



Volume quindici Numero quattro Dicembre due milaquindici qual è la città più alta del mondo?



Aggiornamento e Formazione in Diabetologia e Malattie Metaholiche



www.diabete-rivistamedia.it





www.diabete-rivistamedia.it



Seguici sulla pagina dedicata www.facebook.com/rivistamedia

Direttori Scientifici

Carlo Bruno Giorda, Gerardo Medea

Comitato di Redazione

Umberto Alecci, Nicoletta Musacchio, Marco Passamonti, Gaudenzio Stagno

Presidente AMD

Nicoletta Musacchio

Presidente SIMG

Claudio Cricelli

Direttore Responsabile

Patrizia Alma Pacini

Edizione

Pacini Editore S.p.A.
Via Gherardesca 1 • 56121 Pisa
Tel. 050 313011 • Fax 050 3130300
E-mail: info@pacinieditore.it • www.pacinimedicina.it

Marketing Dept Pacini Editore Medicina

Andrea Tognelli

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

Fabio Poponcini

Sales Manager

Tel. 050 3130218 • fpoponcini@pacinieditore.it

Manuela Mori

Advertising Manager

Tel. 050 3130217 • mmori@pacinieditore.it

Redazione

Lucia Castelli

Tel. 050 3130224 • Icastelli@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



Finito di stampare presso le Industrie Grafiche della Pacini Editore Srl. - Dicembre 2015. Rivista stampata su carta TCF (Total Chlorine Free) e verniciata idro.

L'editore resta a disposizione degli aventi diritto con i quali non è stato possibile comunicare

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, Miliano 20122, segreteria@aidro.org, http://www.aidro.org. I dati relativi agli abbonati sono trattati nel rispetto delle disposizioni contenute nel D.Lgs. del 30 giugno 2003 n. 196 a mezzo di elaboratori elettronici ad opera di soggetti appositamente incaricati. I dati sono utilizzati dall'editore per la spedizione della presente pubblicazione. Ai sensi dell'articolo 7 del D.Lgs. 196/2003, in qualsiasi momento è possibile consultare, modificare o cancellare i dati o opporsi al loro utilizzo scrivendo al Titolare del Trattamento. Pacini Editore Srl - Via A. Gherardesca 1 - 56121 Pisa.

EDITORIALE

'evoluzione dell'assistenza al diabete. Dagli storici modelli di integrazione ra specialista e medico di medicina generale alle reti interaziendali C.B. Giorda	191
SEZIONE DI FORMAZIONE PER L'AUTOVALUTAZIO	NE
MPROVE-IT, lo studio che sta cambiando il futuro della prevenzione cardiovascolare	194
oratica professionale	
Oltre la striscia: il punto attuale sui nuovi metodi per il monitoraggio glicemico F. Romeo	201
CASO CLINICO	
Uno strano dolore. I percorsi affascinanti delle eredità multifattoriali C. Artale, U. Alecci, G. Medea, M. Passamonti	206
CONTRIBUTI FORMATIVI	
Anche se gli esami non finiscono mai, qualche volta i sogni si realizzano! 2. Artale	210
TUTTO DIABETE	
'uso del dapaglifozin in una paziente con diabete mellito tipo 2 improvvisamente li difficile compenso S.A. Fontanarosa	212
mpatto del dapagliflozin sul compenso metabolico e sulla qualità di vita n una paziente con diabete mellito tipo 2 con complicanze microvascolari e terapia insulinica intensiva F. Diacono	215
l'innovazione degli inibitori dei trasportatori renali sodio-glucosio: focus su dapagliflozin	217
Esperienza clinica: passaggio da terapia insulinica a exenatide LAR once weekly n diabetici obesi ad alto rischio cardiovascolare Cocco, A. Aiello	221
FOCUS	
automonitoraggio	
l'impatto delle nuove norme UNI-EN ISO 15197:2013 culla qualità dell'automonitoraggio e, quindi, sulla cura del diabete A. <i>Ceriello</i>	224
SEZIONE DI AUTOVALUTAZIONE Risposte ai precedenti questionari, 2015, vol. 15, n. 3	228

Novità 2015

www.diabete-rivistamedia.it



Aggiornamento e Formazione in Diabetologia e Malattie Metaboliche





è on line il SITO WEB DEDICATO ALLA RIVISTA



Videogallery Documenti ufficiali Report Convegni



tutto open access



Iscriviti alla e-newsletter



Diventa Fan della Pagina Facebook della Rivista Media



www.facebook.com/rivistamedia



disponibile la APP gratuita









Dal 2001 accanto ai Medici che curano il diabete

L'Evoluzione dell'Assistenza al Diabete

dagli storici modelli di integrazione tra specialista e medico di medicina generale alle reti interaziendali

Carlo Bruno Giorda

Struttura complessa Malattie, Metaboliche e Diabetologia, ASL Torino 5 L'assistenza al diabete, intesa come binomio diabetologia e medicina generale, vive oggi una sfida determinata dal grande cambiamento che è in atto da alcuni anni. Rispetto a una quindicina di anni fa, è infatti mutata la percezione del problema diabete da parte delle istituzioni, del Servizio sanitario nazionale, dell'industria e dell'opinione pubblica: il continuo aumento della prevalenza e dell'incidenza sia della malattia sia delle complicanze è motivo di allerta a tutti i livelli. È mutato il ruolo del paziente il quale, giustamente, diviene sempre di più un attore primario nella gestione della malattia, richiedendo al team la migliore terapia del momento, ma anche la migliore qualità di vita possibile. Il mutamento dell'offerta terapeutica, da tre classi di farmaci per l'iperglicemia della fine anni '90 siamo ora a dieci classi, induce a ricercare una personalizzazione della terapia "paziente per paziente" e a intervenire con una precocità e un tempismo inusitati. Infine, la necessità di gestione tramite percorsi integrati delle malattie croniche fa sì che la diabetologia sia chiamata a interagire non solo con la medicina generale ma anche, e sempre di più, con molte altre specialità.

Qualcuno potrebbe far notare che l'integrazione tra medico di famiglia e diabetologia, la cosiddetta gestione integrata avviata e sperimentata dalla fine degli anni '90, fonte di discussioni a volte esasperate, ancora oggi è lungi dall'essere attuata in vaste aree del Paese. Per molti professionisti rimane una dichiarazione sulla carta, ma non un metodo di lavoro riconosciuto e messo in atto; solo in alcune Regioni la gestione integrata è regolamentata per legge o con atti amministrativi. Tuttavia, dove essa viene sperimentata, anche solo come forma di comunicazione privilegiata tra specialista e medico di famiglia, determina un sensibile miglioramento del quadro assistenziale con riduzione dei ricoveri, dei costi dell'assistenza e con un aumento della sopravvivenza dei pazienti. A questo proposito, scorrendo i vari lavori della letteratura internazionale, vi sono pochi dubbi; in Italia fanno scuola le pubblicazioni epidemiologiche della Regione Piemonte e della Regione Emilia Romagna (Figg. 1, 2).

Ma occorre riflettere e prendere atto che, nel 2015, una gestione integrata locale potrebbe apparire ormai come un modello limitato. La necessità di uniformare i percorsi diagnostico-terapeutici assistenziali va attualmente oltre i limiti territoriali di un solo Distretto, o anche di una sola Azienda sanitaria, e un coordinamento collaborativo su aree maggiori, interaziendali, di quadrante o di intera Regione, è ormai da ritenersi un'esigenza da valutare. Nell'assistenza al diabete emerge con chiarezza, così come nel caso di altri modelli assistenziali per malattie croniche, che l'unica risposta pos-

Indirizzo per la corrispondenza

CARLO BRUNO GIORDA giorda.carlobruno@aslto5.piemonte.it

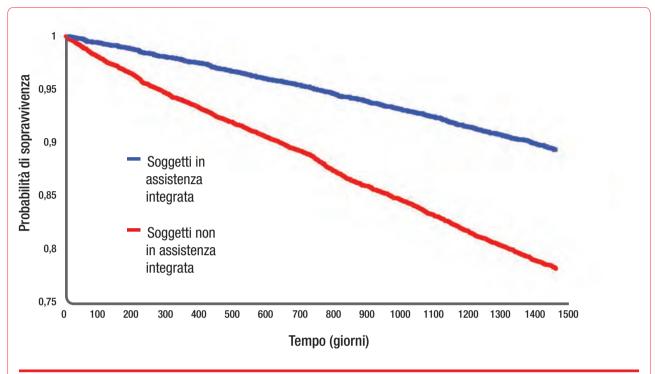
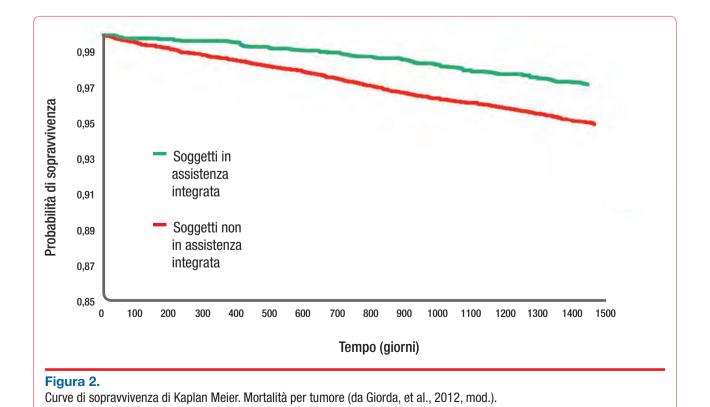


Figura 1.Curve di sopravvivenza di Kaplan Meier. Mortalità per tutte le cause (da Giorda, et al., 2012, mod.).



sibile all'innegabile taglio di risorse in corso nel SSN, sia da ricercare nella suddivisione dei compiti, nel lavoro in equipe allargata con PDTA e audit e nella centralizzazione delle attività specialistiche di secondo e terzo livello o di ricovero. Il tutto in una cooperazione tra la medicina generale, i servizi di diabetologia e gli specialisti delle complicanze. Per fare un esempio concreto, potremmo affermare che non è necessario disporre di numerosi servizi di intervento sul piede, ma di numerosi servizi che eseguano lo screening del piede e centralizzino i casi che devono essere medicati o trattati su poche strutture condivise interaziendali. Sintetizzando, viviamo in un'epoca in cui è necessario iniziare a pensare a modelli di rete interaziendale che integrino su ampi territori le cure primarie, i servizi di diabetologia e gli specialisti delle complicanze.

