutto se in prevenzione secondaria, in cui è prioritario evitare il rischio di ipoglicemia, piuttosto elevato in corso di trattamento con insulina e sulfonilurea;
- soggetti in terapia con analogo del GLP-1 e insulina basale in associazione estemporanea, soprattutto in presenza di alto dosaggio insulinico, con l'obiettivo di ridurre il numero delle somministrazioni e favorire la compliance del paziente;
- soggetti in terapia con insulina basale e inibitori del DPP-IV non a target, sia per la maggiore potenza d'azione dell'analogo del GLP-1 sia per gli effetti positivi sul peso corporeo di liraglutide, anche in presenza di insufficienza renale cronica di grado moderato;
- soggetti in terapia insulinica basale non a target soprattutto se sovrappeso, in cui si rende necessario intensificare la te-

rapia, in alternativa all'utilizzo di insulina prandiale, con l'obiettivo di migliorare il compenso senza impatti negativi sul peso, con un basso rischio ipoglicemico e con uno schema terapeutico e una titolazione più semplice, di più facile accettazione da parte del paziente e con una minore necessità di autocontrollo.

Il crescente numero di risultati derivanti dagli studi controllati e dagli studi osservazionali, che riflettono maggiormente l'attività clinica nel mondo reale, potrebbe ampliare ulteriormente in un futuro prossimo la possibilità di utilizzo del farmaco, viste le sue grandi potenzialità.

Conclusioni

L'utilizzo dell'associazione insulina basale/GLP-1 RA, soprattutto nella sua formulazione fissa oggi disponibile IDegLira, rappresenta una valida opportunità terapeutica sia per la sinergia di azione dei suoi due componenti sui diversi meccanismi patogenetici alla base del diabete, sia per la maggiore semplicità e fruibilità rispetto alla tradizionale terapia multiniettiva. L'azione sia sulla glicemia a digiuno sia su quella postprandiale con meccanismi complementari, il minor impatto sul peso corporeo, gli effetti extraglicemici protettivi a livello cardiovascolare e renale e il minor rischio ipoglicemico supportato da numerose evidenze cliniche rendono l'approccio terapeutico con IDegLira efficace e sicuro, più semplice rispetto alla classica intensificazione della terapia insulinica con l'aggiunta di insulina prandiale, in grado di soddisfare tutta una serie di "needs clinici" ancora irrisolti, non richiedendo né l'aumento del numero di iniezioni, né l'intensificazione dell'automonitoraggio glicemico domiciliare, con una più semplice titolazione della dose e una attività educativa meno complessa nei confronti del paziente e sicuramente con una maggiore accettabilità da parte della persona con diabete e verosimilmente una maggiore aderenza terapeutica nel lungo periodo.

Bibliografia

- 1 Annali AMD 2012. *Analisi prospettica degli indicatori di qualità dell'assistenza nel diabete in Italia (2004-2011)*.
- 2 American Diabetes Association. *Standard of Medical Care in Diabetes – 2018*. Diabetes Care 2018;41(Suppl 1):S1-2.
- 3 Garber AJ, Abrahamson MJ, Barzilay JL, et al. *Consensus statement by the American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology on the comprehensive type 2 diabetes management algorithm – 2016*. Endocr Pract 2016;22:84-113.
- 4 Baggio LL, Drucker DJ. *Biology of incretins: GLP-1 and GIP*. Gastroenterol 2007;132:2131-57.
- 5 Niswender KD. *Basal insulin: beyond glycemia*. Postgrad Med 2011;123:27-37.

- 6 Eng C, Kramer CK, Zinman B, et al. *Glucagon-like peptide-1 receptor agonist and basal insulin combination treatment for the management of type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis*. Lancet 2014;384:2228-34.
- 7 Diamant M, Nauck MA, Shaginian R, et al. *Glucagon-like peptide-1 receptor agonist or bolus insulin with optimized basal insulin in type 2 diabetes*. Diabetes Care 2014;37:2763-73.
- 8 Gough SC, Bode B, Woo V, et al. *Efficacy and safety of a fixed ratio combination of insulin degludec and liraglutide (IDegLira) compared with its components given alone: results of a phase 3, open-label, randomized, 26 weeks, test-to-target trial in insulin-naïve patients with type 2 diabetes*. Lancet Diabetes Endocrinol 2014;2:885-93.
- 9 Harris SB, Kocsis G, Prager R, et al. *Safety and efficacy of IDegLira titrated once weekly versus twice weekly in patients with type 2 diabetes uncontrolled on oral antidiabetic drugs: DUAL VI randomized clinical trial*. Diabetes Obes Metab 2017;19:858-65.
- 10 Buse JB, Vilsboll T, Thurman J, et al. *NN9068-3912 DUAL-II Trial Investigator. Contribution of liraglutide in the fixed-ratio combination of insulin degludec and liraglutide (IDegLira)*. Diabetes Care 2014;37:2926-33.
- 11 Lingvay I, Perez Manghi F, Garcia-Hernandez P, et al.; DUAL V Investigators. *Effect of insulin glargine up-titration vs insulin degludec/liraglutide on glycosylated hemoglobin levels in patients with uncontrolled type 2 diabetes*. Jama 2016;315:898-907.
- 12 Billings LK, Doshi A, Gouet D, et al. *Efficacy and safety of IDegLira versus basal-bolus insulin therapy in patients with type 2 diabetes uncontrolled on metformin and basal insulin: DUAL VII randomized clinical trial*. Diabetes Care 2018;41:1009-16.
- 13 Sofra D. *Glycemic control in a real-life setting in patients with type 2 diabetes treated with IDegLira at a single Swiss center*. Diabetes Ther 2017;8:377-84.
- 14 Price H, Bluhner M, Prager R, et al.; for the EXTRA Study Group. *Use and effectiveness of a fixed-ratio combination of insulin degludec/liraglutide (IDegLira) in a real-world population with type 2 diabetes: results from an European, multicentre, retrospective chart review study*. Diabetes Obes Metab 2018;20:954-62.

Link web

Riassunto delle caratteristiche del prodotto. https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2014/20140918129550/anx_129550_it.pdf

American Diabetes Association. Standard of Medical Care in Diabetes – 2018. <https://diabetesed.net/wp-content/uploads/2017/12/2018-ADA-Standards-of-Care.pdf>

Efficacy and safety of IDegLira versus basal-bolus insulin therapy in patients with type 2 diabetes uncontrolled on metformin and basal insulin: DUAL VII randomized clinical trial. Diabetes Care 2018. <http://care.diabetesjournals.org/content/41/5/1009>



SEZIONE DI AUTOVALUTAZIONE

La terapia di associazione con insulina basale e analogo del GLP-1 ha come razionale:

- meccanismo d'azione complementare, efficacia prevalente sulla glicemia a digiuno, rischio ipoglicemico simile alla terapia con insulina basale
- meccanismo d'azione complementare, efficacia sulla glicemia a digiuno e post-prandiale, minor impatto sul peso rispetto alla sola terapia con insulina, maggior numero di ipoglicemie
- meccanismo d'azione complementare, efficacia sulla glicemia a digiuno e post-prandiale, minor impatto sul peso rispetto alla sola terapia con insulina, minor numero di ipoglicemie
- meccanismo d'azione complementare, efficacia prevalente sulla glicemia a digiuno, minor impatto sul peso rispetto alla sola terapia con insulina, minor numero di ipoglicemie

IDegLira nello studio DUAL VII di confronto con la terapia insulinica basal-bolus ha dimostrato:

- un minor aumento di peso, un numero inferiore di ipoglicemie, ma una minore efficacia sul raggiungimento dei target
- una riduzione del peso corporeo vs un aumento nel braccio basal-bolus, un numero inferiore di ipoglicemie, un'efficacia sovrapponibile con un minor dosaggio di insulina
- una riduzione dell'HbA_{1c} inferiore nei soggetti normopeso, un minor aumento di peso e un numero inferiore di ipoglicemie
- una maggior percentuale di soggetti che hanno raggiunto il target di HbA_{1c} > 7% senza ipoglicemie, un effetto neutro sul peso corporeo, ma un'incidenza di effetti collaterali gastrointestinali tripla rispetto al braccio in basal-bolus

In Italia la rimborsabilità dell'associazione fissa IDegLira è consentita:

- nei soggetti adulti con diabete tipo 2 inadeguatamente controllati dalla precedente terapia con insulina basale e altri ipoglicemizzanti diversi dall'insulina
- nei soggetti adulti con diabete tipo 2 non adeguatamente controllati dalla precedente terapia con ipoglicemizzanti orali o con insulina basale
- nei soggetti adulti con diabete tipo 2 non adeguatamente controllati dalla precedente terapia con analogo del GLP-1
- nei soggetti adulti con diabete di tipo 2 non controllati dalla terapia insulinica basale e con un valore di glicata compreso tra 7,5 e 9%

IDegLira è un'associazione fissa preconstituita di insulina degludec e liraglutide, da somministrarsi una volta al giorno, con le seguenti modalità:

- preferibilmente prima del pasto serale, iniziando con 10 U e titolando la dose in base alla glicemia del pre-cena
- a orario a scelta, iniziando con 16 U (che corrispondono a 0,6 mg di liraglutide) e titolando successivamente in base alla glicemia a digiuno
- a orario a scelta, iniziando con 16 U (che corrispondono a 0,6 mg di liraglutide) e titolando successivamente ogni due giorni, basandosi sulle glicemie postprandiali
- preferibilmente bedtime, variando la dose iniziale a seconda che il paziente avesse già fatto analogo del GLP-1 e titolando successivamente, sino a raggiungere le 50 U



Assistenza ai diabetici anziani istituzionalizzati

Nello scrivere questo articolo il ricordo va all'Amico Massimo Boemi

Maria Antonietta Pellegrini

CDN Fondazione AMD

Parole Chiave

Eterogeneità di Popolazione
Eterogeneità di Assistenza
Personalizzazione delle Cure

Summary

Health services for diabetic patients living in nursing homes commonly feature shortcomings attributable to both the on-site medical facilities and the process of institutionalization itself. The global prevalence of diabetes mellitus among nursing home residents is estimated, to range from 7-27%. Treatment required for elderly diabetics living in long-term nursing facilities is complicated by significant heterogeneity in the patients' clinical needs and functional status (medical comorbidity, secondary complications, etc), common shortcomings include the absence of individualized treatment plans, inadequate dietary management, and poor follow-up with medical specialists.

Case di riposo: il complesso scenario italiano

L'assistenza sanitaria e socioassistenziale agli anziani non autosufficienti rappresenta una delle grandi sfide che la società italiana si trova ad affrontare. Il ricovero in istituto è di solito una scelta fatta per necessità dalla famiglia: condizioni fisiche e/o mentali precarie della persona, lontananza delle reciproche residenze, rapporti conflittuali che non consentono coabitazioni, tentativi falliti di mantenere insieme la coppia genitoriale quando uno dei due diventa non autosufficiente, queste e altre motivazioni mettono in moto il percorso, prima solo mentale e poi concreto, verso la ricerca di un posto letto. Si tratta spesso di una scelta in qualche modo "obbligata", dopo tentativi di trovare soluzioni diverse¹.

Al momento i dati italiani disponibili per i presidi residenziali socioassistenziali e socio-sanitari attivi sono fermi al 2013. Va ricordato che l'offerta italiana è molto eterogenea sia per tipologia di strutture, che per loro denominazione e questo crea inevitabili difficoltà a una precisa raccolta dei dati. L'eterogeneità riguarda anche la natura, pubblica o privata, delle strutture residenziali per anziani. Attraverso l'analisi della ragione giuridica si evince come solo il 14% di queste siano direttamente gestite dai Comuni, anche attraverso associazioni e consorzi loro afferenti, dalle Aziende sanitarie o, ancora, da Aziende pubbliche di servizi alla persona (ASP). Circa il 70% delle strutture sono gestite da soggetti privati, ma all'interno di questo settore coesistono una pluralità di ragioni giuridiche diverse.

Dai dati Istat 2013 emergono 12.261 strutture per complessivi 384.450 posti letto (6 ogni 1.000 persone residenti). L'offerta è costituita prevalentemente da "unità di servizio" che integrano l'assistenza di tipo sociale e quella di natura sanitaria con oltre due terzi dei posti letto complessivi (74%); l'utenza cui si rivolgono è costituita per lo più da anziani non autosufficienti. Esistono forti squilibri territoriali: l'offerta raggiunge i più alti livelli nelle regioni del Nord, dove si concentra il 66% dei posti letto complessivi (9 ogni 1.000 residenti) e tocca i valori minimi nel Sud con il 10% dei posti

Indirizzo per la corrispondenza

MARIA ANTONIETTA PELLEGRINI
antonpe55@gmail.com

letto (soltanto 3 posti letto ogni 1.000 residenti). Le regioni del Nord dispongono anche della quota più alta di posti letto a carattere sociosanitario, con 7 posti letto ogni 1.000 residenti, contro un valore di 2 posti letto nelle regioni del Sud. Nei presidi socioassistenziali e socio-sanitari sono assistite 367.485 persone: quasi 280 mila (76%) hanno almeno 65 anni, oltre 71 mila (19%) un'età compresa tra i 18 e i 64 anni, oltre 17 mila (5%) sono giovani con meno di 18 anni ².

Ospiti diabetici: epidemiologia

La prevalenza del diabete mellito tra gli ospiti delle case di riposo è stimata, a livello internazionale, in percentuali variabili dal 7 al 27%. Scarsissimi sono i dati italiani; un'indagine condotta nel Tri-veneto tra il 2000 e il 2001 su 393 case di riposo (sulle 496 interpellate) aveva rilevato una prevalenza di ospiti diabetici di circa il 14%. Uno studio successivo, condotto in Friuli-Venezia Giulia, ha evidenziato che gli ospiti affetti da diabete mellito nelle strutture regionali censite erano il 18,98% del totale, con una prevalenza della malattia diabetica maggiore tra gli uomini (21,9%) rispetto alle donne (17,9%). A questi pazienti bisogna aggiungere almeno un 10% di pazienti affetti da diabete non diagnosticato ³⁻⁵.

Ospiti diabetici: qualità delle cure

La cura dei soggetti diabetici anziani istituzionalizzati è sicuramente resa difficile dall'eterogeneità clinica e funzionale di questa popolazione (pazienti spesso fragili, non autosufficienti, con almeno 2-3 comorbidità associate, complicanze micro- e macrovascolari) e dalle carenze qualitative dell'assistenza diabetologica, che possono essere così riassunte ⁴⁻⁶:

- assistenza demandata principalmente al personale infermieristico non adeguatamente formato;
- scarsissima offerta di assistenza medica;
- assenza di piani di cura personalizzati;
- inadeguata valutazione nutrizionale e scarsa attenzione alla composizione dei pasti;
- mancanza di follow-up medico-specialistico;
- mancanza di protocolli condivisi per la gestione delle ipo- e delle iperglicemie (questo comporta il frequente ricorso a invii in pronto soccorso e a ricoveri inappropriati che minano ulteriormente la fragilità spesso presente in questi pazienti);
- inappropriato utilizzo dei farmaci (sia nella scelta che nella somministrazione);
- un'assoluta variabilità nei tempi di somministrazione dell'insulina (l'insulina umana regolare, ancora largamente presente nelle case di riposo, somministrata subito prima, durante o dopo il pasto in quasi il 50% dei casi);
- assenza di strutturazione sulla frequenza e sui tempi di rilevazione della glicemia capillare (mancanza di una procedura condivisa che preveda il controllo delle glicemie capillari in

1/3 dei casi; ove esista una procedura condivisa, un'estrema variabilità nei tempi e sulla frequenza del controllo, con conseguente cattivo utilizzo delle risorse);

- mancanza di adeguata offerta riabilitativa/motoria.

Indicazioni sulla corretta gestione delle cure negli ospiti diabetici istituzionalizzati

Secondo quanto descritto negli Standard Italiani AMD/SID, in linea con quanto descritto nel position statement dell'*American Diabetes Association* (a cui fanno riferimento anche i recenti *Standard of medical care in diabetes* 2018) ⁷⁻⁸ ogni residenza sanitaria assistenziale che ospiti pazienti diabetici dovrebbe disporre di un piano o un protocollo concordato di assistenza diabetologica, sottoposto a regolari revisioni volto a:

- garantire il massimo livello di qualità di vita e di benessere, evitando di sottoporre i pazienti a interventi medici e terapeutici non appropriati e/o superflui;
- prevedere un piano di cura "individualizzato" per ogni ospite con il diabete e una sua revisione periodica;
- fornire supporto per consentire ai pazienti di gestire la propria condizione diabetica, ove ciò sia possibile e utile;
- assicurare un piano nutrizionale e dietetico bilanciato al fine di prevenire uno stato malnutritivo (in eccesso e in difetto);
- prevedere un adeguato piano formativo per il personale medico/infermieristico e di assistenza con verifiche preferibilmente annuali;
- prevedere la presenza di semplici protocolli per la gestione delle ipo- e delle iperglicemie.
- ottimizzare la cura dei piedi e la cura della vista, per favorire il miglior grado possibile di mobilità, ridurre il rischio di cadute ed evitare ricoveri ospedalieri non necessari;
- raggiungere un controllo metabolico soddisfacente, evitando sia l'iperglicemia sia l'ipoglicemia, consentendo il massimo livello di funzione fisica e cognitiva;
- prevedere uno screening efficace delle complicanze del diabete a intervalli regolari, con particolare attenzione alla neuropatia e alla vasculopatia periferica, che predispongono all'ulcerazione e all'infezione dei piedi, nonché alle complicanze oculari.

Quale l'approccio corretto alle cure

Il cardine dell'intervento nel paziente diabetico anziano deve essere sempre la personalizzazione della strategia terapeutica; personalizzazione che passa attraverso tre fasi ⁹⁻¹⁰:

1. valutazione multidimensionale e della fragilità;
 2. definizione degli obiettivi del trattamento;
 3. allestimento del piano diagnostico-terapeutico-assistenziale.
- Gli obiettivi "generali" della terapia del diabete nel paziente anziano dovrebbero comprendere:

1. il controllo dell'iperglicemia, cercando di mantenere il paziente più a lungo asintomatico;
2. il mantenimento di un buono stato di salute;
3. la migliore qualità di vita possibile.

Nelle strutture residenziali è opportuno prevedere percorsi di attività fisica/riabilitativa, poiché una regolare attività fisica anche negli anziani fragili riduce notevolmente i problemi di mobilità e ai noti benefici del movimento sul metabolismo glucidico vanno aggiunti altri benefici clinicamente importanti come il miglioramento della forza muscolare, dell'equilibrio e dell'elasticità articolare, riduzione del rischio di disabilità e della perdita di autonomia funzionale, riduzione del rischio di cadute, miglioramento della densità minerale ossea, riduzione del rischio cardiovascolare; miglioramento degli outcome in pazienti affetti da comorbidità quali scompenso cardiaco, malattia cerebrovascolare o dolore cronico e miglioramento della sarcopenia.

Va sottolineato come tra i pazienti fragili quelli affetti da diabete abbiano inoltre un maggior rischio di sviluppare piaghe da decubito (+28%) e un significativo rischio (+50%) di disidratazione.

Gli obiettivi metabolici vanno personalizzati: negli anziani fragili nei quali il rischio di ipoglicemia è alto e nei quali i rischi di un controllo glicemico intensivo superino i benefici attesi è appropriato un obiettivo poco restrittivo, con valori di HbA1c compresi tra 7,5 e 8,5%.

Nella scelta della strategia terapeutica antiperglicemica andranno privilegiati i farmaci che non provocano oppure minimizzano il rischio di ipoglicemia. Metformina e/o DPP4 inibitori sono i farmaci da considerare di prima linea (salvo controindicazioni) nel trattamento del paziente diabetico anziano. La glibenclamide è controindicata nel paziente diabetico anziano. Se la scelta terapeutica cade su una sulfanilurea, la molecola da preferire è la gliclazide. Nell'eventualità sia necessaria la terapia insulinica, il trattamento con un'insulina basale è la prima scelta raccomandata in considerazione della sua efficacia, della sua semplicità di gestione, della monosomministrazione giornaliera e del minor rischio di indurre ipoglicemie. Preferibilmente utilizzare insuline che possano uniformarsi il più possibile al profilo fisiologico dell'insulina-secrezione, con assente o basso rischio di indurre manifestazioni ipoglicemiche e insuline prandiali ad azione ultrarapida in associazione a basal-bolus.

Altro problema, spesso misconosciuto, tipico nel paziente affetto da più patologie è la polifarmacoterapia utilizzata per contrastare le multimorbidità. Per "polifarmacoterapia" s'intende l'assunzione concomitante da parte del paziente di farmaci in numero maggiore o uguale a 5 o l'assunzione da parte del paziente di almeno un farmaco inappropriato alle sue reali necessità.

Come sottolineato nelle recenti linee-guida NICE, "gestire al meglio la polifarmacoterapia è tra le grandi sfide cliniche non solo attuali ma anche future". Tra le raccomandazioni del documento NICE, si ricorda di: interrompere qualsiasi trattamento ritenuto di beneficio limitato; identificare i farmaci a più alto rischio di effetti collaterali indesiderati; offrire, se è il caso, terapie

alternative non farmacologiche. Nella prescrizione dei farmaci a un paziente anziano è importante considerare l'aspettativa di vita, i deficit cognitivi e funzionali e il supporto sociale.

Conclusioni

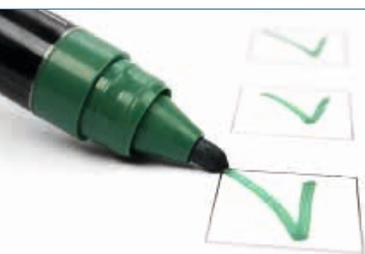
L'assistenza agli anziani non autosufficienti è una delle emergenze sociali non adeguatamente affrontate nel nostro Paese, peraltro a fronte di una spiccata longevità della popolazione e di una crescente incidenza delle persone anziane che vivono sole. Le risposte assistenziali sono spesso inadeguate, sia per le risorse complessive disponibili, sia per le modalità di organizzazione e utilizzo delle stesse.

Negli ultimi anni, in particolare nel nord Italia, si sta assistendo a un aumento dell'istituzionalizzazione, in controtendenza con la programmazione sociosanitaria prevalente in Europa.

Garantire una buona qualità di assistenza agli ospiti diabetici dovrà prevedere un chiaro mandato istituzionale che preveda una formazione obbligatoria *ad hoc* destinata ai medici, agli infermieri e alle varie figure di assistenza che operano nelle strutture. Va detto che, anche dove si è riusciti a realizzare specifici percorsi formativi^{4,5}, resta l'enorme criticità del veloce turnover degli operatori, spesso afferenti a cooperative, che rende difficile la continuità del miglioramento del percorso assistenziale e delle cure.

Bibliografia

- 1 www.fondazionepromozionesociale.it/PA_Indice/165/quando%20un%20vecchio%20entra%20in%20ospedale.pdf.
- 2 www.istat.it/it/archivio/176622.
- 3 Sinclair A, Gadsby R, Penfold S, et al. *Prevalence of diabetes in care home residents*. *Diabetes Care* 2001;24:1066-8.
- 4 Pellegrini MA, Miniussi PM, Maraglino G, et al. *Un progetto per il miglioramento dell'assistenza diabetologica nelle strutture residenziali per anziani del triveneto (Premio AMD)*. In: Atti XIII Congresso Nazionale AMD, Torino 9-12 maggio 2001. Pisa: Pacini Editore 2001, pp. 325-9.
- 5 Pellegrini MA, Felace G, Canciani L. *Progetto Senio: l'assistenza al paziente diabetico anziano istituzionalizzato* 2011. www.aemmedi.it/files/II_giornale_AMD/2011/AMD_4-2011_interni.pdf.
- 6 Newton CA, Adeel S, Sadeghi-Yarandi S, et al. *Prevalence, quality of care, and complications in long term care residents with diabetes: a multicenter observational study*. *J Am Med Dir Assoc* 2013;14:842-6.
- 7 Munshi MN, Florez H, Huang ES, et al. *Management of diabetes in long-term care and skilled nursing facilities: a position statement of the American Diabetes Association*. *Diabetes Care* 2016;39:308-18.
- 8 Felace G, Boemi M, Candido R, et al. *L'approccio clinico assistenziale al paziente anziano con diabete mellito tipo 2* 2017. http://aemmedi.it/wp-content/uploads/2016/09/App_clin_ass_anziano_DM2_maggio17.pdf.
- 9 Pellegrini MA, Boemi M, Bollati PM, et al. *Il diabete nell'anziano fragile: istruzioni per l'uso* 2014. www.aemmedi.it/files/Lineeguida_Raccomandazioni/2014/II%20Diabete%20nell%27Anziano%20Fragile_def.pdf.



SEZIONE DI AUTO VALUTAZIONE

Negli anziani fragili è appropriato un obiettivo di HbA_{1c}:

- valori di HbA_{1c} compresi tra 7,5 e 8,5%
- valori di HbA_{1c} inferiori almeno all'8%
- valori di HbA_{1c} < 7%
- valori di HbA_{1c} > 8,5%

I farmaci che inibiscono la DPP4 si sono dimostrati più efficaci nel migliorare il compenso metabolico:

- nei pazienti < 50 anni
- nei pazienti > 70 anni
- nei pazienti con durata di malattia > 15 anni
- nelle donne

Usando in terapia una sulfonilurea, il rischio di incorrere in eventi ipoglicemici è:

- massimo con glimepiride e minimo con glibenclamide
- massimo con glibenclamide e minimo con glimepiride
- massimo con glibenclamide e minimo con gliclazide
- massimo con gliclazide e minimo con glimepiride

Nell'eventualità sia necessaria in un anziano fragile la terapia insulinica, quale di queste affermazioni è vera?

- Il trattamento con un'insulina basale è la prima scelta
- Preferibile iniziare con analogo rapido ai pasti
- La prima scelta è la miscela 5050 di insulina
- La prima scelta è il trattamento basal-bolus



PACINI
EDITORE
MEDICINA

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

Vitamina D, dalle Linee Guida agli Aspetti Pratici: uso, abuso e indicazioni

Domenico Italiano
Fatima Franchina
Umberto Alecci

SIMG Messina

Parole Chiave

Vitamina D
Integrazione
Ipovitaminosi

Riassunto

Negli ultimi tempi è cresciuto notevolmente l'interesse della comunità scientifica e dell'opinione pubblica nei riguardi del deficit di vitamina D e dell'opportunità di una terapia integrativa. Lo scopo di questo articolo è fornire le informazioni necessarie per un'adeguata gestione di questo trattamento, evidenziando nel contempo pratiche scorrette ed errori in ambito prescrittivo.

Introduzione

Da diversi anni si è osservato un aumento esponenziale delle prescrizioni di vitamina D, al punto da indurre l'AIFA a pubblicare, nel 2014, un rapporto su questa crescita incontrollata (*link-web 1*). Tra i fattori che hanno contribuito in maniera significativa a questo fenomeno vi è certamente la maggiore attenzione della classe medica per le patologie scheletriche correlate alla carenza di vitamina D, che ha condizionato una ricerca più attenta e sistematica del deficit vitaminico. A ciò si aggiunge un reale aumento della prevalenza e incidenza di ipovitaminosi D nella popolazione generale italiana. Non si può però escludere che una parte di questo aumento sia effettivamente legato a fenomeni di inappropriata prescrizione. Si stima che a oggi il mercato globale della vitamina D nel mondo valga circa un miliardo di dollari. Questo articolo è rivolto a tutti i medici di medicina generale, al fine di fornire nozioni pratiche e immediate su come impostare e gestire correttamente una terapia integrativa con composti a base di vitamina D.

Funzioni della vitamina D nell'organismo

La vitamina D viene prodotta nella cute a partire dal 7-deidrocolesterolo per azione dei raggi UVB. La conversione in forma biologicamente attiva necessita di due reazioni di idrossilazione, la prima a livello epatico e la seconda a livello renale, che portano alla formazione di 1,25-diidrossicolecalciferolo o calcitriolo. Di queste la seconda costituisce la vera tappa limitante della produzione di vitamina D^{1,2}. La quota ingerita per via alimentare viene rapidamente assorbita a livello intestinale e quindi distribuita attraverso la circolazione linfatica quasi totalmente al tessuto adiposo, da cui viene liberata in piccole quantità rispetto alla quota immagazzinata. Pertanto una maggiore massa adiposa "diluisce" la vitamina D, il che spiega perché il rischio della sua carenza sia più elevato nei soggetti obesi. La vitamina D è coinvolta in moltissimi processi fisiologici e i suoi recettori sono distribuiti in tutto l'organismo. La principale funzione della vitamina D è quella di facilitare l'assorbimento intestinale del cal-

Indirizzo per la corrispondenza

DOMENICO ITALIANO
domenicoitaliano@hotmail.com

Tabella I. Interpretazione dei livelli di 25(OH)D.

Definizione	nmol/L	ng/ml
Carenza	< 50	< 20
Insufficienza	50-75	20-30
Eccesso	> 250	> 100
Tossicità	> 375	> 150

cio e fosfato. Inoltre essa aumenta indirettamente l'attività degli osteoclasti, incrementando la liberazione di calcio dalle ossa e il rimodellamento osseo. Una grave carenza di vitamina D determina il rachitismo nei bambini o l'osteomalacia negli adulti, a causa di un ritardo nella mineralizzazione. Oltre che per il metabolismo osseo, la vitamina D è necessaria per una normale contrattilità muscolare. Infatti, in condizioni di ipovitaminosi D sono stati descritti quadri di miopatia prossimale (difficoltà ad alzarsi dalla sedia, impotenza funzionale nel portare le braccia sopra la testa ecc.), di sarcopenia e di riduzione della forza muscolare^{1,2}.