La scommessa è se le attuali carenze nel trattamento del diabete possano essere migliorate attraverso una riorganizzazione dei servizi e una distribuzione delle risorse verso un modello assistenziale di tipo collaborativo, in modo tale da produrre migliori esiti per la salute e risparmi sui costi. Il motivo per cui si potrebbe pensare che oggi modelli di tale genere siano attuabili va ricercato anche nell'evoluzione straordinaria cha ha avuto la comunicazione di gruppo: l'uso sapiente di sistemi di rapida interazione come i social network, ad esempio le chat di gruppo di whatsapp, permette uno scambio immediato delle informazioni, delle opinioni, e quant'altro, contribuendo sensibilmente a rendere efficiente una rete interaziendale e a potenziare il "team building".

Ma se questo è lo scenario del cambiamento che caratterizza la cura del diabete, e di riflesso il ruolo dei professionisti, appare evidente come anche le istituzioni e gli amministratori debbano fare la loro parte. L'organizzazione dell'assistenza è chiamata ad assecondare armonicamente il cambiamento: è necessario quindi che sia agevolata e mantenuta la rete dei servizi di diabetologia, che sono un fiore all'occhiello del modello italiano e

devono finalmente essere avviati i nascenti, nuovi modelli collaborativi delle cure primarie.

Invece di prevedere sempre e solo tagli agli investimenti e ridimensionamento, se non chiusura, di servizi che operano da decenni, si potrebbe puntare, anche senza nuove risorse, a modelli di assistenza più al passo con l'evoluzione della medicina e delle comunicazioni di gruppo.

Qualcosa si muove in tale senso. Iniziative di rete interaziendali di assistenza al diabete iniziano a essere timidamente proposte in alcune regioni (Emilia Romagna, Lazio, Piemonte, Sardegna): la speranza è che rappresentino un'alternativa mirata a migliorare l'organizzazione, in contrasto con le politiche di sola riduzione della spesa cui abbiamo assistito negli ultimi dieci anni.

Bibliografia di riferimento

- Fuchs S, Henschke C, Blümel M, et al. Disease management programs for type 2 diabetes in Germany. A systematic literature review evaluating effectiveness. Dtsch Arztebl Int 2014;111:453-63.
- Ciardullo AV, Daghio MM, Brunetti M, et al. Audit of a shared-care program for persons with diabetes: baseline and 3 annual follow-ups. Acta Diabetol 2004;41:9-13.
- Ciardullo AV, Daghio MM, Brunetti M, et al. Changes in long-term glycemic control and performance indicators in a cohort of type 2 diabetic patients cared for by general practitioners: findings from the "Modena Diabetes Project". Nutr Metab Cardiovasc Dis 2003;13:372-6.
- Gnavi R, Picariello R, Karaghiosoff L, et al. Determinants of quality in diabetes care process: the population-based Torino Study. Diabetes Care 2009;32:1986-92.
- Giorda CB. The role of the care model in modifying prognosis in diabetes. Nutr Metab Cardiovasc Dis 2013;23:11-6.
- Giorda C, Picariello R, Nada E, et al. The impact of adherence to screening guidelines and of diabetes clinics referral on morbidity and mortality in diabetes. PLoS One 2012;7:e33839.

aggiornamento

IMPROVE-IT

lo studio che sta cambiando il futuro della prevenzione cardiovascolare

IMProved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial

Nella storia della medicina, vi sono studi "pietra miliare" che segnano il punto di non ritorno nel modo di curare una malattia: pensiamo al DCCT (Diabetes Control and Complications Trial) del 1993 che ha cambiato in modo irreversibile il trattamento del diabete di tipo 1 o al 4S, trial che ha dato avvio all'uso di una classe di farmaci di cui non possiamo fare a meno, come le statine. Il tempo ci confermerà se lo studio IMPROVE-IT appartiene a questo gruppo, in quanto attesta, al di là di ogni dubbio che, per guanto riguarda il colesterolo LDL (C-LDL), the lower is better, ovvero esiste una correlazione lineare, anche in fasce molto basse di C-LDL tra discesa del colesterolo e riduzione della morbilità e mortalità cardiovascolare (CV). L'ipotesi concettuale era nota da tempo e non si può dire che non avesse evidenze a suo favore: nello studio PROVE-IT con atorvastatina già si era visto che riducendo il colesterolo a valori intorno ai 40 mg/dl si potenziava la prevenzione CV: tuttavia rimanevano incertezze di fondo, anche perché alcuni ricercatori ipotizzavano un effetto indipendente delle statine al di là della riduzione delle lipoproteine aterogene. Per la prima volta, dopo più di 20 anni, nell'IMPROVE-IT si ottiene un beneficio di prevenzione CV riducendo il C-LDL con un farmaco che non è una statina. È assodato da decenni che elevati valori di C-LDL rappresentano uno dei principali fattori di rischio per le malattie CV, soprattutto in pazienti che cumulano su di sé molti fattori di rischio, come i soggetti con diabete tipo 2. Per questo la riduzione del C-LDL nei soggetti a rischio alto e molto alto, in particolare nella prevenzione secondaria o stati presentati in occasione del congresso di novembre 2014 dell'American Heart Association, ma la pubblicazione sul New England Medical Journal è divenuta disponibile solo dal maggio 2015. Per certi versi, si tratta di una ricerca dalle caratteristiche uniche. Come già accennato, dal 1994, anno in cui è stato pubblicato il famoso studio 4S con simvastatina (SIMVA) (primo trial di intervento di riduzione della colesterolemia con questi farmaci), tutti gli studi di riduzione del rischio CV e di riduzione della colesterolemia sono stati condotti con farmaci appartenenti a questa classe.

Nello studio IMPROVE-IT, viene invece testato ezetimibe (EZE) che presenta un meccanismo d'azione completamente diverso rispetto alle statine, agendo sull'assorbimento del colesterolo a livello intestinale (Fig. 1). È quindi importante capire come la riduzione del colesterolo, ottenuta attraverso un percorso differente da quello delle statine, in associazione alla statina stessa, possa avere effetti benefici e di che entità. Ma non è questa la sola peculiarità dello studio IMPROVE-IT. Rispetto ad altri studi il trial, ad esempio, ha arruolato un numero mediamente maggiore di pa-

Carlo Bruno Giorda

Struttura Complessa Malattie Metaboliche e Diabetologia, ASL Torino 5

Parole chiave
Studio IMPROVE-IT
Prevenzione Cardiovascolare

Indirizzo per la corrispondenza

CARLO BRUNO GIORDA giordaca@tin.it

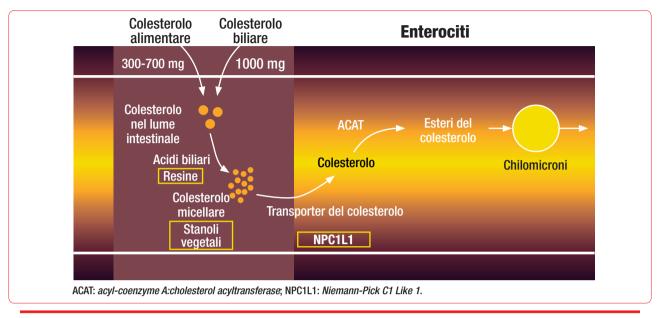


Figura 1.

Assorbimento del colesterolo nell'intestino (adattato e modificato da Champe PC, Harvey RA. In: *Biochemistry*. 2nd ed. Philadelphia: Lippincott Raven 1994; Ginsberg HN, Goldberg IJ. In: *Harrison's. Principles of internal medicine*. 14th ed. New York: McGraw-Hill 1998, pp. 2138-49; Shepherd J. Eur Heart J Suppl 2001;3(suppl E):E2-5; Hopfer U. In: *Textbook of biochemistry with clinical correlations*. 5th ed. New York: Wiley-Liss 2002, pp. 1082-150; Davis JP et al. Genomics 2000;65:137-45).

zienti e, soprattutto, i pazienti sono stati seguiti nel tempo per un follow-up più lungo che consente quindi di testare nel modo migliore sia gli effetti di prevenzione, sia gli eventuali effetti collaterali del trattamento.

Razionale, disegno e andamento dello studio

Lo studio IMPROVE-IT è stato disegnato per stabilire se, portando il C-LDL ben al di sotto di 70 mg/dl grazie alla combinazione di EZE con una statina, si riducano ulteriormente gli eventi CV. La necessità di conoscere questa relazione è basata sul dato che nei pazienti ad alto rischio trattati con statine, continua a permanere un elevato rischio CV residuo. IMPROVE-IT è stato uno studio internazionale, multicentrico, randomizzato, in doppio cieco, di confronto fra terapie, che ha coinvolto 18.144 pazienti ad alto rischio, con sindrome coronarica acuta, tra cui angina instabile, infarto miocardico acuto senza sovraslivellamento del tratto ST (NSTEMI) e infarto miocardico acuto con sovraslivellamento del tratto ST (STEMI). Le caratteristiche più importanti dei pazienti sono riportate nella Tabella I. Lo studio ha valutato l'incidenza di eventi CV maggiori, misurati con endpoint composito di morte CV, infarto del miocardio non fatale, ictus non fatale, nuovo ricovero per sindrome coronarica acuta o rivascolarizzazione coronarica. Tutti i pazienti arruolati hanno iniziato la terapia con EZE/SIMVA 10/40 mg o SIMVA 40 mg. Dal 2005 al 2011, la dose poteva essere titolata a EZE/SIMVA 10/80 mg o SIMVA 80 mg in caso di valori di C-LDL superiori a 79 mg/dl. Dal 2011 per attenersi alle disposizioni delle

Tabella I. Caratteristiche al baseline.