Fabbisogno e stati carenziali

Una carenza di vitamina D può verificarsi quando l'assunzione dietetica è scarsa, l'esposizione alla luce solare è ridotta, i reni non sono in grado di convertire la 25-idrossivitamina D nella sua forma attiva o l'assorbimento della vitamina D da parte del tratto digestivo è insufficiente^{3,4}. Tuttavia alle nostre latitudini circa l'80% del fabbisogno di vitamina D è garantito dall'irradiazione solare e solo il 20% viene assicurato dall'alimentazione. Il grado d'irradiazione solare è influenzato dalla stagione, dal grado di copertura nuvolosa, dal contenuto di melanina della pelle e dall'uso di creme solari. La copertura nuvolosa o l'inquinamento riducono gli UVB di oltre il 50%. Inoltre i raggi UVB non penetrano il vetro, per cui l'esposizione al sole attraverso una finestra non determina la produzione di vitamina D. È stato calcolato che circa 15-30 minuti di esposizione al sole tra le ore 10 e le ore 15 almeno due volte alla settimana a livello del viso, delle braccia, delle gambe o della schiena senza protezione solare di solito portano a una sufficiente sintesi di vitamina D. Gli individui con esposizione al sole limitata devono aggiungere fonti di vitamina D alla loro dieta o assumere una supplementazione farmacologica per raggiungere i livelli sierici adeguati. Diete carenti di vitamina D sono associate ad allergia al latte, intolleranza al lattosio e vegetarianismo^{3,4}.

Deficit di vitamina D in Italia, mito o realtà?

Gli studi epidemiologici mostrano come la carenza di vitamina D sia effettivamente molto frequente in Italia, specie negli anziani e nei mesi invernali. Si stima che l'86% delle donne ita-

liane sopra i 70 anni presenti valori di vitamina D inferiori alla norma alla fine dell'inverno⁵. Questo rilievo assume aspetti particolarmente allarmanti nei soggetti istituzionalizzati o con altre patologie concomitanti. L'inattesa maggiore prevalenza di ipovitaminosi D nei paesi del bacino del Mediterraneo rispetto al nord Europa, notevolmente meno soleggiato, è detto "paradosso scandinavo". Ciò è dovuto al fatto che nei paesi del nord Europa si è da tempo introdotta la prassi di integrare gli alimenti con vitamina D, pratica da noi poco attuata. L'aumento della prevalenza e incidenza di ipovitaminosi D in Italia è in parte dovuto all'invecchiamento della popolazione; infatti il sistema enzimatico deputato alla sintesi di vitamina D diventa meno efficiente con l'invecchiamento^{1,2}. Anche l'obesità e alcune terapie farmacologiche sono in grado di influenzare negativamente il metabolismo della vitamina D. Tra queste ultime, la terapia con glucocorticoidi è quella in grado di inficiare maggiormente l'azione della vitamina D^{1,2}. Tuttavia, l'ipovitaminosi D è frequente anche in età relativamente giovane, a causa soprattutto di ridotto irraggiamento UVB per scarsa esposizione solare, uso di filtri solari e inquinamento ambientale. Anche la dieta non consente di sopperire al deficit di produzione endogena di vitamina D, in quanto tale elemento è presente in maniera significativa solo in pochi alimenti a prevalente elevato contenuto di grassi (olio di fegato di merluzzo e pesci grassi in particolare). Un aspetto epidemiologico rilevante nel nostro Paese è la frequente associazione tra ipovitaminosi D e osteoporosi, soprattutto nelle donne in post-menopausa e negli uomini in età senile, che rappresenta un importante fattore di fragilità scheletrica⁵.

Diagnosi di ipovitaminosi e il problema del cut-off

La diagnosi di ipovitaminosi D si basa sul dosaggio del metabolita intermedio 25-OHvitamina D, che è la forma maggiormente circolante e più facilmente dosabile. Tuttavia non vige totale consenso sui valori di cut-off, per definire una condizione di ipovitaminosi D.

La maggior parte delle società scientifiche di settore, quali l'*Endocrine Society*, l'*International Osteoporosis Foundation* (IOF) e la Società Italiana dell'Osteoporosi, del Metabolismo Minerale e delle Malattie dello Scheletro (SIOMMMS) indicano come insufficienza valori di 25-OHvitamina D compresi tra 20 e 30 ng/ml e come carenza valori < 20 ng/ml⁶⁻⁸. Avere due diversi cut-off ha suscitato dubbi sul reale significato clinico dell'ipovitaminosi D. Comunque è certo che valori di 25OHvitamina D < 20 ng/ml, rappresentano un rischio per la salute scheletrica, che comportano ridotta mineralizzazione ossea con aumentato rischio di fratture. La coesistenza poi di osteoporosi e ipovitaminosi D va a realizzare una grave condizione di comorbilità. Ecco perché è importante associare in questi pazienti alla terapia con bifosfonati o altri farmaci antisteoporosi, anche un'adeguata supple-

Tabella II. Prodotti a base di vitamina D in commercio in Italia.

Principio attivo	Emivita	Rischio ipercalcemia	Modalità di somministrazione
Colecalciferolo (vit. D3)	2-3 mesi	+	Giornaliera, settimanale, mensile, trimestrale o più
Ergocalciferolo (vit. D2)	2-3 mesi	+	Bisettimanale, settimanale
Calcifediolo (25OH-D)	15 giorni	++	Giornaliera, settimanale
Calcitriolo	2-4 ore	+++	Giornaliera
Alfacalcidolo	14 ore	+++	Giornaliera
Diidrotachisterolo	12-24 ore	+++	Giornaliera

Tabella III. Dose terapeutica e di mantenimento in funzione dello stato carenziale.

Valori di 25(OH)D	Dose terapeutica cumulativa di vitamina D	Dose giornaliera di mantenimento
< 10 ng/mL o 25 nmol/L	600.000	2000
10-20 ng/mL o 25-50 nmol/L	400.000	1000
20-30 ng/mL o 50-75 nmol/L	100.000	800

mentazione di vitamina D, meglio se associata a integrazione di calcio. È stato infatti accertato che la persistenza di una ipovitaminosi D possa vanificare l'effetto antifratturativo dei farmaci per l'osteoporosi⁹.

Quando eseguire il dosaggio plasmatico nel sospetto di un'ipovitaminosi?

La terapia dell'ipovitaminosi D e la sua efficacia dipendono da molte variabili, tra cui i livelli di 25OHvitamina D all'inizio della terapia e durante il trattamento. Tuttavia non è pensabile dosare i valori di 25(OH)D in tutti i pazienti, né ripetere svariate volte il dosaggio nello stesso paziente. Ecco quindi che si propone la problematica dell'appropriatezza prescrittiva del dosaggio della vitamina D. La conoscenza del dato di 25(OH)D circolante può consentire di adeguarne il dosaggio, oltre che all'inizio del trattamento anche dopo raggiungimento dei valori target. Tuttavia nei pazienti in cui si sospetta con ragionevole certezza la sua carenza, come nei soggetti anziani "istituzionalizzati", è giustificato iniziare empiricamente un trattamento con vitamina D, senza eseguire il dosaggio plasmatico della vitamina D^{7,8}. In sintesi, in base a criteri epidemiologici può essere corretto comportarsi come segue:

- non eseguire dosaggio come esame di routine o come screening in soggetti che non presentino condizioni di rischio;
- soggetti di età < 60 anni, con normale esposizione solare (almeno 20 min/die nel periodo estivo), non necessitano di dosaggi, né di supplementazioni di vitamina D;

- in soggetti tra 60 e 70 anni è possibile una carenza di vitamina D, e può essere indicato un dosaggio plasmatico per accertarla;
- in soggetti > 70 anni con ridotta esposizione solare, la carenza di vitamina D ha una prevalenza prossima al 100%; in questi casi può essere indicato iniziare una supplementazione con vitamina D, anche senza eseguire dosaggio.
- un altro aspetto da considerare è eterogeneità dei metodi di laboratorio utilizzati nella pratica clinica. Pertanto, per far sì che i controlli biochimici siano affidabili e raffrontabili da un punto di vista clinico-terapeutico, è utile che i dosaggi di un dato paziente siano eseguiti con lo stesso metodo laboratoristico, o se possibile, nello stesso laboratorio.

Terapia integrativa: posologia e dosi consigliate

Le linee guida della SIOMMMS su prevenzione e trattamento dell'ipovitaminosi D hanno stabilito fabbisogno giornaliero e dosi raccomandate⁸. Il fabbisogno di vitamina D varia da 1500 UI/die (adulti sani) a 2.300 UI/die (anziani). Esso può aumentare con l'età, la massa corporea, la massa grassa e l'apporto di calcio. L'alimentazione in Italia fornisce circa 300 UI/die, quindi in caso di scarsa esposizione solare devono essere forniti supplementi per 1.200-2000 UI/die. In caso di ipovitaminosi, le linee guida suggeriscono il trattamento con 50.000 UI a settimana per 2-3 mesi. Tuttavia, può essere necessario un aumento della dose (soggetti obesi, trattamento con terapie che interferiscono

con il metabolismo della vitamina D, malassorbimento intestinale ecc.). In caso di grave carenza si può arrivare a 1.000.000 UI nell'arco di poche settimane. Il metabolita da utilizzare è in massima parte il colecalciferolo; in casi particolari, come l'insufficienza renale medio-grave, possono essere utilizzati il calcifediolo o i metaboliti attivi 1-alfacalcidolo (1OH-vitamina D) e il calcitriolo [1,25(OH)₂vitamina D]. La posologia va comunque adattata al grado di ipovitaminosi (carenza/insufficienza) e ai fattori di rischio per frattura, nel rispetto dei limiti imposti dalla scheda tecnica del prodotto utilizzato⁸. La vitamina D va normalmente somministrata per via orale in corrispondenza dei pasti, limitando la via intramuscolare ai soli pazienti con difficoltà alla deglutizione. In alternativa alla somministrazione giornaliera, per favorire la compliance è anche possibile ricorrere a boli settimanali o mensili, a parità di dose cumulativa. Dosi giornaliere di colecalciferolo < 800 unità internazionali sono generalmente inefficaci nella prevenzione delle fratture. D'altro canto, dosi elevate di vitamina D in unica somministrazione, ad esempio boli > 100.000 unità di colecalciferolo, possono avere effetti potenzialmente negativi sulla salute dello scheletro, portando a un'inibizione paradossa della mineralizzazione e aumentato rischio di fratture^{8,9}. Anche la risposta individuale al trattamento può variare da soggetto a soggetto. Pertanto può essere indicato somministrare una supplementazione a dosi terapeutiche per qualche settimana, seguita da una dose di mantenimento a dosaggio ridotto, per evitare di ritornare in condizioni di carenza. Dopo aver raggiunto i livelli normali di 25(OH)D, il dosaggio di mantenimento varia tra 800 e 2000 UI/die, in funzione dell'età e dell'esposizione solare⁸. Una variabile importante è la contemporanea assunzione di calcio. Poiché la vitamina D agisce aumentando l'assorbimento intestinale di calcio, un adeguato introito di calcio giornaliero è fondamentale ai fini dell'efficacia terapeutica. Pertanto, associare Ca e vitamina D ha un chiaro razionale ormai accertato⁹. L'associazione calcio e vitamina D ha dimostrato un effetto medio di riduzione del rischio di frattura di femore del 18-21%, nettamente superiore a quello ottenuto con la sola vitamina D⁹.

Monitoraggio della terapia

In pazienti che assumono a lungo termine dosi giornaliere di almeno 1000 UI, dovrebbero essere eseguiti dosaggi periodici, ad esempio due volte l'anno. Per il monitoraggio della terapia, in caso di utilizzo di metaboliti non attivi, è indicato il dosaggio periodico dei livelli di 25(OH)D e di calcio serico e urinario. Invece, in caso di utilizzo di metaboliti già attivi (calcitriolo e 1-alfacalcidolo), non è indicato eseguire dosaggio di 25(OH)D, che non è modificato da questi composti. Al contrario, poiché l'uso di metaboliti attivi comporta un effettivo rischio d'ipercalcemia, è indicato effettuare un dosaggio del calcio serico e urinario, all'inizio del trattamento, dopo 7 e 30 gg dal trattamento, e successivamente ogni 3-6 mesi^{7,8}.

Indicazioni e problematiche prescrittive

Fermo restando la diffusa e reale carenza di vitamina D nella popolazione anziana italiana, vi sono certamente ampie sacche di inappropriata prescrizione, legate a prescrizioni non necessarie, perché fuori dalle indicazioni approvate. Molte problematiche prescrittive riguardo l'uso della vitamina D sono infatti dovute alle sue indicazioni d'uso, che sono in effetti limitate e ben definite. In atto, la vitamina D è indicata solo per il trattamento di ipovitaminosi D effettivamente documentata e come coadiuvante nella terapia di osteoporosi/osteomalacia. Tutte le prescrizioni al di fuori di queste indicazioni sono off-label e pertanto non prescrivibili a carico del SSN. Tuttavia, la vitamina D ha diversi effetti extrascheletrici di accertata utilità, ed è stata proposta per il trattamento di svariate condizioni anche diversissime tra loro. Numerosi studi hanno mostrato che la vitamina D ha effetto protettivo sull'endotelio vasale, e che bassi livelli correlano con ipertensione arteriosa e aumentato rischio cardio e cerebrovascolare¹⁰. In ambito metabolico, adeguati livelli di vitamina D riducono il rischio di sviluppare insulino-resistenza e diabete mellito tipo 2¹⁰. Allo stesso modo sarebbe utile per prevenire complicanze gravidiche e ridurre il rischio di eclampsia e diabete gestazionale. In ambito neurologico, la vitamina D avrebbe effetto neuroprotettivo e antinfiammatorio sul sistema nervoso centrale, risultando utile nella prevenzione del declino cognitivo, nelle demenze e nella depressione¹⁰. Studi specifici hanno ipotizzato che possa essere utile nella prevenzione di alcuni tumori solidi, in particolare colon-retto, prostata, mammella e ovario. Altre evidenze suggeriscono che la vitamina D agisca come modulatore dell'immunità, e pertanto possa essere di beneficio in caso di allergie e malattie autoimmuni¹⁰. Evidenze ancora più solide si hanno poi sul dolore muscolo-scheletrico cronico e sulla fibromialgia, per gli specifici effetti della vitamina D sul tessuto muscolare.

Tuttavia, nonostante numerosi studi scientifici abbiano provato i benefici della vitamina D nelle suddette condizioni, non vi sono ancora sufficienti prove che supportino l'utilità di una terapia integrativa per condizioni diverse dagli effetti sul metabolismo osseo e minerale.

Pertanto, sino a nuova revisione, tutte le prescrizioni per indicazioni che non figurano tra quelle approvate nella scheda tecnica devono considerarsi off-label e prescritte in fascia C sotto la responsabilità del medico e col consenso informato del paziente.

Bibliografia

- 1 Bendik I, Friedel A, Roos FF, et al. *Vitamin D: a critical and essential micronutrient for human health*. Front Physiol 2014;5:248.
- 2 Bikle DD. *Vitamin D metabolism, mechanism of action, and clinical applications*. Chem Biol 2014;21:319-29.
- 3 Morris HA. *Vitamin D activities for health outcomes*. Ann Lab Med 2014;34:181-6.

- ⁴ Alshahrani F, Aljohani N. *Vitamin D: deficiency, sufficiency and toxicity*. *Nutrients* 2013;5:3605-16.
- ⁵ Isaia G, Giorgino R, Rini GB, et al. *Prevalence of hypovitaminosis D in elderly women in Italy: clinical consequences and risk factors*. *Osteoporos Int* 2003;14:577-82.
- ⁶ Ross AC, Manson JE, Abrams SA, et al. *The 2011 report on dietary reference intakes for calcium and vitamin D from the Institute of Medicine: what clinicians need to know*. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96:53-8.
- ⁷ Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, et al. *Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline*. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96:1911-30.
- ⁸ Adami S, Romagnoli E, Carnevale V, et al; Italian Society for Osteoporosis, Mineral Metabolism and Bone Diseases (SIOMMMS). *Guidelines on prevention and treatment of vitamin D deficiency*. *Reumatismo* 2011;63:129-47.
- ⁹ Weaver CM, Alexander DD, Boushey CJ, et al. *Calcium plus vitamin D supplementation and risk of fractures: an updated meta-analysis from the National Osteoporosis Foundation*. *Osteoporos Int* 2016;27:367-76.
- ¹⁰ Hossein-nezhad A, Holick MF. *Vitamine D for health, a global perspective*. *Mayo Clin Proc* 2013;88:720-55.

Link web

www.agenziafarmaco.gov.it/content/vitamina-d-secondo-dati-aifa-consumi-ascesa-e-prescrizioni-poco-appropriate.

SEZIONE DI AUTOVALUTAZIONE



Un'adeguata sintesi di vitamina D dipende in massima parte:

- dall'esposizione solare
- dall'efficienza della tappa di conversione renale
- dalla dieta

A chi effettuare il dosaggio della vitamina D?

- A tutti gli anziani
- A soggetti tra 60 e 70 anni, con fattori di rischio per ipovitaminosi D
- Solo nei soggetti > 70 anni, con ridotta esposizione solare
- Anche ai giovani per screening

Riguardo la scelta del principio attivo da utilizzare:

- non ci sono differenze significative tra le molecole
- il colecalciferolo è la molecola di prima scelta, per il basso rischio di ipervitaminosi e ipercalcemia
- i metaboliti attivi sono da preferire in caso di insufficienza renale

Il monitoraggio della terapia tramite dosaggio dei livelli di 25(OH)D:

- non è indicato
- va eseguito in tutti pazienti
- è indicato eseguire controlli periodici dei valori di 25(OH)D in caso di terapie a lungo termine, insieme a dosaggio del calcio serico e urinario
- è indicato solo in caso di utilizzo di metaboliti attivi

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



La Diabetes Intelligence (DIA&INT AMD) e il Core Curriculum Comprovato (CCC) del diabetologo

Riassunto

L'Associazione Medici Diabetologi (AMD) ha voluto creare un Core Competence Curriculum (CCC) del diabetologo, la cui peculiarità è la correlazione fra attività/conoscenze/competenze e l'impatto che esse producono sugli outcome in diabetologia, correlazione ottenuta con un metodo scientificamente rigoroso: la valutazione dell'impatto sociale (*Social Return On Investment*, SROI) delle attività diabetologiche.

Il diabete è una pandemia con un trend di insostenibilità economica accertato. Ciò che oggi più preoccupa è da un lato l'aumento del costo medio per paziente, associato alla crescita del numero dei pazienti¹⁻³, destinato in breve a minare la sostenibilità del sistema di erogazione delle cure, dall'altro l'aumento dei costi per i ricoveri a fronte della riduzione delle prestazioni ambulatoriali⁴, che si pone in controtendenza rispetto all'unico modello sostenibile di cura cronica, il *Chronic Care Model* (CCM) basato sulla medicina integrata, la continuità assistenziale e la territorialità del sistema. Di positivo, secondo una recente analisi della *London School of Economics*, emerge come il costo medio per paziente del diabete in Italia sia circa la metà rispetto agli altri paesi europei⁵; un risultato legato all'organizzazione dell'assistenza diabetologica nel nostro Paese, unica per la presenza di una rete di strutture specialistiche capillari.

Il CCM è un modello di assistenza medica ai pazienti cronici che propone una serie di cambiamenti nei sistemi sanitari tali da favorire il miglioramento della condizione dei malati, suggerendo un approccio "proattivo" tra personale sanitario e pazienti, considerati parte integrante del processo assistenziale. L'obiettivo è di passare da un modello di "medicina d'attesa" a una "sanità d'iniziativa", creando percorsi specifici per patologie croniche come il diabete. Il CCM rappresenta uno dei pochi modelli per una cronicità sostenibile, attraverso cui realizzare una cura personalizzata ed efficace, integrando le diverse professionalità coinvolte nell'assistenza, per migliorare concretamente la vita del malato e ridurre l'impatto economico del diabete. Un simile modello è implementabile in una diabetologia moderna solo se nel team diabetologico si associano, alle competenze professionali specialistiche, quelle educative, relazionali, gestionali, organizzative e comunicative. Le competenze biomediche non sono più sufficienti: occorrono competenze di team building, tecniche andragogiche, gestione di processi complessi e tecniche di *empowerment*^{6,7}. Emerge quindi la necessità che gli operatori siano adeguatamente formati.

Ciò è noto da tempo l'Associazione Medici Diabetologi (AMD) da anni garantisce una crescita culturale in tal senso; ora è necessario che queste

Nicoletta Musacchio¹
Rita Zilich²

¹ Presidente Fondazione AMD, Past President AMD;
² Partner Mix-x

Parole Chiave

Core Competence Curriculum
del Diabetologo
Competenze/Attività
Outcome

Indirizzo per la corrispondenza

NICOLETTA MUSACCHIO
nicoletta.musacchio@gmail.com

competenze specialistiche, che si traducono in specifiche attività, vengano anche riconosciute dal sistema sanitario. Le istituzioni hanno ben compreso la necessità di riferirsi a tale modello per un corretto approccio al diabete, ma esiste tutt'ora un forte gap tra la teoria di approccio alla cronicità e la sua implementazione⁸. Nonostante le diffuse dimostrazioni del “peso” del diabete, attività importanti in quanto specifiche e qualificanti, e ben evidenziate nel CCM, sono fuori dal sistema riconosciuto, cioè dai LEA e dai tariffari regionali, e quindi non vengono percepite; l'operare dei medici rischia di sembrare inappropriato e si rischia una banalizzazione della specialità diabetologica. Infatti, in questi due documenti vengono declinate le uniche attività/prestazioni erogabili, in quanto riconosciute e rimborsabili, come strumenti che permettono all'operatore di raggiungere gli obiettivi di salute richiesti⁹. Tutto ciò crea un reale gap tra il modello che ci viene richiesto di applicare e gli strumenti che ci vengono riconosciuti per la sua realizzazione. In questo momento di forte cambiamento è fondamentale fare chiarezza sul ruolo e su come la diabetologia debba essere organizzata per ottimizzare il suo valore terapeutico e assistenziale. AMD intende farsi carico di ciò e ha messo in atto il progetto “Diabetes Intelligence AMD”^{10 11}, che ha l'obiettivo di valutare in modo oggettivo le attività del team diabetologico per poterne misurare concretamente i risultati. Per fare questo AMD ha scelto di usare strumenti accreditati:

- di analisi organizzativa: per misurare e valorizzare il ruolo dell'assistenza diabetologica con strumenti specifici (*Social Return On Investment*, SROI);
- di gestione dati con strumenti all'avanguardia (*Business Intelligence*).

Questa scelta è legata alla volontà di evitare qualsiasi autoreferenzialità e/o opinabilità dei risultati, garantendo un approccio rigoroso e scientifico.

Con questo progetto si vuole favorire l'implementazione del CCM in modo “evidence”, attraverso un chiaro collegamento tra le attività espletate e i risultati richiesti, in modo da far emergere le attività imprescindibili in una diabetologia moderna: ovvero quelle attraverso cui si ottengono i migliori outcome. In questo modo sarà possibile evidenziare le azioni che ottimizzano le scarse risorse e proporre un valido supporto per le attuali scelte istituzionali di revisione del sistema.

In sostanza il programma DIA& INT AMD vuole far emergere le *best practice*, identificando le attività di maggior valore e il modello SROI consente di mettere in relazione attività e risultati attesi e quindi di attribuire delle priorità (un valore diverso) alle attività assistenziali.

Per prima cosa, basandosi sul documento “Standard Italiani per la Cura del Diabete”, linee guida nazionali di riferimento per l'intera comunità diabetologica e medica, e frutto della collaborazione di AMD e Società Italiana di Diabetologia (SID), sono state identificate le attività riconosciute e validate come essenziali nella pratica clinica (Tab. I). Per quanto riguarda i

risultati attesi, essi sono stati estrapolati dal “Piano nazionale per la malattia diabetica” e dal “Manifesto dei diritti e dei doveri della persona con diabete”; sono stati così declinati i 19 outcome attesi, di ordine clinico e assistenziale (Tab. II). Si è poi proceduto alla loro “pesatura”, con un'intervista da parte di 214 diabetologi, che hanno consentito di elaborare i primi risultati e realizzato una prima fotografia, destinata a diventare un processo dinamico grazie alla piattaforma di business intelligence (quindi attraverso tecnologie informatiche che utilizzano algoritmi matematici per analizzare le informazioni), che lo renderà continuo nel tempo e allargabile a tutto l'universo della diabetologia italiana. Il programma è stato però concepito per coinvolgere tutti i nostri soci: dal punto di vista operativo la pesatura del modello chiede all'intervistato di esprimere la propria opinione su due aspetti: a) quanto ognuno dei 19 outcome influenzi la qualità dell'assistenza diabetologica nel suo complesso; b) quanto ciascuna delle 25 attività identificate influenzi ogni singolo outcome.

Ne sono emerse due scale di priorità (Figg. 1-2). Gli outcome di maggior peso, come ci si poteva attendere, sono risultati quelli di tipo squisitamente clinico e di autonomizzazione del paziente, ma nelle prime posizioni ce ne sono anche alcuni organizzativi: ad esempio, a fianco di “ottimizzazione del controllo metabolico” e “riduzione dell'incidenza di complicanze croniche” o di “controllo e trattamento dei fattori di rischio cardiovascolare”, compare “ottimizzazione dell'offerta specialistica per situazioni specifiche con attivazione di ambulatori dedicati (gravidanza, piede, terapia con microinfusori)”. Ciò significa che è riconosciuta l'importanza dell'abilità manageriale nel CCM, ossia di come venga organizzata la struttura. Di interesse, per quanto riguarda le attività, il fatto che le prime nel ranking di priorità siano quelle di autonomizzazione della persona, di empowerment: “garantire l'attività di terapia educativa come parte integrante del piano assistenziale”, “definire e gestire il piano terapeutico personalizzato appropriato” oppure “valutare la fragilità (ad es. età, etnia, genere) e altri fattori che possono influenzare la gestione del diabete”. Ma il risultato che emerge con sorprendente chiarezza, non da un'opinione bensì dall'esperienza quotidiana di un campione ben rappresentativo, è che le attività prioritarie, prevalentemente di tipo assistenziale, producono i loro benefici maggiori su outcome di tipo clinico, posizionati quasi tutti fra i primi 10 del loro ranking. A sottolineare proprio come le competenze e le azioni di carattere relazionale, gestionale, organizzativo e comunicativo assicurino pari, se non maggiore, efficacia ed efficienza di quelle professionali biomediche.

Creazione del Core Competence Curriculum del diabetologo

Tra gli obiettivi principali di questo lavoro è stata, poi, la creazione di un *Core Competence Curriculum* (CCC) del diabetologo.

Tabella I. Attività in diabetologia tratte dagli Standard di cura AMD/SID.

N. attività	Descrizione attività
A1	Assicurare l'inquadramento diagnostico specialistico e la valutazione biomedica
A2	Valutare la condizione psicosociale individuale (fattori economici, sociali, culturali, contesto familiare ecc.)
A3	Valutare la fragilità (età, etnia, genere ecc.) e altri fattori che possono influenzare la gestione del diabete
A4	Garantire la definizione e la condivisione del contratto di cura con la persona con diabete
A5	Garantire l'attività di terapia educativa come parte integrante del piano assistenziale
A6	Garantire lo screening e il trattamento appropriato delle complicanze croniche
A7	Implementare protocolli clinici per la prevenzione e il trattamento delle emergenze diabetologiche (ipo-iperglicemie, piede)
A8	Gestire l'iperglicemia in gravidanza (diabete gestazionale e gravidanza in donne con diabete) – follow-up della donna con progresso GDM – contraccezione nelle diabetiche in età fertile
A9	Definire e gestire il piano terapeutico personalizzato appropriato (obiettivi metabolici, terapia farmacologica personalizzata, terapia medica nutrizionale)
A10	Gestire la transizione dell'adolescente con diabete al servizio di diabetologia dell'adulto
A11	Garantire l'assistenza diabetologica nel paziente ospedalizzato (critico e non critico)
A12	Garantire un autocontrollo strutturato (prescrizione, erogazione, registrazione, educazione, interpretazione dei risultati, verifica)
A13	Implementare programmi di screening e prevenzione del diabete mellito tipo 2
A14	Implementare programmi di miglioramento degli stili di vita
A15	Valutare e trattare i fattori di rischio cardiovascolare
A16	Favorire l'autonomizzazione alla gestione della terapia (anche con microinfusori per insulina)
A17	Favorire l'autonomizzazione alla gestione delle emergenze metaboliche
A18	Utilizzare indicatori che permettano la valutazione periodica della performance e della qualità dell'assistenza
A19	Implementare la registrazione dei dati in una cartella clinica informatizzata condivisa
A20	Garantire percorsi di addestramento all'uso delle tecnologie
A21	Garantire le attività di certificazione medico-legale
A22	Favorire l'applicazione della logica del team building nell'attività lavorativa
A23	Conoscere e condividere le strategie aziendali
A24	Assicurare una corretta comunicazione intra- ed extrastrutturale
A25	Garantire un'appropriata prescrizione ortesica

Per ciascuna attività sono state dettagliate le conoscenze e le competenze (sapere e saper fare) necessarie e tali elementi sono strettamente correlati agli Standard italiani per la cura del diabete mellito, che sono le linee guida di riferimento nazionale. Inoltre, la peculiarità del CCC è il suo collegamento alla logica del CCM: attività e outcome sono stati selezionati coerentemente con i modelli di gestione della patologia cronica e per tutte le attività è stata valutata, col metodo SROI, la capacità di quell'attività di favorire una reale implementazione del CCM. Questa informazione, ovvero la sua posizione nella graduatoria di priorità, è inserita nel CCC per ciascuna delle attività elencate.

Altro elemento che caratterizza la peculiarità di questo CCC è l'indicazione, sempre per ciascuna delle attività, del relativo grado di specificità rispetto a un approccio squisitamente diabe-

tologico. Questa informazione potrà risultare determinante per facilitare l'implementazione di PDTA integrati, che necessitano di chiarezza sulle complementarità fra le diverse figure professionali coinvolte nel processo assistenziale.