	SIMVA (N = 9077)	EZE/SIMVA (N = 9067)
	%	%
Età (anni)	64	64
Femmine	24	25
Diabetici	27	27
MI prima dell'ACS	21	21
STEMI/NSTEMI/UA	29/47/24	29/47/24
Giorni alla randomizzazione dopo ACS (IQR)	5 (3, 8)	5 (3, 8)
PCI per ACS	88/70	88/70
Terapia ipolipemizzante precedente	35	36
LDL-C all'evento ACS (mg/dL, IQR)	95 (79, 110)	95 (79,110)

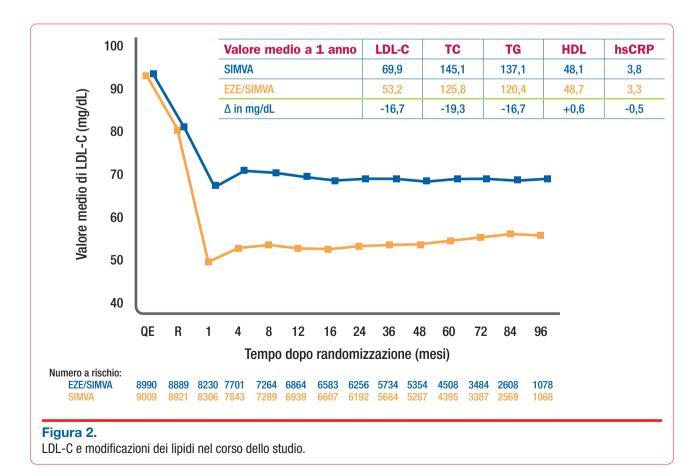
MI: infarto miocardico; ACS: sindrome coronarica acuta; UA: angina instabile; STE-MI: infarto miocardico acuto con sovraslivellamento del tratto ST; NSTEMI: infarto miocardico acuto senza sovraslivellamento del tratto ST; IQR: *interquartile range*; PCI: angioplastica percutanea.

nuove linee guida, che ponevano un obiettivo di LDL inferiore a 70 mg/dl per i pazienti con sindrome coronarica acuta e per altri gruppi considerati ad altissimo rischio di eventi, il protocollo è stato adequato di consequenza, riducendo di 10 mg il livello soglia. I precedenti studi d'esito CV sulle statine non avevano come target il raggiungimento di livelli così bassi di C-LDL. Questa modifica ha comportato un aumento del numero degli eventi necessari per la conclusione dello studio (stabilito in 5250), con consequente aumento del numero dei pazienti arruolati e della durata dello studio. Lo studio ha arruolato i pazienti entro 10 giorni dal ricovero per sindrome coronarica acuta che avevano valori iniziali di C-LDL < 125 mg/dl se naïve a farmaco ipolipemizzante, o < 100 ma/dl se in precedente terapia con farmaco ipolipemizzante di efficacia non superiore a SIMVA 40 mg/die. L'analisi dei dati è stata condotta secondo il metodo ITT "intenzione di trattare" (e cioè includendo tutti i pazienti che sono stati randomizzati a un trattamento indipendentemente dal fatto che lo abbiano poi ricevuto veramente). Sono stati presi in considerazione endpoint (cioè obiettivi) combinati, ovvero la sommatoria di alcuni eventi che si ritengono particolarmente importanti. In questo studio, come in molti studi di prevenzione secondaria CV, gli eventi sono stati: la morte CV, l'infarto miocardico e l'ictus non fatale, la necessità di ospedalizzazione per angina instabile e la necessità di rivascolarizzazione (bypass aorto-coronarico, angioplastica o rivascolarizzazione periferica). La combinazione di questi eventi distinti costituisce l'endpoint primario dello studio.

Il follow-up della ricerca è stato particolarmente lungo, anche perché lo studio si è concluso soltanto quando si è raggiunto un certo numero prestabilito di eventi CV, per salvaguardare la potenza statistica della ricerca. Più in generale, i pazienti sono stati arruolati a partire dalla fine del 2005 sino al 2010 e sono stati poi seguiti sino al 2014. L'osservazione (follow-up) massima, pertanto, è stata di 9 anni, mentre il follow-up medio è stato di 6 anni.

Risultati

Tra i pazienti nuovi (naïve) al trattamento (circa due terzi dei pazienti), il valore medio basale di C-LDL era di 101 mg/dl. Tra i pazienti che all'arruolamento erano in precedente terapia ipolipemizzante, il valore medio basale di C-LDL era di 80 mg/dl. Nel corso dello studio i valori di C-LDL nei gruppi di confronto sono risultati molto bassi. A un anno, il valore medio di C-LDL era di 53 mg/dl nel gruppo in terapia con EZE/SIMVA e di 70 mg/dl nel gruppo in terapia con SIMVA, con una differenza fra i gruppi di 17 mg/dl (Fig. 2).



I risultati dello studio hanno evidenziato che, rispetto a un gruppo di controllo che raggiungeva in media 69,5 mg/dl di C-LDL, l'aggiunta di EZE ha prodotto un ulteriore calo di C-LDL di circa 16 mg/dl. Questo calo ulteriore si è tradotto in una riduzione statisticamente significativa del 6,4% dell'endpoint primario dello studio (Fig. 3) e del MACE, l'endpoint più noto della medicina cardiovascolare (Fig. 4). Tale riduzione è risultata lievemente maggiore nei pazienti che effettivamente assumevano il farmaco dello studio, come evidenziato dall'analisi on treatment.

Oltre al risultato significativo relativo all'endpoint primario composito d'efficacia, i pazienti in terapia con EZE/SIMVA hanno avuto, rispetto ai pazienti in terapia con sola SIMVA, risultati positivi in merito a tre endpoint secondari compositi d'efficacia, ovvero:

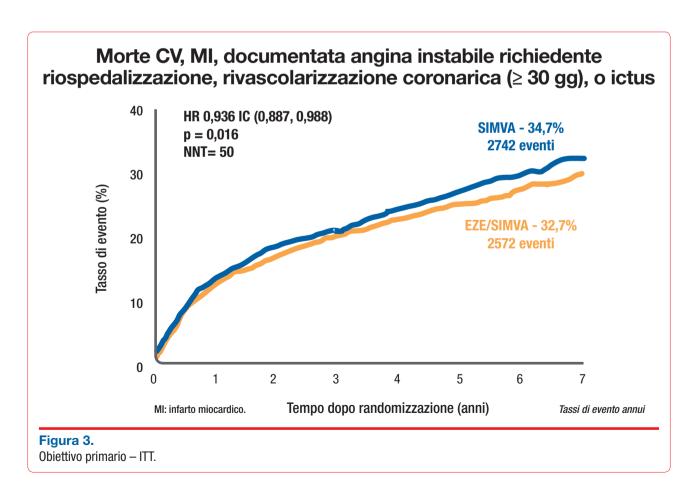
- l'endpoint composito di mortalità per tutte le cause, eventi coronarici maggiori e ictus non fatale si è verificato nel 38,7% dei pazienti in terapia con EZE/SIMVA, rispetto al 40,3% dei pazienti trattati con sola SIMVA (HR 0,948, p = 0,034);
- l'endpoint composito di mortalità per cardiopatia ischemica (CHD), infarto del miocardio non fatale e rivascolarizzazione

- coronarica urgente con angioplastica primaria (PCI) o impianto di bypass aortocoronarico (CABG), a distanza di almeno 30 giorni dalla randomizzazione, si è verificato nel 17,5% dei pazienti con EZE/SIMVA e nel 18,9% dei pazienti con sola SIMVA (HR: 0.912, p = 0.016);
- l'endpoint composito di mortalità per cause CV, infarto del miocardio non fatale, angina instabile documentata con necessità di ricovero, tutte le rivascolarizzazioni (coronariche e non coronariche) a distanza di almeno 30 giorni dalla randomizzazione, e ictus non fatale si è verificato nel 34,5% dei pazienti in terapia con EZE/SIMVA e nel 36,2% dei pazienti trattati con sola SIMVA (HR: 0,945, p = 0,035).

Anche le analisi per sottogruppi pre-specificati hanno evidenziato la superiorità di EZE più SIMVA in tutte le condizioni (Figg. 5, 6).

Interpretazione dei dati e commenti

Molti esperti di prevenzione cardiovascolare temevano un possibile effetto *plateau*, a riprova che il rischio cardiovascolare per ulteriori riduzioni ancora più marcate della co-



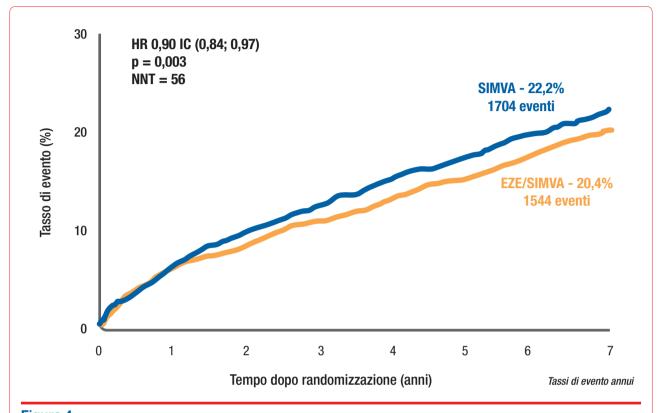


Figura 4.Morte CV, infarto miocardico non fatale o ictus non fatale (MACE).

lesterolemia LDL fosse molto difficile da intaccare: lo studio IMPROVE-IT dimostra che tale ipotesi è infondata ed esiste una zona di possibile riduzione che con l'EZE oggi si può sfruttare.

Vi era una grande attesa per i risultati di questo studio, che avrebbe fornito una serie di informazioni molto importanti per l'attività clinica quotidiana. I risultati hanno colmato un vuoto conoscitivo e dovrebbero essere presi in considerazione dalle future linee guida. L'altro importante e originale settore esplorato è stato quello dell'efficacia di una non-statina, dandoci la possibilità di rispondere alla domanda se l'aggiunta di EZE alla SIMVA, in pazienti che già avevano un controllo molto buono del colesterolo, fosse in grado di fornire ulteriori benefici rispetto a quelli prodotti dalla sola statina.