La Tabella III descrive un esempio della costruzione del CCC del diabetologo, un prodotto distintivo del progetto DIA&INT e approvato dal Consiglio Direttivo di AMD. Ognuna delle 25 attività è stata esplosa come dall'esempio riportato in Tabella.

Discussione

Il motivo che ha spinto AMD a elaborare un progetto così complesso e articolato nasce dall'esigenza di dimostrare quanto le attività non esclusivamente cliniche o non identificabili come cliniche ab-

Tabella II. Outcome in diabetologia tratti dal Piano Nazionale Diabete e dal Manifesto dei diritti e doveri della persona con diabete.

N. outcome	Descrizione outcome
01	Ottimizzazione del controllo metabolico in relazione al paziente (personalizzazione degli obiettivi del trattamento)
02	Controllo e trattamento dei fattori di rischio cardiovascolare
03	Riduzione delle ospedalizzazioni/accessi DEA
04	Riduzione delle giornate di degenza del paziente con diabete in qualsiasi reparto
05	Aumento dell'appropriatezza nell'uso delle tecnologie
06	Aumento della partecipazione attiva/adesione alla cura da parte della persona con diabete
07	Prevenzione e cura delle donne diabetiche in gravidanza e delle donne con diabete gestazionale, al fine di ottenere outcome materno-fetali come nelle donne non diabetiche
08	Aumento delle competenze e delle strategie per prevenire il diabete tipo 2
09	Aumento delle competenze e delle strategie per trattare il diabete
010	Riduzione dell'incidenza complicanze croniche
011	Riduzione dell'incidenza delle complicanze acute
012	Ottimizzazione dell'offerta specialistica per situazioni specifiche con attivazione; di ambulatori dedicati (gravidanza, piede, terapia con microinfusori)
013	Ottimizzazione dei processi formativi delle figure professionali coinvolte nella cura della persona con diabete
014	Realizzazione e implementazione dei percorsi di gestione integrata per la persona con diabete
015	Organizzazione e realizzazione delle attività di rilevazione epidemiologica finalizzate alla programmazione/misura e al miglioramento della qualità dell'assistenza, anche attraverso la realizzazione e l'alimentazione continua di database clinici
016	Aumento dello scambio d'informazioni tra operatori della rete assistenziale diabetologia
017	Ottimizzazione dei processi d'integrazione tra gli attori coinvolti nell'assistenza diabetologica a livello ambulatoriale e/o ospedaliero, attraverso la realizzazione e l'implementazione di PDTA
018	Ottimizzazione della risposta ai bisogni di certificazioni medico-legali della persona con diabete
019	Riduzione delle disuguaglianze nell'assistenza alle fragilità e alle condizioni di vulnerabilità socio-sanitaria

biano di fatto un importante impatto sugli esiti di salute, come sostenuto dalle teorie su cui si basano i modelli di gestione della patologia cronica, come il CCM. La complessità nella malattia cronica non è solamente sinonimo di complicazione richiedente più terapia o più tecnologia, ma anche di difficoltà della persona assistita nel dover rimodellare la propria vita in base alle necessità della cura e alle dinamiche della malattia stessa, che richiede un trattamento continuativo nel tempo. Infatti, in tutti i modelli di CCM viene chiaramente declinato che l'efficacia clinica nella cura del malato cronico si ottiene rispondendo con attenzione ai bisogni di malattia, ma anche, e soprattutto, intervenendo in modo incisivo sull'aderenza alla terapia, sullo stile di vita e sull'autonomizzazione della persona con diabete nel rispetto della qualità della vita⁶⁻⁸. Questo processo di cura, oggettivamente molto complesso, richiede competenze altamente specialistiche e un'adeguata formazione che abbiamo voluto declinare con precisione e chiarezza. I punti di forza del presente lavoro riguardano il rigore scientifico e l'innovatività. Infatti, l'identificazione delle attività del CCC è stata effettuata a cura degli esperti (i quali avevano precedentemente stilato le linee guida di

riferimento, fornendo tutti i riferimenti bibliografici) e la validazione del documento è stata effettuata dal Direttivo della Società scientifica. L'elemento d'innovatività e unicità in un documento di questa tipologia riguarda il fatto che, per ogni attività, è stata valutata sia la relativa specificità, sia la sua priorità, in termini di capacità di supportare una reale e concreta implementazione del CCM, calcolando lo SROI (dove la priorità delle attività è stata determinata, non solo in base ai risultati puntuali che ciascuna di esse deve garantire, ma anche in base a quanto ciascuna di esse incide su una serie di outcome che, nel loro insieme, concorrono a realizzare ciò che può essere definito complessivamente il "prodotto-salute in diabetologia"). Infine, per tutte le valutazioni del progetto DIA&INT è stata misurata in modo rigoroso e scientifico, con apposita formula (esplicitamente utilizzata anche dalle istituzioni), la rappresentatività del campione della survey. Questo tipo di misurazione, nonostante la sua importanza, non è sistematicamente presente, anche quando si tratta d'importanti pubblicazioni scientifiche riferite a sondaggi internazionali¹². Le 214 compilazioni ottenute con DIA&INT sono un campione statisticamente rappresentativo che garantisce un inter-

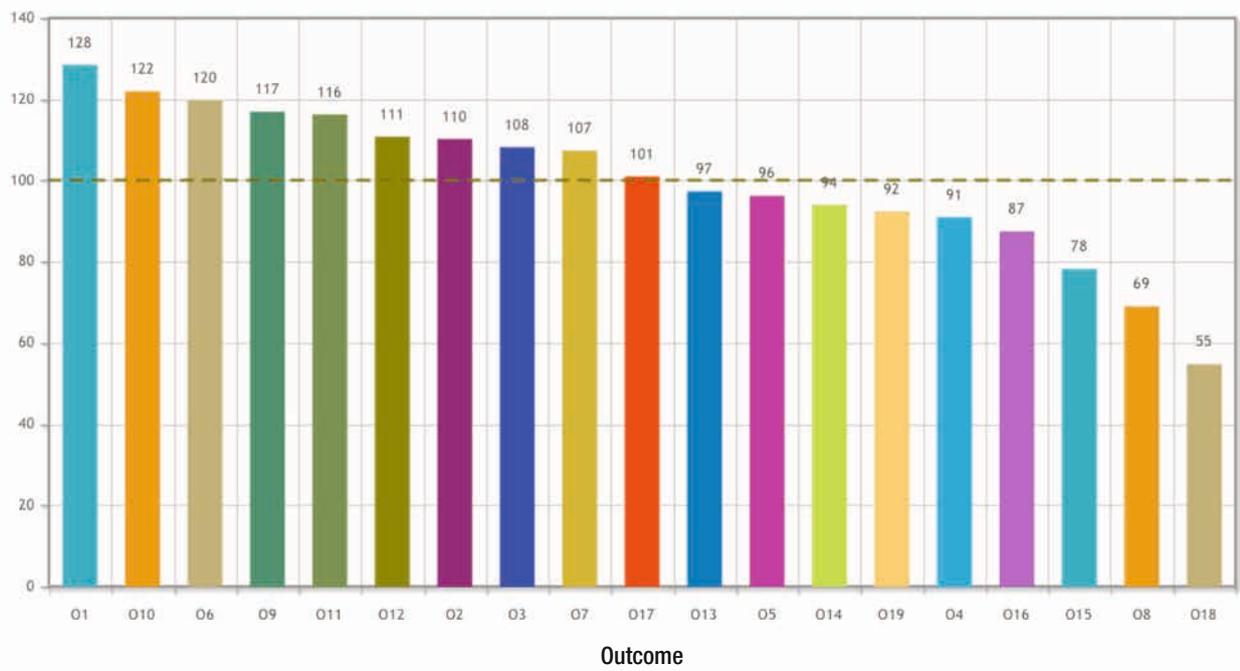


Figura 1.
Ranking medio.

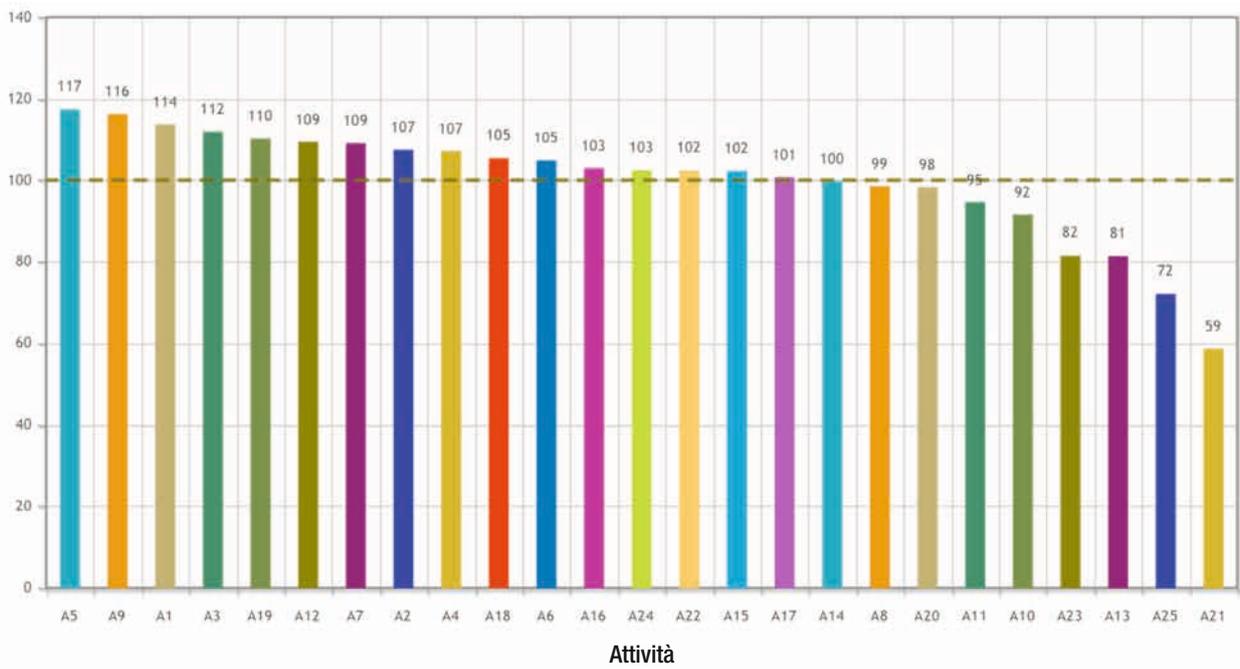


Figura 2.
Ranking medio.

Tabella III. Esempio di descrizione Attività nel Core Curriculum AMD.

Attività 12 – Garantire un autocontrollo strutturato

Quest'attività occupa la posizione 6 nella graduatoria di priorità (SROI) e la posizione 7 nella graduatoria di specificità.

Conoscenze

Valore e significato dell'autocontrollo glicemico per il raggiungimento di un buon controllo metabolico. Avere una formazione qualificata per implementare programmi di educazione del personale sanitario e delle persone con diabete alla loro partecipazione attiva a una gestione condivisa della malattia. Le attività sequenziali (formazione del personale, addestramento ed educazione dei pazienti, definire l'obiettivo del SMBG [*Self-Monitoring of Blood Glucose*] – autogestione della malattia, monitoraggio del quadro clinico, gestione domiciliare). Le procedure per le verifiche dell'esattezza e precisione degli strumenti. Le procedure per l'addestramento all'autocontrollo del paziente e le relative verifiche.

Competenze

- Saper educare il paziente al corretto utilizzo dell'autocontrollo, ovvero a: identificare obiettivi glicemici personalizzati pre- e post-prandiali; effettuare correttamente la misurazione della propria glicemia – misurare nei tempi appropriati per monitorare tutti i momenti della giornata – effettuare misurazioni extra in caso di malattia intercorrente, eventi speciali o cambio di terapia; registrare opportunamente i dati sul diario cartaceo oppure elettronico; interpretare i risultati come base per intraprendere un'azione; percepire i collegamenti tra specifici comportamenti (alimentazione, esercizio fisico) e i risultati della misurazione glicemica, prendendo da questi la motivazione al cambiamento dei comportamenti; mettere in atto autonomamente comportamenti correttivi, farmacologici e non, in risposta ai risultati delle misurazioni glicemiche, soprattutto per la prevenzione del rischio ipoglicemico; sapere adattare la frequenza dell'autocontrollo agli eventi intercorrenti e intensificata in presenza di situazioni cliniche quali patologie intercorrenti ipoglicemie inavvertite, ipoglicemie notturne, variazioni della terapia
- Condividere periodicamente e in modo proattivo i dati con il team curante
- Verificare la tecnica del monitoraggio a intervalli regolari
- Verificare l'accuratezza dei risultati
- Verificare le capacità di utilizzo dei risultati da parte del paziente
- Scaricare possibilmente i dati su software ad hoc per una valutazione più dettagliata

vallo di confidenza, ovvero una rappresentatività della popolazione analizzata, del 95%, con un margine d'errore del 6%. Si sono anche potuti analizzare cluster diversi: in base a geografia, sesso, età, tipo di specializzazione e tipo di struttura in cui il diabetologo opera. Per quanto riguarda i punti di debolezza, la valutazione di priorità delle attività basata sul metodo SROI è un esperimento che, come tutti i primi lavori, dovrà dimostrare una sua replicabilità e applicabilità più estesa, anche in termini di traduzione degli outcome in indicatori di esito. Un altro punto su cui questo lavoro potrebbe rafforzarsi è che la sua piena applicabilità come strumento concreto a supporto di modelli di gestione del cronico avverrà nel momento in cui saranno disponibili, in modo complementare, i curriculum degli altri professionisti coinvolti nella gestione del paziente diabetico. In quest'ottica, sono state proposte collaborazioni a OSDI (Associazione Nazionale di Operatori Sanitari Diabetologi) e SIMG (Società Italiana di Medici di Medicina Generale), con un primo obiettivo di creare i CCC specifici degli altri fondamentali interpreti del team di cura del paziente e rendere possibile la creazione del CCC del TEAM di presa in carico del paziente diabetico con chiare indicazioni su competenze, compiti e responsabilità; uno strumento fondamentale per la costruzione di PDTA moderni, realistici e applicabili.

Conclusioni

Quanto prodotto in questo progetto rappresenta il CCC del diabetologo – position statement di AMD 2017 – costruito sulla base di una metodologia rigorosamente scientifica. La crea-

zione del curriculum ha lo scopo di identificare con chiarezza le competenze necessarie per ottenere buoni risultati di salute, definite sulla base di una metodologia quanto più possibile oggettiva e basata sul giudizio di esperti. Solo così sarà possibile far emergere il valore e la specificità delle competenze di una specialità come quella del diabetologo dedicata alla gestione di un paziente cronico. Infatti se da un lato è da più parti riconosciuta (PND, Piano della cronicità, LEA, CCM) l'esigenza di competenze specifiche per l'empowerment e l'autonomizzazione delle persone, dall'altro tali requisiti ancora oggi non hanno valore curriculare per la specialità diabetologica. Inoltre, ai diabetologi viene doverosamente richiesta una competenza organizzativa e assistenziale: ma anche di questa non vi è evidenza e riconoscimento curriculare.