La risposta è stata positiva, rendendo EZE l'unico farmaco ipolipemizzante non statinico in grado di dimostrare con certezza una riduzione degli eventi CV. Lo studio ha anche mostrato l'ottima tollerabilità di questo farmaco e l'assenza di eventi avversi legati alla sua somministrazione. EZE presenta caratteristiche farmacologiche peculiari che lo rendono unico nel panorama dei farmaci ipolipemizzanti. Il farmaco è infatti capace di inibire l'assorbimento di colesterolo a livello intesti-

nale, sia esso di natura alimentare o presente nell'intestino, grazie al ricircolo per via biliare. Per questo EZE rappresenta un farmaco ideale da associare alle statine, che invece agiscono a livello del fegato. L'associazione con EZE risulta particolarmente vantaggiosa, perché consente di modulare i due principali organi coinvolti nell'omeostasi del colesterolo, consentendo quindi l'ottimizzazione nella riduzione del colesterolo stesso nel sangue. È chiaro che questo tipo di intervento di associazione può essere considerato una vera e propria strategia vincente, considerando soprattutto che le statine in monoterapia, pur risultando estremamente importanti in un'elevata percentuale di pazienti, hanno dei limiti in quanto più del 50% dei pazienti non è a target o non riesce a proseguire nel tempo il trattamento con statine in monoterapia. Una terapia efficace, ma non in tutti. L'associazione con EZE rappresenta quindi un valore aggiunto, in termini sia di tollerabilità sia, soprattutto, di efficacia, perché propone due farmaci con meccanismi d'azione diversi in grado di esercitare un'importante azione sinergica. EZE non è una novità, è da tempo disponibile nella pratica clinica: il medico, in Italia come in altri paesi, può tranquillamente prescrivere la molecola ai suoi pazienti.

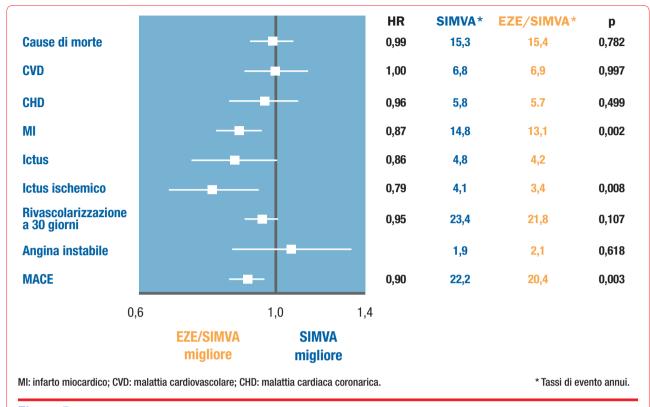


Figura 5.Obiettivi CV individuali e obiettivo composito MACE (*major adverse cardiac events*).

Conclusioni

Possiamo, in conclusione, provare a riassumere le caratteristiche e i punti di forza di IMPROVE-IT.

Lo studio ha reclutato i pazienti durante la sindrome coronarica acuta seguendoli poi naturalmente negli anni: raramente in passato si era presa in esame questa popolazione e fino a oggi avevamo pochi dati per stabilire come affrontare l'ipercolesterolemia in pazienti nella fase dell'attacco cardiaco acuto. In questo trial si è utilizzato un farmaco di uso comune con un meccanismo di azione specifico completamente distinto da quello delle statine, che si può anzi considerare complementare rispetto a esse. Già oggi, infatti, è disponibile l'associazione statina-EZE, che può avere un effetto potenzialmente additivo nel ridurre i valori di C-LDL. Infine, i pazienti inseriti nel trial presentavano valori di colesterolemia superiori a quanto stabilito dalle linee guida, ma non così alti come negli studi precedenti.

Rimane da definire quale è il paziente ideale per l'associazione tra statina ed EZE. È opinione corrente che dopo IMPROVE-IT la terapia di associazione vada consigliata innanzitutto ai soggetti che non riescono a raggiungere il target di C-LDL, specie se sono a elevato rischio CV o hanno già avuto un infarto o altri

episodi acuti. Il paziente oggi può iniziare il trattamento ipolipemizzante con una statina, ma nel caso in cui non si considerino raggiunti i risultati desiderati occorre pensare a un'associazione con EZE piuttosto che a un incremento del dosaggio della statina prescelta. Infatti, è ben noto da alcuni anni che raddoppiando il dosaggio della statina mediamente si ottiene una riduzione ulteriore dei valori di C-LDL pari al 5-6%. L'associazione della statina con EZE porta invece a un 20% di vantaggio ulteriore in termini di calo delle lipoproteine LDL: questo non solo significa che l'associazione farmacologica risulta maggiormente efficace, ma che con questa strategia si possono ridurre gli effetti indesiderati come le mialgie, che aumentano con l'incremento della dose della statina.

Infine, non si può non sottolineare come questo studio sul controllo dei lipidi abbia ulteriormente confermato le differenze esistenti tra i tre principali fattori di rischio cardiovascolare, emoglobina glicata (HbA $_{\rm 1c}$), ipertensione e C-LDL. La brusca riduzione dell'HbA $_{\rm 1c}$, in studi di intervento come ACCORD e VDTA, ha dato risultati modesti in termini di prevenzione di eventi coronarici, con importanti effetti collaterali. Potremmo affermare che è più saggio impedire che l'HbA $_{\rm 1c}$ si deteriori nel tempo piuttosto che aggredirla negli anni successivi. Ancora di più, il controllo

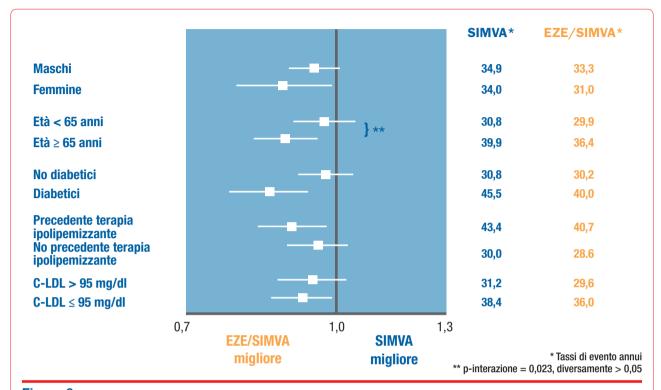


Figura 6. Principali sottogruppi pre-specificati.

dell'ipertensione arteriosa sembra essere molto utile nel soggetto francamente iperteso, molti dubbi stanno invece emergendo sull'utilità di intervenire in soggetti border-line. Del tutto diverso appare il colesterolo: lo studio IMPROVE-IT dimostra che si può ridurre ancora la frequenza di eventi cardiovascolari scendendo a livelli veramente molti bassi, un tempo impensabili, di C-LDL. A tutt'oggi quindi l'ipercolesterolemia si conferma il fattore su cui è più "semplice" intervenire.

pratica professionale

Oltre la Striscia: il punto attuale sui nuovi metodi per il monitoraggio glicemico

Francesco Romeo

SC Malattie Metaboliche e Diabetologia, ASL Torino 5

Parole chiave

Autocontrollo della Glicemia con Strisce Reattive (SMBG) Monitoraggio Continuo del Glucosio (CGM) Monitoraggio Flash del Glucosio

Riassunto

L'autocontrollo glicemico con strisce reattive SMBG (*Self Monitoring Blood Glucose*), è una metodica che ha cambiato la storia della diabetologia, in quanto ha consentito una gestione più accurata e sicura della malattia e al tempo stesso ha dimostrato l'utilità del controllo glicemico intensivo nel prevenire le complicanze della malattia stessa.

Nell'ottica di avere sempre maggiori informazioni e più dettagliate da qualche anno è disponibile

il sistema di monitoraggio in continuo del glucosio (CGM) che consiste nella rilevazione continua, per più giorni, dei livelli di glucosio interstiziale attraverso specifici sensori.

In questo articolo si presentano quelle che sono le caratteristiche tecniche e le evidenze scientifiche

a favore del CGM e anche del nuovo sistema di monitoraggio flash reperibile in Italia da circa un anno. Questi sistemi seppur con diversi limiti, rappresentano sicuramente un'importante alternativa al SMBG e il loro utilizzo regolare nei prossimi anni potrebbe determinare un miglioramento nella cura della malattia e della qualità di vita del paziente associato a una riduzione dei costi complessivi.

L'autocontrollo glicemico con strisce reattive, abbreviabile con l'acronimo inglese SMBG (*Self Monitoring Blood Glucose*), è stato definito lo stetoscopio del team di diabetologia, in quanto contraddistingue in modo inconfondibile questi specialisti, così come lo stetoscopio contraddistingue il cardiologo o il bisturi il chirurgo. È una metodica che ha cambiato la storia della diabetologia: senza di essa, ad esempio, non si sarebbe potuto dimostrare l'utilità del controllo intensivo della glicemia nel prevenire o diminuire le complicanze microvascolari nello storico studio DCCT (*Diabetes Control and Complications Trial*) ¹.

L'attività clinica del diabetologo si basa molto sul dosaggio dell'HbA $_{1c}$, che è senz'altro un esame di fondamentale importanza, in quanto fornisce la media dei valori glicemici degli ultimi tre mesi. Tuttavia presenta dei limiti, in quanto ad esempio alcune malattie del sangue (es.emolisi ed emorragie, varianti delle emoglobine) possono dare valori di HbA $_{1c}$ falsamente alterati. Inoltre i valori di HbA $_{1c}$ non forniscono una misura della variabilità glicemica o della presenza di ipo- e/o iperglicemie. Il controllo glicemico viene valutato in maniera più efficace attraverso la combinazione di HbA $_{1c}$ e autocontrollo glicemico.

Proprio per questo ai glucometri attuali la comunità scientifica chiede di

Indirizzo per la corrispondenza

FRANCESCO ROMEO romeo.francesco@aslto5.piemonte.it

essere accurati (cioè che il dato sia il più possibile vicino al valore reale) e precisi (cioè che il dato sia ripetibile e riproducibile). In quest'ottica sono state definite le nuove norme ISO 2013 cui tutti le aziende dovranno adeguarsi entro maggio 2016; uno sforzo per avere glucometri sempre più attendibili ²

L'SMBG è ancora oggi la metodica più affidabile per la determinazione del glucosio nei fluidi corporei, ma presenta tuttavia delle criticità. Il primo luogo le informazioni fornite sono discontinue, in quanto anche i pazienti più scrupolosi eseguono massimo 6-8 determinazioni di glicemia capillare/die; inoltre non fornisce informazioni sull'andamento glicemico durante la notte (a meno che il paziente non si svegli appositamente per eseguire il controllo). Non informa dell'occorrenza di possibili eventi ipo- o iperglicemici, e inoltre, cosa poco gradita alla maggior parte dei pazienti, necessita di una goccia di sangue per ogni controllo. Da qui la necessità di avere anche la disponibilità di altre metodiche con caratteristiche diverse.