La creazione di curriculum specifici, anche per le altre figure professionali del team diabetologico, potrà completare adeguatamente questo progetto nella prospettiva di una reale implementazione di un modello di cura efficace ed efficiente per una patologia cronica come il diabete.

Bibliografia

- 1 Garancini MP. *L'epidemiologia del diabete tipo 2 e della ridotta tolleranza al glucosio*. In: Vaccaro O, Bonora E, Bruno G, et al., eds. *Il diabete in Italia*. Milano: Kurtis 1996.
- 2 Bruno G, Carta Q, Runzo C, et al. *Incidenza e prevalenza di diabete mellito tipo 2*. *Il Diabete* 2004;(Suppl 1):295-99.
- 3 CINECA-SID. *Rapporto ARNO Diabete 2014*. Collana Rapporti ARNO.

- ⁴ Pagano E, De Rosa M, Rossi E, et al. *The relative burden of diabetes complications on healthcare costs: the population-base CI-NECA-SID ARNO Diabetes Observatory*. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2016;26:944-50.
- ⁵ Leung MY, Pollack LM, Colditz GA, et al. *Life years lost and lifetime health care expenditures associate with diabetes in the US, National Health Interview Survey, 1997-2000*. *Diabetes Care* 2015;38:460-8.
- ⁶ 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.
- ⁷ Powers MA, Bardsley J, Cypress M, et al. *Diabetes self-management education and support in type 2 diabetes: a joint position statement of the American Diabetes Association, the American Association of Diabetes Educators, and the Academy of Nutrition and Dietetics*. *Diabetes Care* 2015;38:1372-82.
- ⁸ Stone MA, Charpentier G, Doggen K, et al.; GUIDANCE Study Group. *Quality of care of people with type 2 diabetes in eight European countries: findings from the Guideline Adherence to Enhance Care (GUIDANCE) study*. *Diabetes Care*. 2013;36:2628-38.
- ⁹ Basu S, Shankar V, Yudkin JS. *Comparative effectiveness and cost-effectiveness of treat-to-target versus benefit-base tailored treatment of type 2 diabetes in low-income and middle-income countries: a modelling analysis*. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2016;4:922-32.
- ¹⁰ *Il progetto Diabetes Intelligence (DIA&INT) di AMD (Associazione Medici Diabetologi) quale strumento di implementazione del Chronic Care Model: valutazione e ranking delle attività specialistiche secondo il metodo SROI (Social Return Of Investment)*. *J AMD* 2017;20:87-96.
- ¹¹ www.aemmedi.it; <http://diaint.assocons.it/>.
- ¹² Cahn A, Raz I, Kleinman Y, et al. *Clinical assessment of individualized glycemic goals in patients with type 2 diabetes: Formulation of an algorithm based on a survey among leading worldwide diabetologists*. *Diabetes Care* 2015;38:2293-300.

SEZIONE DI AUTO VALUTAZIONE



Cosa è lo SROI (*Social Return On Investment*)?

- Metodologia che riesce ad assegnare un valore alle attività e misurarne l'impatto sociale
- Metodo di misura e valutazione che coinvolge tutti gli stakeholder nel processo di monitoraggio di un progetto e assegna un valore a ogni singola attività
- Metodo che consente di comprendere, gestire e comunicare il valore sociale delle proprie azioni
- Sono vere tutte le definizioni

Cosa è un CCM (*Chronic Care Model*)?

- Un modello che ha per finalità di spostare sul territorio la presa in carico di tutte le patologie croniche e in particolare del diabete
- Un modello fondato sul metodo di medicina proattiva tra medico e paziente
- Un modello che ha per finalità la gestione specialistica del diabete e di alcune altre patologie croniche
- Sono vere tutte le definizioni

Cosa è il progetto di *Diabetes Intelligence AMD (DIA&INT)*?

- Un sistema di raccolta dati in correlazione con il progetto Annali AMD
- Un progetto di Intelligenza Artificiale sul diabete
- Un progetto di valorizzazione delle competenze e attività legate agli outcome in diabetologia
- Sono vere tutte le definizioni

Il Percorso Diagnostico Terapeutico riconosce come strumenti di elezione:

- competenza scientifica, molti specialisti, l'educazione terapeutica, sistemi informativi
- competenza scientifica, team building, l'educazione terapeutica, sistemi informativi
- competenza scientifica, lavoro in team, l'educazione terapeutica strutturata, cartella informatizzata
- centri di alta specialità, lavoro in team, l'educazione terapeutica, sistemi informativi

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



PACINI
EDITORE
MEDICINA

Una Caduta Accidentale ti Cambia la Vita

Quando il diabete & company, già all'esordio, colpiscono duramente.

Storia di splendori, cadute, eroismo e abbandoni

Antefatto

Una bella famiglia felice

Il dottor Carlo P. mi ha scelto come medico di famiglia pochissimi anni fa. È un imprenditore con molte attività prevalentemente estere. Quasi tutto l'anno lavora in sedi lontane da casa e sta più in aeroporto che con i suoi cari. Ha un alto tenore di vita, una moglie nordeuropea biondissima, altissima e madre di quattro figli, di cui due gemelli, dalle fattezze veramente notevoli, stante la forza migliorativa della specie quando si mescolano geni geograficamente molto distanti. Proprio per le caratteristiche del suo lavoro, il dottor Carlo mi frequenta poco e lo fa solo perché la sua giovane ed efficientissima consorte lo spinge a curarsi.

Ha cinquantadue anni, alto un metro e settantotto con un BMI 31,30, un girovita di 105 cm, soffre di apnee notturne e durante la prima visita mi accorgo che ha un'ipertensione moderata al 2° stadio WHO. Indagando sul metabolismo, si reperta un'alterazione della glicemia a digiuno, 127 mg/dl, 198 mg/dl di trigliceridi, 245 mg/dl colesterolo totale, HDL colesterolo 40 mg/dl, colesterolo LDL 165 mg/dl. Un'ulteriore determinazione glicemica, 132 mg/dl e dell'emoglobina glicata, 6,6% conferma la diagnosi di diabete mellito tipo 2. È un buon mangiatore con qualche indulgenza per l'alcol e agli snack fuori pasto.

Si concorda un intervento importante sullo stile di vita, con lo scopo di ottenere una riduzione del peso corporeo. Difficile si dimostrerà la definizione di un regime dietetico adeguato per curare l'obesità e il diabete, per il fatto di essere in viaggio settimanalmente per i vari cantieri sparsi in Europa.

Un successivo controllo clinico, in occasione di un episodio d'infezione delle vie urinarie, lo mostra aumentato di peso e mi conferma la scarsa o nulla aderenza alle regole condivise e concordate, per cui si aggiunge un trattamento con metformina 500 mg a dosi crescenti, fino a raggiungere 1500 mg al dì. Si conferma la terapia per l'ipertensione (valsartan 160 mg/die), che il paziente assumeva da anni.

Non si presenta più ai successivi appuntamenti.

Primo Step

Una caduta apparentemente accidentale

Una domenica mattina d'agosto, dopo una doccia, va in camera per vestirsi. Insospettita per il ritardo, la moglie lo trova a terra ai piedi del letto

Corrado Artale

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

Obiettivi

- Il caso clinico come narrazione della complessità clinica e attenzione al rapporto empatico con le persone
- Saper individuare quei profili di rischio che precocemente possono rendere gravemente invalide le persone
- Saper gestire la malattia nelle fasi iniziali, contestualizzandola nei vissuti e nelle condizioni psicofisiche degli ammalati
- Saper individuare quei diabetici esposti a rischio ictale
- Saper sostenere le famiglie e gli individui nelle grandi avversità con empatia e professionalità
- Puntualizzare meglio l'approccio farmacologico adeguato e il monitoraggio clinico in soggetti apparentemente sani

Parole chiave

Cadute Accidentali
Diabete
Ictus Precoce
Medicina Narrativa

Indirizzo per la corrispondenza

CORRADO ARTALE
c.artale1@virgilio.it

con una sola gamba infilata nel pantalone. Non riesce più ad alzarsi, pur agitandosi disordinatamente. Alla signora che, meravigliata, lo guarda mentre cerca di aiutarlo, farfuglia parole incomprensibili poi, di lì a pochi secondi, perde conoscenza. Rimane in coma e in gravi condizioni ricoverato nella "Stroke Unit" cittadina. Si teme per la vita e i danni neurologici appaiono subito importanti. La ripresa dello stato di coscienza, dopo una settimana, conferma la gravità e l'estensione delle lesioni encefaliche ischemiche nel territorio dell'arteria silviana sinistra. È completamente plegico a destra, afasico misto. Le ripetute indagini tomografiche e magnetico-nucleari dell'encefalo rivelano lesioni fronto-parietali prima ischemiche poi seguite da infarcimento emorragico. Peraltro si evidenziano lesioni parcellari ischemiche di molto piccole dimensioni in altri distretti dell'encefalo a livello sottocorticale, bilateralmente. Altro reperto inaspettato è la presenza di una cardiopatia ipertensiva.

Box 1.

È frequente una complicanza così severa nei primi mesi dopo aver diagnosticato un diabete?

No. Vi è una condizione familiare per il padre, che ebbe anch'esso un ictus meno grave ma in età più avanzata. La madre è vivente e diabetica. In effetti, alla luce dei reperti clinici ricavati durante il primo ricovero, era già presente un'ipertrofia cardiaca concentrica che ci fa pensare a una condizione di persistenza di anni con valori pressori elevati. L'assunzione del valsartan era già presente al momento della presa in carico del paziente da parte mia. Nulla si sa sul controllo dei valori pressori precedenti, ma si presume che le verifiche dei target fossero neglette.

È, inoltre, facile ipotizzare che l'alterazione glicemica preesistesse rispetto alla diagnosi di diabete tipo 2 franco, nella forma di IGT o IFG. Sembra, anche, che in precedenza si fosse diagnosticata una dislipidemia mista, dato poi acquisito in seguito. L'insieme di queste condizioni, unite a un regime di vita disordinato e stressante possono spiegare la gravità dell'evento ictale ¹.

Secondo Step

Cimenti inusitati per una giovane moglie e mamma

Alla caduta accidentale segue la caduta sociale e umana di una bella famiglia felice e invidiabile. Sulle spalle della giovane moglie cade tutto il peso della malattia grave di Carlo, in una città che non offre alcuna possibilità di una riabilitazione avanzata per un soggetto che ha perso ogni forma di autonomia e capacità di guadagno, che non sa più parlare se non gridando dei numeri a caso, unici fonemi che riesce ad articolare in maniera automatica, come risposta a qualsiasi domanda.

Il peso dell'assistenza diventa enorme quando, per fortuna di Carlo, si riesce a ottenere in una città universitaria, abbastanza lontana da casa, un ricovero in un istituto molto evoluto che offre una riabilitazione robotizzata e intensiva per tre mesi. Per la giovane signora affrontare i lunghi viaggi per sostenere il marito,

assistere i quattro figli, occuparsi degli affari di famiglia diventa un peso emotivo e psicofisico molto grande.

I progressi, però, non si fanno attendere.

In poche settimane Carlo dimagrisce in maniera importante ed è costretto a riabilitarsi per almeno otto ore al giorno con esercizi estenuanti che lo riportano a fare i primi passi assistito da un robot e poi da solo. Comincia a dire le prime parole e trascorre molte ore al computer per riapprendere la capacità di parlare e comprendere il significato delle parole.

Alla fine dei tre mesi di riabilitazione ad altissima intensità di cure, riesce a camminare con un bastone e dialogare stentatamente con i familiari.

Completamente scomparsi il diabete mellito, la dislipidemia e l'ipertensione arteriosa insieme ai venti chili in più.

Box 2.

È usuale che tre affezioni così importanti possano oscurarsi fino a scomparire per effetto di un repentino cambio di abitudini alimentari e per i gravosi esercizi fisici, legati a una riabilitazione intensiva? Vi è una relazione con l'importante perdita di peso?

È prassi comune, soprattutto nelle fasi precoci di malattia. Sappiamo, infatti, che le tre affezioni sono strettamente condizionate dallo stile di vita e hanno nell'insulino-resistenza delle comuni basi fisiopatologiche. Altrettanto certa è la loro ricomparsa quando le abitudini alimentari, il dispendio energetico, lo stile di vita ritornino alle vecchie abitudini. La relazione con la perdita di peso è diretta ²⁻⁴.

Terzo Step

La caduta sociale

Il rientro a casa riporta un po' di normalità e di speranza in famiglia. Si cerca di continuare con la riabilitazione, ma il muro di gomma delle liste di attesa e la sostanziale inadeguatezza delle strutture esistenti nella sua città lo conducono a un peggioramento delle performance raggiunte e a una regressione psicomotoria. Nel frattempo le attività imprenditoriali, già in fase critica prima dell'ictus, precipitano verso il fallimento e l'irrigidirsi del credito bancario blocca ogni speranza di trovare un'alternativa alla sua precedente fanatica attività. Nessuno dei familiari è in grado di sostituirlo.

La moglie, fino a quel momento ammirabile per tutto quello che aveva fatto per il marito e i figli, stremata dallo stress, abbandona il suo contegno misurato ed efficiente, tenuto nei mesi precedenti, e cede alla difficile situazione chiedendo un aiuto farmacologico per lei e il marito, entrambi preda di una depressione reattiva che aumenta il già intollerabile vissuto di dolore e sconfitta, subito fino allora.

Più volte chiede un colloquio per curarsi, mentre la situazione clinica e familiare precipita verso il basso. In una di queste occasioni scoppia in un pianto disperato senza esternare granché i contenuti del suo dolore.

Sembra un'ancora di salvezza il richiamo dell'istituto universitario di alta specializzazione che, per evitare che si perdano i benefici ottenuti, offre ulteriori tre mesi di riabilitazione intensiva a Carlo.

Altri tre mesi di viaggi e di difficoltà per la giovane eroica consorte e la famiglia.

Nel frattempo si fa più disperata la crisi delle imprese di Carlo, non più in grado di poter seguire i suoi affari, tutti in mano agli avvocati.

Box 3.

Come affrontare le manifestazioni depressive reattive a eventi luttuosi di questa portata in entrambi i coniugi?

L'approccio essenziale dovrebbe essere il supporto psicologico e socio-assistenziale, che qui è mancato per molte ragioni sia personali, sia organizzative. La risposta al trattamento antidepressivo farmacologico è stata parziale nella moglie, anche se ha risolto i peggiori sintomi emergenziali. Il dottor Carlo continua il suo trattamento con antidepressivi, anche se le ragioni fisiopatologiche della terapia qui sono più vaste, correlandosi al vasto danno cortico-sottocorticale fronto-parietale che in sé induce depressione nell'ammalato.

Epilogo

Un'eroina ferita

Tre mesi più tardi Carlo torna ulteriormente riabilitato e con qualche autonomia in più nella sua città. Ricominciano le difficoltà per continuare in qualche modo il lungo percorso della riabilitazione nella sua piccola cittadina. La moglie non riesce a comprendere i bizantinismi burocratici del servizio sanitario pubblico per negare, di fatto, i diritti a chi ha bisogno. Proviene da una nazione civilissima, dove i diritti non passano per le raccomandazioni. Aspetta, come tanti italiani del Sud, un turno che non arriva mai. Ha un momento di debolezza e, davanti all'ennesima difficoltà senza via di uscita, mi sorprende dicendo che non ha più intenzione di lottare per suo marito. È abulico, depresso, non fa nulla per alleviare il carico materiale e morale che grava su sua moglie.