Da diversi anni ormai è disponibile in Italia il sistema di monitoraggio in continuo del glucosio (CGM), anche se il suo utilizzo ha iniziato a essere regolare solo negli ultimi tempi.

Il monitoraggio in continuo del glucosio consiste nella rilevazione continua, per più giorni, dei livelli di glucosio interstiziale attraverso specifici sensori. Il liquido interstiziale è quel fluido che si trova tra il sistema di trasporto del glucosio, che sono i vasi sanguigni, e il loro destinatario finale cioè le cellule (Fig. 1). In condizione di stazionarietà glicemica i valori di glucosio plasmatico coincidono con quelli interstiziali. Ma nel momento in cui si hanno rapide variazioni della glicemia, come per esempio dopo i pasti, questa condizione viene meno. Si crea un periodo temporale detto lag time, che può andare da un minimo di 5 minuti fino a un massimo di 20 minuti, in cui i due sistemi non sono più in equilibrio. È una condizione fisiologica ma di cui bisogna tenere conto. È il motivo per cui anche un sistema così sofisticato necessita comunque di almeno tre calibrazioni/die attraverso l'autocontrollo glicemico tradizionale, da eseguire in condizioni di stabilità glicemica (preferibilmente prima dei tre pasti) i cui risultati vanno inseriti manualmente nel sistema, al fine di calibrarlo.

Sono oggi disponibili in commercio diversi tipi di sistemi di monitoraggio in continuo di glucosio. Sono costituiti da un sensore, da un trasmettitore e da un monitor-ricevitore.

Il sensore è generalmente ad ago-cannula impiantabile. Solo un unico sistema utilizza una cannula da microdialisi. Il sensore ad ago-cannula è costituito da una cannula di pochi mm in teflon e da un sistema di connessione.

All'interno della cannula è presente un elettrodo in platino e una matrice con la glucosio-ossidasi, che è l'enzima di rilevazione. In presenza di glucosio e ossigeno si ha una reazione ossidativa con la formazione di una corrente elettrica proporzionale ai valori di glucosio. Un algoritmo matematico trasforma la differenza di potenziale in un dato numerico che viene inviato al trasmettitore.

Il tramettitore ha le dimensioni di una moneta di due euro e la

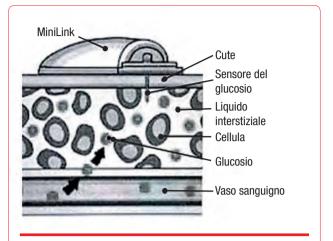


Figura 1.Il sensore rileva il valore di glucosio nel liquido interstiziale che è il fluido che si trova fra le cellule e i vasi sanguigni.

forma di una chiocciola. Raccoglie le informazioni dal sensore, le registra e le invia ogni 5 minuti al monitor ricevitore. Il dato inviato è la media dei valori di glucosio rilevati uno ogni 10 secondi nei 5 minuti precedenti. Il sistema è quindi in grado di rilevate 288 valori di glucosio interstiziale/die.

Il monitor ricevitore può essere retrospettivo o real-time. Il monitoraggio di tipo retrospettivo è usato essenzialmente dal medico. Il paziente non visualizza i dati che vengono scaricati a posteriori in ambulatorio e visualizzati solo dai professionisti attraverso specifici software.

La maggior parte dei monitor real-time invece ci forniscono diverse informazioni in base alle quali il paziente può prendere decisioni in tempo reale (Fig. 2). Oltre al valore in assoluto del glucosio è possibile visualizzare il grafico del trend del glucosio nelle precedenti 3-6-12-24 ore. Su diversi monitor sono anche presenti le frecce di tendenza che ci orientano su quella che sarà la variazione dei valori di glucosio nel tempo. Una freccia in alto indica che il glucosio sta crescendo di 1-2 mg/dl al minuto e che quindi, per esempio, fra 20 minuti il valore dovrebbe aumentare di circa 20 mg/dl. Se le frecce in alto sono due vuol dire che la velocità di crescita è superiore ai 2 mg/dl e che quindi fra 20 minuti il valore sarà aumentato non meno di 40 mg/ dl. La stessa cosa, in senso opposto, prospettano le frecce di tendenza in basso. Alcuni sistemi sono dotati anche di allerta di ipo- o iperglicemia. Si tratta di segnali acustici o vibratori che avvertono il paziente quando i valori raggiungono i limiti di ipoe/o iperglicemia precedentemente impostati dal medico. Sono disponibili anche allerte predittive di ipo- e iperglicemie che avvertono quindi già quando i valori tendono a spostarsi al di fuori di range predefiniti. A differenza quindi dell'autocontrollo glicemico tradizionale, che ci da informazioni di tipo puntiforme, il



Figura 2.Esempio di *monitor real time*: oltre al valore del glucosio in assoluto è visibile il grafico del trend di glucosio e le frecce di tendenza.

monitoraggio in continuo ci da una visione molto più dettagliata di guello che è l'andamento glicemico.

Esistono dei sistemi di monitoraggio indipendenti e dei sistemi integrati con i microinfusori. Il monitor in questi casi contiene anche il serbatoio per l'erogazione di insulina, la cannula e il set di infusione. L'erogazione non viene ancora regolata dal sensore in base ai valori di glucosio rilevati, ma è attivo da qualche anno un sistema chiamato GLS che rappresenta sicuramente il primo passo verso la formulazione del pancreas artificiale. Se il valore di glucosio scende sotto i livelli di guardia e il paziente, nonostante i segnali di allerta di ipoglicemia, non interviene, il microinfusore ferma automaticamente la somministrazione di insulina per due ore.

Da marzo di quest'anno è inoltre disponibile un nuovo sensore integrato a microinfusore in grado di arrestare l'erogazione di insulina basale ancor prima dell'ipoglicemia, ma già quando si ha una tendenza ad avvicinarsi al valore limite basso preimpostato. In altri termini l'arresto dell'erogazione avviene già quando il glucosio è in discesa e il sensore prevede che possa arrivare entro 30 minuti a non più di 20 mg/dl sopra il limite di glucosio basso. Non solo, il sistema è in grado di riattivare automaticamente di nuovo l'erogazione, ma solo a patto che il valore di glucosio del sensore possa trovarsi entro 30 minuti ad almeno 40 mg/dl al di sopra del limite di glucosio basso.

Questo nuovo sistema rappresenta sicuramente una novità assoluta, molto interessante in quanto previene, in particolar modo ma non solo, una delle evenienze più temute dai diabetologi e soprattutto dai pazienti con diabete mellito tipo 1, che è l'ipoglicemia notturna.

Anche il sistema di monitoraggio in continuo, come in parte già accennato, presenta dei limiti: in primis il lag time con la conseguente necessità di almeno tre calibrazioni attraverso glice-

mie capillari/die. La perdita di sensibilità del segnale nel tempo con consequente ridotta accuratezza del sistema. I sensori sono infatti operativi per un massimo di 14 giorni. Altro limite è il tempo necessario sia per l'educazione e il training del paziente che per lo scarico e l'analisi dei dati. Infine la mancanza di budget dedicati. È una procedura definita "time expensive" e "money expensive". Proprio in questa ottica è importante individuare correttamente le caratteristiche dei pazienti che potrebbero beneficiare di questo sistema di monitoraggio (link web n. 1) Secondo gli standard italiani per la cura del diebete mellito 3. Il CGM, in associazione alla terapia insulinica intensiva, in pazienti con diabete tipo 1 selezionati e di età superiore ai 25 è uno strumento utile per ridurre l'HbA_{1c} ⁴. Il CGM può essere di utilità nel ridurre l'HbA_{1c} in diabetici tipo 1 in altre classi di età, in particolare nei bambini e comunque nei soggetti che dimostrano una buona aderenza all'utilizzo continuativo dello strumento 5. Lo Studio STAR3 6 ha dimostrato la superiorità del CGM associato all'infusione sottocutanea continua di insulina (CSII), rispetto all'autocontrollo tradizionale associato a terapia insulinica multiniettiva (MDI) in termini di riduzione di HbA_{1c} in pazienti con diabete mellito tipo 1.

Risultato ottenuto senza aumentare il rischio di ipoglicemie anche nei pazienti che avevano ottenuto una riduzione della HbA_{1c} al di sotto del 7%.

Nel complesso diverse metanalisi hanno dimostrato una riduzione delle HbA_{1c} dello 0,25% nei pazienti con CGM νs SMBG, con associata una riduzione sia delle ipoglicemie che delle iperglicemie $^{7.8}$. L'utilità di questo strumento è stata dimostrata in pazienti con diabete mellito tipo 1 selezionati, adeguatamente istruiti e con microinfusore, mentre minore è stata l'evidenza nei pazienti con diabete mellito tipo 1 in terapia insulinica multiniettiva $^{6.9}$.

Contrastanti sono le evidenze sull'utilità del CGM in gravidanza complicata da diabete pregestazionale. Alcuni studi dimostrano un beneficio sia sugli outcome materno-fetali che sul compenso glicemico, mentre evidenze più recenti ne hanno evidenziato la scarsa utilità ¹⁰.

Un altro interessante campo di applicazione del CGM potrebbe essere quello del monitoraggio in continuo del glucosio in pazienti critici ricoverati, in cui sono necessarie frequenti determinazioni glicemiche e in cui spesso è difficile mantenere un buon compenso glicometabolico.

Un recente studio condotto in diversi reparti di terapia intensiva ha dimostrato che il CGM *vs* l'autocontrollo glicemico con strisce reattive in pazienti critici, anche non diabetici, ha determinato una riduzione sia dei costi complessivi che del carico di lavoro infermieristico. Il tutto mantenendo analoga sicurezza in termini di ipoglicemia e analoga efficacia metabolica (link web n. 2).