Vuole tornare nel suo paese portandosi via i figli e abbandonan-

do il marito. È diventata stranamente dura, le lacrime scendono ma non demorde. Le ricordo che la tragedia che vive è commisurata a quella del marito, passato dal massimo efficientismo e dinamicità alla dipendenza dagli altri. Abbandonarlo potrebbe indurre una depressione così grave che sarebbe come ucciderlo. A questo punto si fa ancora più dura. Lei richiama alla mia memoria i momenti del suo primo cedere alla disperazione davanti a me, quando si era abbandonata al pianto diretto qualche mese prima.

Non era solo la disperazione per la malattia del marito e le avversità correlate a causare il suo pianto. Aveva scoperto, subito dopo l'ictus, fra gli oggetti e il telefono del marito, le prove di una relazione amorosa che egli aveva da qualche tempo con una sua connazionale. Era riuscita a mitigare la rabbia, a razionalizzare il dolore e la sorpresa della scoperta mentre affrontava le dure prove che aspettavano la sua famiglia. Mentre il marito era in coma aveva risposto dal suo smartphone alle chiamate dell'amante straniera, invitandola a scomparire dalla vita di Carlo. Qualche tempo dopo, cercando documenti in casa, mentre Carlo era ricoverato lontano da casa, aveva trovato nella borsa di lavoro del marito una ventina di profilattici nascosti in una tasca e qualche prova che avesse frequentato in altre occasioni persino delle escort a pagamento.

Un motivo più che valido per un'algida e avvenente signora nordeuropea per decapitare una famiglia.

E il dottor Carlo P. non sa ancora nulla di quello che lo aspetta...

Bibliografia

- 1 Tuttolomondo A, Pinto A, Salemi G, et al. *Diabetic and non-diabetic subjects with ischemic stroke: differences, subtype distribution and outcome*. Nutr Metab Cardiovasc Dis 2008;18:152-7.
- 2 Cuppini A, Matteini P. *Obesity and metabolic syndrome: clinical and therapeutic review*. Monaldi Archives for Chest Disease 2005;64(1).
- 3 Tomasi F. *Effetti della perdita di peso sull'insulino-resistenza*. ADI Magazine 2010;XIV:338.
- 4 Assaloni R. *Alterazioni lipidiche, ipertensione e metabolismo glicidico negli stati di insulino-resistenza e nella sindrome metabolica*. In: Giorda CB, a cura di. Una visione unitaria dei fattori di rischio. Dalla resistenza insulinica al rischio globale. Pisa: Pacini Editore 2007, pp. 25-30.

Casi clinici istruttivi sulle potenzialità dell'uso di sitagliptin nella complessità della attività diabetologia quotidiana

Carlo Giorda
Domenico Mannino

S.C. Diabetologia, ASL To 5

La terapia incretinica rappresenta un'importante innovazione nel trattamento del diabete tipo 2, portando vantaggi sia in termini di facilità nel raggiungere l'obiettivo glicemico, sia di riduzione degli effetti avversi e, potenzialmente, di risparmio economico.

Le linee guida nazionali e internazionali ne raccomandano un utilizzo più frequente e precoce, in considerazione del profilo favorevole in termini di sicurezza ed efficacia; nonostante questo gli enti regolatori italiani hanno finora in qualche modo limitato il loro utilizzo, autorizzandone la prescrizione soltanto agli specialisti diabetologi e con criteri restrittivi.

Le società scientifiche della diabetologia da sempre ritengono pertanto indispensabile un ampliamento delle possibilità di beneficiare di tali farmaci, migliorando l'appropriatezza prescrittiva mediante indirizzi condivisi che guidino il loro impiego ai casi in cui il rapporto costo-benefici sia documentato.

Alla base del diabete tipo 2, condizione multifattoriale complessa, vi sono principalmente alterazioni correggibili dai farmaci incretinici quali la riduzione della produzione di insulina per esaurimento delle beta cellule pancreatiche, la diminuzione dell'effetto del GLP-1, l'iperglicagonemia e la resistenza all'insulina. Questo spiega perché una quota rilevante di pazienti con diabete tipo 2, peraltro, non raggiunge o non riesce a mantenere nel tempo il proprio obiettivo di compenso glicemico.

Obiettivo fondamentale della terapia del diabete è fornire un trattamento tempestivo, efficace e personalizzato in grado di garantire il raggiungimento di valori di emoglobina glicata (HbA_{1c}) personalizzato. Fino a pochi anni orsono la terapia farmacologica del diabete era basata pressoché esclusivamente sulla metformina, sui secretagoghi (sulfoniluree e glinidi), sui glitazoni (oggi solo pioglitazone) e sull'insulina, con l'inesorabile necessità di adeguamenti posologici e potenziamenti nel tempo. Questi farmaci, tuttavia, inducono importanti e dimostrati effetti collaterali che rendono spesso difficile il raggiungimento dell'obiettivo metabolico, limitandone l'efficacia o l'utilizzo. L'ipoglicemia, inoltre, si sta dimostrando come uno dei principali fattori di rischio per eventi cardiovascolari nei pazienti diabetici

I farmaci tradizionali, peraltro, non sempre sono in grado di correggere in modo razionale i multipli difetti che contribuiscono allo sviluppo e al progressivo peggioramento dell'alterazione metabolica. In quest'ottica, trattamenti basati sul difetto fisiopatologico e con un migliore rapporto costo/beneficio devono avere una priorità di utilizzo.

Indirizzo per la corrispondenza

CARLO GIORDA
carlogiordaposta@gmail.com

DOMENICO MANNINO
domenico.mannino@gmail.com

Quella delle gliptine o inibitori della dipeptidil-peptidasi 4 (DPP-4) è una classe farmacologica innovativa. Questi farmaci assicurano una riduzione dell'HbA_{1c} sovrapponibile a quella degli altri farmaci tradizionali e, a fronte di una comprovata efficacia, esercitano un effetto neutro favorevole sul peso corporeo, un rischio praticamente assente di ipoglicemia, un effetto positivo sul profilo di rischio cardiovascolare e un'incidenza di effetti avversi praticamente nulla.

Questi casi, descritti da alcuni dei migliori diabetologi italiani, sono una fotografia della realtà e della complessità dovuta alle comorbidità e all'età dei soggetti che s'incontrano quotidianamente nella gestione del paziente con diabete tipo 2. Leggerli, analizzarli, riflettere sulle scelte fatte è certamente un aggiornamento utile, ma è anche una prova di come l'innovazione farmacologica, in questo caso il sitagliptin, possa essere di grande aiuto nel trattamento di casi complessi.

Ipoglicemia dopo un “insulto” renale

Eugenio Alessi

*UOC Diabetologia ed Endocrinologia,
AO “Bianchi, Melacrino, Morelli”, Reggio Calabria*

Patrizia M. è una donna di 68 anni, casalinga, coniugata con tre figli, affetta da diabete mellito tipo 2 dall'età di 61 anni. Non fuma, non assume alcol e conduce una vita sedentaria.

Giunge alla nostra osservazione nel 2013, circa 2 mesi dopo un ricovero in Osservazione Breve Intensiva per gastroenterite acuta, con nausea, vomito, diarrea, disidratazione e danno renale acuto, con rialzo dei livelli di creatinina (1,8 mg/dl, eGFR 29 ml/min/1,73 m²), rientrati dopo reidratazione (alla dimissione creatinina 1,0 mg/dl, eGFR 58 ml/min/1,73 m²). Al momento del ricovero la terapia ipoglicemizzante era rappresentata da metformina, 1000 mg a colazione e cena e glimepiride, 4 mg a pranzo; alla dimissione è stato consigliato di ridurre la dose di glimepiride a 2 mg/die. Viene inviata al nostro ambulatorio dal medico di medicina generale per il compenso metabolico non ottimale e perché riferisce alcuni episodi di ipoglicemia.

Alla visita si rileva: peso: 65 kg; altezza 159 cm; indice di massa corporea (BMI): 25,8 kg/m²; circonferenza vita: 88 cm; pressione arteriosa: 130/80 mmHg. In anamnesi, oltre al diabete mellito, all'età di 63 anni diagnosi di ipertensione arteriosa essenziale, per cui assume ramipril 5 mg/die. Esibisce un recente esame del fondo oculare, nella norma, e una ecografia addominale, eseguita durante il ricovero, nella norma.

Gli esami ematici mostrano: HbA_{1c}: 7,6%; glicemia plasmatica: 154 mg/dl; creatinina: 1,06 mg/dl (con eGFR 55 ml/min/1,73 m²); funzione epatica nella norma, con esame urine nella norma e normoalbuminuria. Negli esami ematici di circa 8 mesi prima l'HbA_{1c} era 8,1%, la creatinina era 0,90 mg/dl. La paziente lamenta sporadiche ipoglicemie sintomatiche, confermate dall'automonitoraggio capillare e risolte con l'assunzione di dolci.

In considerazione del compenso metabolico, delle ipoglicemie e della riduzione dell'eGFR, che configura il quadro della nefropatia cronica con riduzione lieve/moderata del filtrato glomerulare e normoalbuminuria, si decide di modificare la terapia ipoglicemizzante, sospendendo glimepiride, riducendo lievemente la dose di metformina e introducendo sitagliptin: sitagliptin/metformina 50/850, 1 cp x 2/die. Si conferma la terapia antipertensiva e si pratica educazione terapeutica focalizzata sulle norme nutrizionali e di attività fisica. S'invia a valutazione nefrologica e si prescrive, fra l'altro, clearance della creatinina nelle urine delle 24 h.

Dopo 3 mesi, alla visita di controllo: lieve calo ponderale (BMI: 24,9 kg/m²); HbA_{1c}: 7,2%; creatinina: 1,0 mg/dl; clearance della creatinina 68 ml/min; normoalbuminuria, profili glicemici domiciliari migliorati, nessuna ipoglicemia. Si conferma la terapia.

Al controllo successivo, dopo circa 3 mesi: ulteriore lieve calo ponderale (BMI: 24,1 kg/m²); HbA_{1c}: 6,8%; creatinina 1,05 mg/dl; eGFR 58 ml/min/1,73 m².

Indirizzo per la corrispondenza

EUGENIO ALESSI
eualessi@yahoo.it

La paziente, successivamente, si sottopone a visite diabetologiche con cadenza semestrale: la terapia viene sempre confermata, la paziente è compliant.

L'ultimo controllo risale al dicembre 2017: il BMI era 24,6 kg/m², l'HbA_{1c} 7,0%, la creatinina: 1,06 mg/dl, con eGFR 54 ml/min/1,73 m². Dal punto di vista delle complicanze croniche, comparsa di retinopatia diabetica non proliferante lieve.

Questo caso clinico sembra confermare i dati di sicurezza ed efficacia di sitagliptin, ma soprattutto la "durability" suggerita dalla letteratura. Può anche considerarsi emblematico dell'aumentato rischio di ipoglicemia in pazienti che subiscono un insulto renale acuto, come emerge da recenti evidenze, specie se trattati con insulina o secretagoghi, anche in caso di recupero della funzione renale.

Bibliografia di riferimento

Derosa G, D'Angelo A, Maffioli P. *Sitagliptin in type 2 diabetes-mellitus: efficacy after five years of therapy*. Pharmacol Res 2015;100:127-34.

Hung AM, Siew ED, Wilson OD, et al. *Risk of hypoglycemia after hospital discharge after acute kidney injury in patients with diabetes*. Diabetes Care 2018;41:503-12.

Ku EJ, Jung KY, Kim YJ, et al.; COSMIC Study. *Four-year durability of initial combination therapy with sitagliptin and metformin in patients with type 2 diabetes in clinical practice*. PLoS One 2015;10:e0129477.

Tollerabilità e Durability: due motivi per scegliere sitagliptin

Lucia Briatore

ASL 2 Savonese, Ospedale Santa Corona, Pietra Ligure

Una donna di 61 anni viene inviata dal medico curante per una visita specialistica diabetologica. La signora ha il diabete mellito tipo 2 da circa 20 anni e soffre anche di ipertensione arteriosa e ipercolesterolemia. L'esame obiettivo risulta nei limiti della norma salvo per la presenza di obesità [peso 76 kg, indice di massa corporea (BMI) 31,6], con spiccata adiposità addominale (circonferenza della vita 108 cm). I valori pressori misurati durante la visita sono 120/80 mmHg.

Gli esami ematici mostrano: normale emocromo, funzione epatica e renale; HbA_{1c} 6,9%; C-LDL 83 mg/dl; microalbuminuria assente.

La paziente sta assumendo i seguenti farmaci: metformina 500 mg dopo i 3 pasti, losartan 50 mg 1 cp e simvastatina 20 mg 1 cp. Non vi è evidenza clinica o strumentale di complicanze diabetiche in corso e la paziente gode di buona salute, salvo per la presenza di diarrea cronica presente dal almeno 5 o 6 anni. La signora riferisce di aver effettuato in passato numerosi accertamenti per individuare le cause della diarrea (esame delle feci, coprocoltura, ricerca del sangue occulto nelle feci) e di aver eseguito in due diverse occasioni la colonscopia, ma tutti gli accertamenti sono risultati nella norma. Il sintomo intestinale crea molto disagio alla paziente, che talvolta si sente in difficoltà a uscire di casa per il rischio di un attacco improvviso di diarrea. Nel sospetto che la diarrea possa essere causata o almeno in parte influenzata dalla metformina, il dosaggio del farmaco viene ridotto a 500 mg 1 volta al dì dopo cena e viene programmato un controllo a distanza di 3 mesi per verificare i risultati di questo cambiamento terapeutico.

La paziente torna alla visita di controllo dopo 3 mesi, come stabilito, e riferisce la totale scomparsa della diarrea. Forse complice la normalizzazione dell'alvo, il peso corporeo è aumentato di 2 kg e gli esami ematici mostrano un peggioramento del compenso glicemico con una HbA_{1c} salita a 7,6%. Dovendo intensificare la terapia ipoglicemizzante senza poter aumentare il dosaggio di metformina e non volendo rischiare un ulteriore aumento del peso, viene prescritto sitagliptin 100 mg al dì, che la paziente decide di assumere al mattino a colazione. La terapia antiipertensiva e ipolipemizzante rimane invariata.

A distanza di 6 mesi la paziente effettua la visita di controllo programmata in cui risulta un peso stabile e una HbA_{1c} 7%. A target valori pressori e di C-LDL.

Nei successivi 4 anni la paziente è stata seguita con follow-up semestrali: in tutto il periodo la HbA_{1c} media è stata di 7,1% e il peso corporeo è aumento di 1 kg. Non si sono sviluppate complicanze diabetiche, né si è più ripresentata la diarrea.

Questo caso clinico mostra tre importanti caratteristiche di sitagliptin: l'estrema tollerabilità, l'effetto neutro sul peso e la buona durability.

Indirizzo per la corrispondenza

LUCIA BRIATORE
luciabriatore@hotmail.com

Sitagliptin in un Paziente con Diabete Mellito Tipo 2 e Insufficienza Renale Cronica non deve essere l'ultimo dei pensieri!

Giunge in ambulatorio nel maggio 2016 il sig. BG di anni 75 in prima visita diabetologica.

In anamnesi familiare, 7 fratelli, 3 dei quali affetti da diabete mellito.

Nel 1998 diagnosi, mediante biopsia epatica, di sarcoidosi per cui inizia terapia steroidea per via sistemica con successivo sviluppo di diabete. La terapia steroidea successivamente viene sospesa. Riferisce da quel momento di avere iniziato ad assumere farmaci ipoglicemizzanti orali e di avere effettuato periodiche visite diabetologiche.

Alla visita di accoglienza: peso: 90,7 kg; altezza: 180 cm; indice di massa corporea (BMI): 28; pressione arteriosa (PA): 150/60; glicemia: 179 mg/dl; HbA_{1c}: 8,4%; creatinina: 1,52 mg/dl; GFR calcolato: 51 ml/min; uricemia: 6,7 mg/dl; microalbuminuria: 283 mg/24 ore.

Terapia in atto: metformina 2000 mg die, glibenclamide 10 mg die, rosuvastatina 10 mg die, irbesartan 300 mg die, amlodipina 10 mg die, acido acetilsalicilico 100 mg die.

In base ai parametri rilevati la terapia viene modificata nel seguente modo: metformina 2000 mg die, repaglinide 3 mg die. Si riprogramma visita di controllo dopo circa sei mesi con esami.

Dicembre 2016: il paziente torna in visita e riferisce di essere stato vittima di una prolungata sindrome simil-influenzale caratterizzata da nausea-vomito e diarrea non accompagnata da iperpiressia, dalla quale si è da poco tempo ripreso. Lamenta comunque intensa astenia.

Peso: 86 kg; glicemia: 129 mg/dl; HbA_{1c}: 8%; creatininemia: 2,62 mg/dl; cl. calc: 23 ml/min; proteinuria 24 ore: 3034 mg/24 ore.

Si sospende la terapia ipoglicemizzante orale e s'impone terapia insulinica a schema quadriniettivo: lyspro colazione 4 U, pranzo 8 U, cena 8 U e glargine 16 U ore 23.00.

Il paziente viene inviato a valutazione nefrologica urgente, si richiedono elettrocardiogramma e *fundus oculi* e si riprogramma visita a 3 mesi con esami.

Aprile 2017: il paziente torna a visita e riferisce difficoltà di gestione della terapia insulinica quadriniettiva, con frequenti episodi d'ipoglicemia sintomatici, per cui ha sospeso la somministrazione dell'insulina lenta serale per timore di episodi di ipoglicemia notturna; riferisce inoltre di avere iniziato da circa 3 mesi una dieta iposodica e ipoproteica su consiglio del nefrologo.

Peso: 88 kg; glicemia: 83 mg/dl; HbA_{1c}: 7,5%; creatininemia: 2,13 mg/dl; Consulenza nefrologica: IR evolutiva in stadio IIIb-IV con proteinuria di

Alessandra Clerico

SC Endocrinologia e Malattie Metaboliche, Azienda Sanitaria Locale Città di Torino

Indirizzo per la corrispondenza

ALESSANDRA CLERICO
alessandra.clerico@aslto1.it

Tabella I. Terapia non insulinica nel diabete tipo 2 con insufficienza renale cronica (da Standard Italiani per la cura del diabete mellito, 2016, mod.)¹.

Stadio IRC	Lieve	Moderata	Grave	Dialisi
eGFR	> 60 ml/min	30-60 ml/min	15-30 ml/min	< 15 ml/min
Gliptine				
Sitagliptin	100 mg/die	50 mg/die	25 mg/die	25 mg/die
Vildagliptin	100 mg/die	50 mg/die	50 mg/die	50 mg/die
Saxagliptin	5 mg/die	2,5 mg/die	2,5 mg/die	NO
Linagliptin	5 mg/die	5 mg/die	5 mg/die	5 mg/die
Alogliptin	25 mg/die	12,5 mg/die	6,25 mg/die	6,25 mg/die

ordine nefrosico; andamento clinico compatibile con quadro di nefropatia diabetica.

ECG: R.S. BAV primo grado.

Fundus oculi: rarissimi microaneurismi.

Si decide di sospendere la terapia insulinica quadriniettiva e si sostituisce con insulina degludec 16 U la sera e sitagliptin 25 mg die^{1,2}. Si sospende inoltre rosuvastatina e si consiglia di iniziare l'assunzione di simvastatina 20 mg + ezetimibe 10 mg (Tab. I).

Luglio 2017: peso: 88 kg; PA: 145/65; glicemia: 99 mg/dl; HbA_{1c}: 7,1%; creatininemia: 2 mg/dl; colesterolo totale: 166 mg/dl; HDL: 59 mg/dl; trigliceridi: 68 mg/dl; proteinuria 24 ore: 1148 mg/24 ore.

Il paziente riferisce riduzione dell'astenia, scomparsa delle crisi ipoglicemiche, maggiore facilità di gestione della terapia diabetologica.

La terapia farmacologica ideale si basa su diversi fattori: efficacia, sicurezza, tollerabilità, compliance, aderenza.

In questo specifico caso, sitagliptin si è dimostrato efficace nel contribuire a raggiungere un compenso metabolico adeguato; sicuro e ben tollerato dal paziente che, avendo ridotto la frequenza di episodi ipoglicemici, ha dimostrato maggiore compliance alla terapia e conseguentemente maggiore aderenza^{3,4}.

Bibliografia

- 1 AMD-SID. *Standard Italiani per la cura del diabete mellito*, revisione 2016.
- 2 Yang M, Wang L, Gu L, et al. *The effects of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in type 2 diabetic patients with moderate to severe chronic kidney disease: meta-analysis of randomized controlled trials by using unadjusted data*. J Diabetes 2017;9:1107-17.
- 3 Walker SR, Komenda P, Khojah S, et al. *Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in chronic kidney disease: a systematic review of randomized clinical trials* Nephron 2017;136:85-94.
- 4 Deacon CF. *A review of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors. Hot topics from randomized controlled trials*. Diabetes Obes Metab 2018;20(Suppl 1):34-46.

Sitagliptin-insulina: 3-0. Efficacia, sicurezza e appropriatezza

Sara Colarusso

Medico specialista in Endocrinologia e Malattie del ricambio, Diabetologa, Centro antidiabete AID Gammacord, Benevento, Campania

Rosario, 54 anni, giunge alla mia osservazione per recente IMA, trattato con PTCA (angioplastica coronarica transluminale percutanea) e stent medicato su Cdx. Familiarità per cardiopatia ischemica e diabete tipo 2 (DM2). Fumatore. Nega patologie degne di nota finora. Di professione è autista. Lieve sovrappeso. Nessuna terapia farmacologica prima dell'evento cardiovascolare.

Contestualmente al ricovero riscontro di: lieve ateromasia carotidea; ipercolesterolemia; DM2 non compensato (HbA_{1c} 9,3%); arteriopatia cronica ostruttiva degli arti inferiori; litiasi biliare; microlitiasi renale.

La diagnosi di DM2 risaliva ad almeno 7 anni prima, non trattato farmacologicamente bensì con raccomandazioni in termini di corretto *lifestyle*, pertanto non seguite dal paziente in maniera ottimale, né supervisionata. Dopo la dimissione ospedaliera, Rosario è in terapia insulinica con analogo rapido glulisina (5-5-5 UI sc) e insulina glargine 14 UI sc alla sera; assume inoltre ACE-inibitore, diuretico, terapia anticoagulante, statina al massimo dosaggio.

Rosario esibisce esami ematochimici nella norma, HbA_{1c} 5,4%; riferisce diverse ipoglicemie che risolve con assunzione di zuccheri semplici più volte al giorno. Funzione renale nella norma.

Essendo in attesa di interventi di rivascolarizzazione agli arti inferiori si prosegue con la terapia insulinica: insulina glulisina 5 UI sc a pranzo e cena; metformina 850, 1 cp a colazione, insulina glargine 12 UI sc alla sera. Resto invariato. Si rinforzano le buone norme di *lifestyle*.

Rosario torna dopo 1 mese, ha effettuato un intervento di PTA (*Percutaneous Transluminal Angioplasty*) all'arto inferiore sinistro; ha proseguito la terapia prescritta: HbA_{1c} 6,1%; profili glicemici domiciliari altalenanti, con varie ipo e iperglicemie. Sta lavorando saltuariamente a causa dei problemi di salute e dimostra mediocre compliance, oltre che umore depresso per le difficoltà che incontra con la gestione della terapia insulinica, determinate dagli episodi ipoglicemici. Pertanto si propone cambio terapeutico: sitagliptin 50/metformina 1000 1 cp pranzo e cena, insulina glargine 10 UI sc alla sera.

Rosario torna dopo 3 mesi; ha completato la rivascolarizzazione all'arto inferiore destro ed è stato sottoposto a ulteriore PTCA miocardica. Esibisce esami ematochimici nella norma, HbA_{1c} 6,4%, profili glicemici discreti. Non ha avuto più episodi ipoglicemici, soprattutto diurni. Appare notevolmente più sereno e concentrato sull'autogestione della sua malattia diabetica, rispettando le buone norme dello stile di vita con ottimi risultati (normopeso, ha smesso di fumare) e ha ripreso gradualmente a lavorare. Pertanto la terapia con sitagliptin, in associazione con metformina, si è rivelata per Rosario, ancora giovane e con recente evento cardiovascolare, una terapia efficace tale da poter sostituire la terapia insulinica utilizzata in condizione acuta ospedaliera, sicura e appropriata, con notevole beneficio sulla qualità di vita e sul grado di soddisfazione del paziente.

[Indirizzo per la corrispondenza](#)

SARA COLARUSSO
Sara.colarusso@libero.it

Diagnosi di Steatoepatite in un soggetto con diabete tipo 2

Annalisa Giandalia

UOC Medicina delle Malattie Metaboliche,
Università di Messina

FR è un uomo di 71 anni, fumatore (10 sigarette al dì), modico bevitore (mezzo bicchiere di vino a cena). È affetto da 6 anni da ipertensione arteriosa, in terapia con enalapril 20 mg/die e, da circa 1 anno, da diabete tipo 2, in trattamento con metformina 1000 mg x 2/die.

Per il riscontro occasionale di rialzo degli enzimi epatici, FR si è recentemente sottoposto a visita epatologica ed esami di approfondimento diagnostico.

L'ecografia dell'addome superiore ha evidenziato una modesta epatomegalia con un aspetto iper-riflettente del fegato, come da steatosi epatica di grado moderato-severo e assenza di splenomegalia. L'elastografia, eseguita mediante Fibroscan (*Vibration-controlled Transient Elastography*), ha mostrato un grado di rigidità epatica pari a 11 kPa, suggestivo di fibrosi. Anche l'indice FLI (*Fatty Liver Index*) era > 60, come nelle condizioni di steatosi. Negativi erano i marcatori virali e gli indici di autoimmunità.

L'epatologo ha quindi formulato la diagnosi di steatoepatite non alcolica (NASH), prescrivendo una dieta ipocalorica a basso contenuto di grassi animali, regolare attività fisica, l'astensione dall'alcol, controlli semestrali degli enzimi epatici e valutazione diabetologica.

Nel nostro ambulatorio sono stati rilevati i seguenti parametri: peso: 86 kg; altezza 172 cm; indice di massa corporea (BMI) 29 kg/m²; circonferenza vita: 107 cm; pressione arteriosa: 130/80 mmHg.

Il paziente esibiva i seguenti esami ematici: HbA_{1c} 7,7%; glicemia 154 mg/dL; creatinina 0,80 mg/dL; colesterolo totale 198 mg/dL; C-HDL: 40 mg/dL; C-LDL: 121 mg/dL; trigliceridi 185 mg/dL; GOT 100 IU/L (v.n. 5-42 IU/L); GPT 80 IU/L (v.n. 5-40 IU/L); gamma-GT: 119 UI/L (vn < 35 UI/L); bilirubina totale 0,90 mg/dL.

In considerazione del quadro metabolico, è stata prescritta al paziente simvastatina 10 mg/die ed è stata modificata la terapia ipoglicemizzante, introducendo sitagliptin: sitagliptin/metformina 50/1000, 1 cp x 2/die.

Alla visita di controllo, dopo 6 mesi, è stato registrato un discreto calo ponderale del paziente (BMI 27,4 kg/m²), lieve riduzione degli enzimi epatici (GOT 88 IU/L, GPT 67 IU/L, gamma-GT: 79 UI/L) e del C-LDL; HbA_{1c} pari a 6,9%. La terapia ipoglicemizzante, ben tollerata, è stata confermata.

Il successivo controllo, 6 mesi dopo, ha evidenziato un quadro metabolico stabile, con HbA_{1c} pari a 6,7%.

La NASH è una condizione patologica comune, caratterizzata da accumulo intraepatico di lipidi e da un quadro di flogosi di grado variabile. Si tratta di una condizione per lo più asintomatica, che può determinare un danno epatico progressivo, che evolve dalla fibrosi fino alla cirrosi.

Si correla a insulino-resistenza e obesità ed è di frequente riscontro nei

Indirizzo per la corrispondenza

ANNALISA GIANDALIA
agiandalia@yahoo.it

soggetti con diabete tipo 2, nei quali è anche più frequente l'evoluzione cirrogena.

La terapia della NASH si basa sulla perdita di peso, ottenuta mediante dieta e attività fisica, sulla correzione delle singole alterazioni metaboliche e dell'insulino-resistenza, al fine di ridurre il rischio cardiovascolare e di progressione della malattia epatica. L'agente insulino-sensibilizzante metformina riduce i livelli serici di GOT e GPT, anche se la sua efficacia sul quadro istologico epatico non è stata dimostrata.

Gli inibitori della DPP-4 sembrano in grado di ridurre il contenuto epatico di lipidi e i livelli serici di enzimi epatici, come dimostrato su modelli animali e in studi clinici, ma i dati disponibili su riduzione di flogosi e fibrosi sono ancora insufficienti.

In particolare, sebbene il suo ruolo nella terapia della steatosi

epatica sia ancora da definire, la terapia con sitagliptin risulta sicura e ben tollerata nei soggetti affetti da epatopatia lieve-moderata, come osservato anche nel nostro paziente.

Bibliografia di riferimento

Angulo P. *Nonalcoholic fatty liver disease*. N Engl J Med 2002;346:1221-31.

Li Y, Liu L, Wang B, et al. *Metformin in non-alcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis*. Biomed Rep 2013;1:57-64.

Nakouti T, Karagiannis AK, Tziomalos K, et al. *Incretin-based antidiabetic agents for the management of non-alcoholic fatty liver disease*. Curr Vasc Pharmacol 2015;13:649-57.

Pappachan JM, Antonio FA, Edavalath M, et al. *Non-alcoholic fatty liver disease: a diabetologist's perspective*. Endocrine 2014;45:344-53.