Dal 1 di ottobre del 2014 è disponibile anche in Italia (settimo paese dell'Unione europea) il primo sistema di monitoraggio flash del glucosio interstiziale. Questo sistema non ha la pretesa, almeno per ora, di sostituire il CGM ma di collocarsi a metà



Figura 3.Sistema di monitoraggio flash: è sufficiente avvicinare il lettore al sensore per avere un valore di glucosio in tempo reale.

tra l'automonitoraggio tradizionale e quello in continuo, per ridurre i costi per l'acquisto delle strisce reattive e migliorare la qualità di vita dei pazienti. È costituito da un sensore e da un lettore (Fig. 3). Il sensore, che ha le dimensioni di una moneta di due euro, si applica sulla parte posteriore del braccio e misura per 14 giorni consecutivi i livelli di glucosio interstiziale. La grande novità è che non necessita di calibrazione in quanto il sistema sfrutta l'azione di un mediatore dell'osmio (wiredenzyme), che riduce la dipendenza della reazione dall'ossigeno e ne evita la saturazione. In questo modo il sensore è più stabile, meno suscettibile alle variazioni in vivo dell'ossigeno e meno sensibile alle comuni interferenze elettroattive. Nonostante ciò è comunque consigliato ai pazienti nei casi in cui i valori non corrispondano ai sintomi o quando appaiono paradossali rispetto alle attività condotte di ricorrere comunque al controllo glicemico capillare.

Il lettore altro non è che un ricevitore in grado di rilevare un valore di glicemia al minuto attraverso una scansione di un secondo. Può acquisire i dati anche attraverso i vestiti semplicemente avvicinandolo al sensore. Fornisce oltre al valore glicemico in assoluto grafici di andamento glicemico facilmente comprensibili. Il sistema di monitoraggio flash rappresenta sicuramente una grossa novità nel panorama diabetologico internazionale, in quanto per la prima volta non è necessario ricorrere a una puntura per ottenere il valore di glucosio circolante.

Sono state espresse cautele circa la reale affidabilità del sistema, essendo a oggi poche le evidenze che sembrerebbero garantirne l'attendibilità (link web n. 3). Necessita quindi di un maggior utilizzo nella pratica clinica (attualmente i sensori sono a totale carico economico dei pazienti) e ulteriori e consistenti

evidenze scientifiche prima che possa, a tutti gli effetti, essere utilizzato routinariamente come nuovo sistema di monitoraggio del glucosio.

Bibliografia

- UK Prospective Diabetes Study Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes. Lancet 1998;352:837-53.
- International Standard ISO 15197:2013. In vitro diagnostic test systems requirements for blood-glucose monitoring systems for self-testing in managing diabetes mellitus. ISO, Ginevra 2013.
- ³ Associazione Medici Diabetologi Società Italiana di Diabetologia. Standard italiani per la cura del diabete mellito 2014.
- The Juvenile Diabetes Research Foundation Continuous Glucose Monitoring Study Group. Continuous glucose monitoring and intensive treatment of type 1 diabetes. N Engl J Med 2008;1359:1464-76.
- Juvenile Diabetes Research Foundation Continuous Glucose Monitoring Study Group. Factors predictive of use and of benefit from continuous glucose monitoring in type 1 diabetes. Diabetes Care 2009:32:1947-53.
- ⁶ Bergenstal RM, Tamborlane WV, Ahmann A, et al., STAR 3 Study Group. Effectiveness of sensor-augmented insulin-pump therapy in type 1 diabetes. N Engl J Med 2010;363:311-32.
- Juvenile Diabetes Research Foundation Continuous Glucose Monitoring Study Group. The effect of continuous glucose monitoring in well-controlled type 1 diabetes. Diabetes Care 2009;32:1378-83.
- ⁸ Garg S, Zisser H, Schwartz S, et al. Improvement in glycemic excursions with a transcutaneous, real-timecontinuous glucose sensor. A randomized controlled trial. Diabetes Care 2006;29:44-50.
- ⁹ Bergenstal RM, Klonoff DC, Garg SK, et al., for the ASPIRE In-Home Study Group. *Threshold-based insulinpump interruption for reduc*tion of hypoglycemia. N Engl J Med 2013;369:224-32.
- Cordua S, Secher AL, Ringholm L, et al. Real-time continuous glucose monitoring during labour and delivery in women with type 1 diabetes-observations from a randomized controlled trial. Diabet Med 2013;30:1374-81.

Link web di riferimento

- http://www.gidm.it/pdf/1-2014/Per-Consultazione.pdf.
- ² http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4161875/.
- ³ http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3920854/.

SEZIONE DI AUTO VALUTAZIONE 1) Il "lag time" è: Il tempo necessario per raggiungere l'equilibrio fra i valori di glucosio plasmatico e cellulare Il tempo necessario per raggiungere l'equilibrio fra i valori di glucosio plasmatico e interstiziale Il tempo necessario per raggiungere l'equilibrio fra i valori di glucosio interstiziale e cellulare Nessuna delle risposte precedenti 2) Il sistema CGM di almeno quante calibrazioni/die necessita? Nessuna Una Tre Sei 3) Il sistema CGM si è dimostrato superiore rispetto al SMBG, in termine di riduzione di HbA_{1c} e di eventi ipoglicemici, in quali categorie di pazienti? Solo nei pazienti in cui era associato a microinfusore Solo nei pazienti in terapia insulinica multiniettiva In entrambe le categorie di pazienti In nessuna delle due categorie di pazienti 4) Nei pazienti con monitoraggio flash della glicemia con che frequenza temporale va sostituito il sensore? Sette giorni Quattordici giorni Ventuno giorni

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





Ventotto giorni

Uno Strano Dolore I percorsi affascinanti delle eredità multifattoriali

Antefatto

Sono stati necessari molti incontri per venire a capo delle malattie che affliggono il signor Francesco, settantuno anni, di alta statura, in lieve sovrappeso, simpatico, energico, gioviale, molto giovanile, un forte fumatore che mi ha scelto come medico di famiglia cinque anni fa. Un'ipertensione arteriosa sisto-diastolica severa, particolarmente resistente alla terapia, ci ha impegnato molto. Man mano che si approfondiva la nostra conoscenza sono venute alla luce altre importanti patologie: il diabete mellito tipo 2, una stenosi da placca del 30% della carotide interna sinistra, un discreto sovrappeso (BMI = 27), un'arteriopatia obliterante periferica degli arti inferiori con numerose irregolarità delle pareti arteriose senza stenosi particolarmente impegnative, una discopatia cervicale senza compressione midollare o radicolare, una poliposi del colon.

Abbastanza aderente alle cure, assume con discreto successo un'associazione di candesartan 32 mg, idroclorotiazide 25 mg, lacidipina da 6 mg, adottata dopo edemi importanti con l'uso di amlopidina 10 mg/die, bisoprololo 2,5 mg/die, cardioaspirin 100 mg e omeprazolo da 10 mg, simvastatina 40 mg, metformina 2000 mg die in tre somministrazioni.

Con diversi interventi educativi mirati si era perseguito, con grande difficoltà, il successo per una sospensione del fumo di sigaretta (più di venti al di) che il paziente non era mai riuscito a ottenere prima. Dopo circa un anno dalla sospensione il signor Francesco riprende a fumare adducendo i forti disagi psichici e familiari, conseguiti alla scoperta nella coniuge di una neoplasia maligna del sistema linfatico. Da allora, dopo insistenti sollecitazioni mediche, afferma di aver "quasi" abolito il fumo, anche se con i familiari nutriamo forti dubbi su quest'affermazione.

I valori pressori, con i mesi, sono diventati accettabili il più delle volte e il diabete mellito, nonostante le difficoltà di imporre uno stile di vita adeguato, si è sempre mantenuto ampiamente entro valori accettabili, non avendo mai superato i 170 mg/dl due ore dopo i pasti e il valore di 6,6% di emoglobina glicata. Nel periodo peggiore della malattia linfo-proliferativa della moglie, però, in un quadro di peggioramento generale dei parametri pressori e di laboratorio ho riscontrato, per una sola volta, un valore di 8,4% di emoglobina glicata. Il colesterolo LDL è stato sostanzialmente nel target di 70 mg/dl negli ultimi tre anni.

1° Step

Da qualche anno il signor Francesco, assieme alle tante problematiche asintomatiche che lo portano spesso dal medico, lamenta un disturbo che lo incuriosisce alquanto.

Avverte, in alcuni momenti della giornata e la notte a letto, dei fastidiosi

Corrado Artale¹ Umberto Alecci² Gerardo Medea³ Marco Passamonti⁴

 ¹ Medico di Medicina Generale e Diabetologo, Area Metabolica Nazionale SIMG, Siracusa;
 ² Medico di Medicina Generale, Componente Commissione Regionale per il Prontuario Terapeutico Ospedaliero/Territoriale della Regione Sicilia (PTORS)
 ³ Responsabile nazionale Area Metabolica SIMG;
 ⁴ Medico di Medicina Generale, SIMG Varese;
 ⁴ Collaboratore nazionale Area Metabolica SIMG

Obiettivi

Rendere facilmente accessibili e fruibili i mezzi clinico-strumentali per la diagnosi di polineuropatia diabetica, privilegiando la semplice semeiotica clinica rispetto alle diagnostiche di alta tecnologia Incoraggiare la medicina di famiglia ad approcciare con semplicità una patologia complessa e multiforme, ben più diffusa di quanto si creda Guida ai sintomi neuropatici Il caso clinico come narrazione della complessità clinica e attenzione al rapporto empatico con le persone Il significato dei fattori ambientali e genetici coinvolti nella patogenesi del danno neuronale nel diabete

Parole chiave

Polineuropatia Diabetica Dolorosa Simmetrica Neuropatia Diabetica Precoce Fattori Genetici Multifattoriali nel Diabete

Indirizzo per la corrispondenza

CORRADO ARTALE c.artale1@virgilio.it

bruciori ai piedi, accompagnati da un vistoso arrossamento della cute. Nel volgere di due anni questo disturbo si è attenuato spontaneamente per poi ritornare senza una causa. Il fenomeno riguarda entrambi i piedi e si concentra nell'area plantare, accompagnandosi a una vaga ma disturbante sensazione di dolore urente che non trova rimedio in alcun modo.

L'aspetto dei piedi è apparentemente normale per l'età, ma la cute appare secca. I peli sono scomparsi da qualche tempo e il colorito è congesto. Non c'è desquamazione apparente e il trofismo cutaneo appare scadente per l'età. Non c'è evidenza di distrofie ungueali né di affezioni micotiche. La forma del piede è regolare, non sono presenti callosità o duroni.

Domanda 1

Può un diabete di recente diagnosi presentarsi con complicanze qià nella fase iniziale della malattia?

Risposta

Bisogna premettere che la diagnosi di polineuropatia diabetica è ampiamente sottostimata. Essa è già presente in molti pazienti senza che il medico la rilevi clinicamente ¹¹. La storia naturale della neuropatia diabetica sembra farsi più chiara; pare che alcuni pazienti diabetici presentino una predisposizione genetica, in termini di suscettibilità alla neuropatia, che li rende più sensibili allo sviluppo della complicanza, nonostante talvolta un buon compenso glicemico. Come apparirà chiaro alla fine del caso clinico in esame, l'aspetto genetico assumerà un ruolo primario ¹.

Domanda 2

Perché il sintomo principale in questa persona è un dolore urente?

Risposta

Si tratta di un sintomo tipico e iniziale delle neuropatie caratteristiche delle piccole fibre nervose, una manifestazione prettamente sensitiva, simile alla sindrome dei piedi urenti, spesso presente nelle prime fasi della neuropatia con successiva evoluzione a polineuropatia diabetica sensitivo-motoria ².

Domanda 3

Può essere presente neuropatia diabetica nella condizione di alterata glicemia a digiuno (IFG) o di alterata tolleranza al carico (IGT) rispetto a soggetti con normale tolleranza al glucosio (NGT) ³?

Risposta

La prevalenza di polineuropatia è leggermente aumentata negli individui con IGT e IFG rispetto a quelli con NGT. L'associazione con circonferenza della vita e arteriopatia periferica (PAD) suggerisce che il contrasto all'obesità addominale e ai fattori causali delle arteriopatie periferiche possono costituire obiettivi importanti per le strategie di prevenzione della polineuropatia diabetica ⁹.

Non v'è dubbio che i fattori di rischio associati a queste forme precoci sono il compenso metabolico, la pressione arteriosa, i lipidi plasmatici, la durata del diabete, l'indice di massa corporea, il fumo di sigaretta e il consumo di alcol ⁴⁵.

2° Step

Nel corso degli ultimi due anni, dalle conoscenze acquisite e dagli accertamenti prescritti sono certo che non è presente una sofferenza ischemica degli arti inferiori tale da giustificare il fastidio accusato. La riduzione del flusso arterioso è lieve e non giustifica alcun sintomo assimilabile a quello dichiarato. Non vi è alcuna claudicatio e la sintomatologia non si aggrava con il cammino. Urge una valutazione clinico-strumentale della sintomatologia accusata.

Si applicano i criteri diagnostici di tipo clinico validati e raccomandati per il sospetto, la prevenzione e la diagnosi della polineuropatia diabetica. Per quanto attiene l'indice di neuropatia diabetica (DNI) riportato in Tabella I, si assegna il punteggio 1 all'ispezione per la cute secca, il punteggio 0,5 per un riflesso achilleo rinforzato, il punteggio 0,5 per una ridotta sensibilità vibratoria del dorso dell'alluce al diapason. La sommatoria dei punteggi è 2, per cui si attribuisce al test la positività.

I metodi e gli strumenti utilizzati sono di semplice reperimento e di facile uso. Come si può facilmente dedurre dalla Tabella II, chiunque, dotandosi di un mono-filamento da 10 gr, un diapason da 128 hertz, uno spillo, un batuffolo di cotone e un martelletto da riflessi può accostarsi alla diagnosi.

Domanda 1°

Sono sufficienti i metodi clinico-strumentali per la diagnosi di polineuropatia diabetica (DPN) o s'impongono accertamenti più complessi e costosi?

Tabella I. Indice di Neuropatia diabetica (DNI) (da Standard Italiani per la Cura del Diabete Mellito, 2014) ⁶.

	Punteggio (per ogni lato)
Ispezione del piede: deformità cute secca callosità infezione ulcera	Normale = 0 Alterato = 1 (se ulcera: + 1)
Riflessi achillei	Presente = 0 Con rinforzo = 0,5 Assente = 1
Sensibilità vibratoria dell'alluce	Presente = 0 Ridotta = 0,5 Assente = 1

Test positivo: > 2 punti.

Risposta

L'uso delle seguenti tabelle validate, estratte da STANDARD ITA-LIANI PER LA CURA DEL DIABETE MELLITO 2014, consente nella maggior parte dei casi di avvicinarsi alla diagnosi, senza utilizzare metodiche più complesse.

La diagnosi di neuropatia diabetica è di esclusione, anche se raramente sono necessari esami strumentali.

Inoltre nei diabetici può essere presente una neuropatia non diabetica, che può essere efficacemente trattata. Altre forme di neuropatia quali la polineuropatia demielinizzante infiammatoria cronica (CIDP), o cause di polineuropatia come la carenza di vitamina B12, le gammopatie monoclonali, l'ipotiroidismo e l'uremia devono essere escluse prima di formulare la diagnosi di DPN. A tal fine, sono utili la rilevazione dei segni clinici, il dosaggio plasmatico di vitamina B12 (in particolare in presenza di uso prolungato di metformina), protidogramma elettroforetico, creatinina e TSH. I Deficit di sensibilità a distribuzione simmetrica e distale con o senza sintomi neuropatici tipici sono molto suggestivi di DPN; nei casi atipici e dubbi, è necessario richiedere una consulenza neurologica e l'esecuzione di esami elettrofisiologici ⁶.

Domanda 2

Come si ricavano i segni di deficit neuropatico per gli arti inferiori?

Risposta

L'uso della Tabella II è semplice ed efficace, così come riportato dagli *Standard Italiani per la Cura del Diabete Mellito 2014*.

Domanda 3

Come orientarsi nella diagnosi di dolore neuropatico quando non si è specialista?

Risposta

Sono in uso crescente dispositivi di screening per discriminare il dolore neuropatico da quello nocicettivo.

Ad esempio il DN4, un questionario con un breve esame obiettivo nell'aria del dolore che, di facile uso anche da parte di non specialisti, dimostra (al *cut-off* di 4) una sensibilità dell'ottanta per cento e specificità del novantuno per cento per la diagnosi di dolore neuropatico e di neuropatia diabetica dolorosa ⁶.

3° Step

I sintomi, chiaramente neuropatici, fanno pensare immediatamente a una polineuropatia diabetica simmetrica. Non c'è nessun appiglio per mettere in campo sospetti per un'origine spinale o centrale (infiammatoria o degenerativa).

Sorprende la brevità del decorso clinico del diabete manifesto e il reperto, pressoché omogeneo e costante, di glicate adeguate ai target per l'età.

Tabella II. Modalità di valutazione dei segni di deficit neuropatico agli arti inferiori (da Standard Italiani per la Cura del Diabete Mellito, 2014) ⁶.

Funzione nervosa	Dispositivi e/o modalità
Sensibilità pressoria	Monofilamento 10 g sul dorso dell'alluce
Sensazione vibratoria	Diapason 128 Hz sul dorso dell'alluce
Sensibilità dolorifica	Puntura di spillo sul dorso dell'alluce (su cute integra)
Sensibilità tattile	Batuffolo di cotone sul dorso del piede
Riflessi	Riflessi rotuleo e achilleo
Forza muscolare	Estensione dell'alluce, dorsiflessione della caviglia

Sebbene ci siano i criteri clinici per una diagnosi di DPN, si opta lo stesso per un esame elettromiografico degli arti inferiori. Nonostante i tempi lunghi per ottenere la prestazione in regime mutualistico, nessuna sorpresa ci giunge dallo specialista neurologo: l'esame è perfettamente normale.

Alla mia meraviglia riguardo alla precocità di comparsa della complicanza neuropatica il signor Francesco mi racconta la storia della madre, anch'essa diabetica, che per molti anni ebbe a soffrire di una forma particolarmente grave di neuropatia che si complicò negli anni con progressive deformazioni del piede fino a un piede di Charcot, alle ulcere e alle amputazioni di qualche dito del piede. Ravvisando nel paziente alcune somiglianze fisionomiche con una gentilissima signora che avevo curato venti anni prima come consulente diabetologo, scopro così, casualmente, di aver conosciuto e seguito a tratti la lunga malattia della madre del signor Francesco.

La storia clinica di questa signora mi è rimasta impressa nella memoria per aver curato la sua malattia, lunga e insidiosa, nell'arco di trenta anni in forma di contatti sporadici, essendo la paziente, allora, in carico ad altro medico e regolarmente seguita da un centro antidiabetico.

Nei periodi in cui la complicanza neuropatica dei piedi si andò lentamente aggravando con le deformazioni articolari, le difficoltà deambulatorie, le lesioni trofiche, le ulcere, le gangrene, il piede di Charcot, mi sorprese sempre la sostanziale modestia delle alterazioni glicemiche del diabete pluriennale della paziente e il fatto che difficilmente presentasse, anche in tarda età, glicate superiori a 7%. In sostanza una forma di diabete tipo 2 che durò circa trent'anni con profili glicemici sempre accettabili e glicate medie di 6,5. Ciononostante la neuropatia diabetica iniziò precocemente e negli anni pregiudicò la qualità di vita e la salute dell'ammalata, fino alle sue forme più gravi e invalidanti. Morì, poi, in tarda età per scompenso cardiaco.

Quest'ultima scoperta mi conferma sempre più la multifattorialità genetica della malattia diabetica e che non sempre vi è una relazione diretta fra gravità dello scompenso glicemico e com**Tabella III.** Versione italiana del questionario di screening del dolore neuropatico DN4 (da Standard Italiani per la cura del Diabete Mellito, 2014) ⁶.

Questionario DN4

Compilare il questionario scegliendo una risposta per ciascuno dei punti proposti nelle domande riportate sotto:

Intervista al paziente

Domanda 1. Il dolore ha una o più delle seguenti caratteristiche?

Bruciante/urente Sì No Sensazione di freddo doloroso Sì No Scosse elettriche Sì No

Domanda 2. Il dolore è associato a uno o più dei seguenti sintomi nell'area del dolore stesso?

4. Ipoestesia al tatto Sì No

Esame del paziente

Domanda 3. Il dolore è localizzato nella stessa area dove l'esame fisico può rilevare una o più delle seguenti caratteristiche?

Ipoestesia al tatto Sì No Ipoestesia alla puntura Sì No

Domanda 4. Nell'area dolente il dolore può essere causato o peggiorato dallo:

7. Sfioramento della pelle Sì No

Punteggio del paziente:/10

parsa di complicanze neuropatiche. L'esistenza di fattori familiari e ambientali in determinati individui può condizionarne la comparsa precoce.

Certo è che dovrò prendermi cura dei piedi del signor Francesco con un'attenzione maggiore di quanto si possa ipotizzare.

Domanda 1

Come mai l'esame elettromiografico è muto in casi come questo?

Risposta

La velocità di conduzione nervosa dipende dalla presenza del rivestimento mielinico, similmente a quanto accade alla guaina che riveste il cavo di rame delle trasmissioni telefoniche, ed è amplificata dalla presenza dei nodi di Ranvier; le fibre nervose deputate alla percezione termica del calore, a quella dolorifica e alle funzioni involontarie sono sottili, amieliniche, di tipo C, la cui conduzione, relativamente lenta, non viene riflessa nei test elettrofisiologici standard. I pazienti che presentano bruciore ai piedi o alle mani, portatori di un disturbo delle piccole fibre, vengono spesso etichettati come "nevrotici", poiché il loro disturbo non è rilevabile con i comuni test elettrofisiologici ^{7 10}.

Domanda 2

Quando sono interessati i piccoli nervi e territori ristretti è possibile trovare segni clinici facilmente evidenziabili?

Risposta

Non è assolutamente facile e spesso l'esame clinico è negativo nelle fasi precoci. Una forma pura di polineuropatia delle piccole fibre può essere presente anche precocemente e si caratterizza per la presenza di sintomi e segni di danno delle piccole fibre (dolore, insensibilità dolorifica e termica, allodinia) in assenza di anormalità dello studio di conduzione del nervo surale e richiede per la conferma lo studio delle piccole fibre con biopsia di cute o delle soglie termiche ⁸. Si tratta, perciò, di polineuropatia diabetica cronica dolorosa (PNDD), la cui prevalenza è dell'undici per cento, insidiosa all'inizio con dolori urenti, formicolio e intorpidimento, peggioramenti notturni e scarsa obiettività neurologica ⁹.

Bibliografia

- Sundkvist G. Aldose reductase gene polymorphisms and diabetic polyneuropathy. Presented at the 12th Annual Scientific Meeting of the Diabetic Neuropathy Study Group of the European Association for the Study of Diabetes, Baltonfured, Hungary, August 29-31, 2002.
- Bonetti F, Cavicchi M, Scalabrini E, et al. Il dolore neuropatico in medicina interna. It J Med 2002;3:86-96.
- ³ Ziegler D, Rathmann W, Dickhaus T. Prevalence of polyneuropathy in pre-diabetes and diabetes Is associated with abdominal obesity and macroangiopathy: the MONICA/KORA Augsburg Surveys S2. Diabetes Care 2008;31:464-9.
- Boulton AJ, Vinik Al, Arezzo JC, et al. Diabetic neuropathies: a statement by the American Diabetes Association. Diabetes Care 2005;28:956-62.
- Veglio M, Sivieri R. Prevalence of neuropathy in IDDM patients in Piemonte, Italy. The Neuropathy Study Group of the Italian Society for the Study of Diabetes, Piemonte Affiliate. Diabetes Care 1993;16:456-61.
- 6 www.standarditaliani.it.
- Vinik A, Pittenger G, Burcus N, et al. Neuroprotective effects of novel neurotherapeutic topiramate in diabetes patients. Presented at the 18th International Diabetes Federation Congress, Paris, France, August 24-29, 2003 (abstract 918).
- Malik R, Veves A, Tesfaye S, et al. On behalf of the Toronto Consensus Panel on Diabetic Neuropathy. Small fiber neuropathy: role in the diagnosis of diabetic sensorimotor polyneuropathy. Diabetes Metab Res Rev 2011;27:678-84.
- Thrainsdottir S. Peripheral polyneuropathy in type 2 diabetes mellitus and impaired glucose tolerance. Correlations between morphology, neurophysiology, and clinical findings. In: Lund University, Faculty of Medicine Doctoral Dissertation Series 2009:67. http://lup.lub.lu.se/record/1466061.
- Sorensen L, Liu D, Molyneaux L, et al. Loss of epidermal small nerve fibers reflects severity of neuropathic pain. Presented at the 18th International Diabetes Federation Congress, Paris, France August 24-29, 2003 (abstract 200).
- Herman WH, Kennedy L, for the GOAL A1C Study Group. Physician perception of neuropathy in a large type 2 diabetes population (GOAL A1C study) confirms underdiagnosis of neuropathy in everyday clinical practice. Presented at the 18th International Diabetes Federation Congress, Paris, France, August 24-29, 2003 (abstract 198).

Anche se gli esami non finiscono mai, qualche volta i sogni si realizzano!







www.diabete-rivistamedia.it/videocontributi-formativi-un-nuovo-metodo-dicomunicazione-congressuale/

Corrado Artale

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

A Trapani, lo scorso maggio, durante l'11° Congresso Regionale della Società italiana di Medicina generale e delle Cure primarie, si è sperimentata una nuova versione di un metodo originale e innovativo di comunicazione congressuale.

Il metodo, già vincitore come poster al 31° Congresso Nazionale SIMG 2014, è stato riproposto abbassando ulteriormente i tempi di realizzazione.

Nell'ambito dello spazio dedicato all'Area Metabolica si sono tenute due tavole rotonde:

- il diabete: un colosso di grande agilità;
- appropriati e aggiornati: progressi ed evidenze in lipidologia.

L'originalità dei due talk show sta nell'aver posto diciassette importanti quesiti, riguardanti le attualità emergenti in queste discipline, così centrali per la medicina generale, a ben undici relatori ed esperti invitati allo scopo.

L'essere riusciti a imporre tre minuti, assolutamente cronometrati, ai relatori per la risposta è stata la chiave di volta di tutto il metodo.

Il divieto di proiettare più di **tre slide**, l'imposizione di un linguaggio fatto più di **messaggi da portare a casa, slogan, paro- le chiave**, rifuggendo dalla completezza, ha condotto a ridurre la durata complessiva dei due talk a meno di un'ora, lasciando quindici minuti alla discussione con i colleghi intervenuti.

Due tavole rotonde di questo livello, condotte con i metodi tradizionali, avrebbero comportato una durata superiore alle tre ore. Un risultato interessante e inedito in un periodo di grave difficoltà per chi si occupa di organizzare e finanziare eventi congressuali. Una grossa opportunità di ridurre i costi, senza sfoltire la quantità dei messaggi che si vogliono dare.

L'originalità del linguaggio imposto ai relatori ha contribuito a far passare concetti univoci, chiari, immediatamente utilizzabili nella pratica professionale.

I ritmi veloci, l'alternarsi continuo dei diversi relatori, l'implacabilità del cronometro, la cruciale importanza dei quesiti posti, sono riusciti a tenere incollati alle poltrone tutti gli intervenuti, senza mai cadute dell'attenzione.

Dopo la difficoltà di imporre a relatori autorevoli tempi così ridotti e linguaggi irrituali, graditissimi sono giunti gli apprezzamenti di tutti, soprattutto dei colleghi più giovani. Grazie ai colleghi del Consiglio Direttivo Regionale Siciliano e all'amico Gerardo Medea, Responsabile Nazionale dell'Area Metabolica, per aver ispirato e incoraggiato l'esperimento.

MEDIA

TUTTO DIABETE



NOTIZIE DAL MONDO DEL FARMACO



NOTIZIE DAL MONDO DELLA DIAGNOSTICA



NOTIZIE DAL MONDO DEI DEVICE



FOCUS



L'uso del Dapaglifozin in una Paziente con Diabete Mellito tipo 2 Improvvisamente di difficile Compenso

Descrizione

Antonella è una giovane donna di 43 anni, coniugata con due figli, alla quale è stato diagnosticato il diabete mellito tipo 2 (DMT2) circa 8 anni fa. Fino a oggi il suo diabete è sempre stato ben compensato, assumendo regolarmente e con molta attenzione la sua terapia, che negli anni è cambiata. Racconta infatti, in maniera un po' confusa, di aver assunto inizialmente metformina, poi l'associazione sitagliptin e metformina da sola e poi insieme alla glimepiride a dosaggio di 3 mg, successivamente liraglutide 1,8 mg più pioglitazone e metformina, sino alla terapia insulinica basal-bolus, iniziata a dicembre 2014 per un improvviso e inspiegabile, a suo dire, scompenso glicemico. È proprio in questa fase di scompenso glicemico che, verso marzo 2015, Antonella giunge alla mia osservazione accompagnata dal marito allarmato per lo stato di salute della moglie che era peggiorato così improvvisamente e che, nonostante la complessa terapia insulinica, non migliorava.

Antonella precisa da subito la sua scrupolosa aderenza alla terapia e alla dieta, sottolineando con orgoglio lo sforzo che in passato aveva fatto, al momento della diagnosi della sua malattia, per dimagrire circa 20 kg; risultato che ora vede minacciato dall'aumento di peso che lei imputa alla terapia insulinica oltre a un senso di gonfiore e malessere generale.

Antonella appare mortificata e frustrata per l'impatto negativo che la terapia insulinica e l'automonitoraggio glicemico stanno avendo sulla sua vita lavorativa, essendo una commerciante e dovendo avere, per questo, relazioni frequenti con il pubblico senza parimenti riuscire a ottenere dei risultati glicemici ottimali che le consentano di recuperare quello stato di benessere che lei considera ormai perso.

All'anamnesi familiare il padre è deceduto all'età di 51 anni per incidente stradale, mentre la madre ha riscontrato il diabete mellito tipo 2 solo di recente, all'età di 67 anni ed è in buon controllo con la terapia orale.

All'anamnesi patologica remota Antonella riferisce di essere ipertesa e un po' tachicardica dalla stessa epoca del diabete e di assumere per questo nebivololo 5 mg/die; ha inoltre una diagnosi di ipotiroidismo da tiroidite di Hashimoto da epoca non ben precisata in buon controllo con L-tiroxina 125 mcg/die. Il compenso glicemico, dopo un esordio di malattia nel 2007 con emoglobina glicosilata di 10% (la paziente pesava all'epoca circa 97 kg), è sempre stato buono sino a dicembre 2014, quando tutto improvvisamente cambia senza una causa evidente e Antonella è costretta quindi, suo malgrado, a iniziare la terapia insulinica, che riferisce essere la seguente: aspart 10 Ul a colazione, 15 Ul a pranzo, 15 Ul a cena; glargine 30 Ul ore 22.30; metformina unidie 1000: 1 cpr dopo cena.

Stefania Anna Fontanarosa

Specialista ambulatoriale diabetologia ed endocrinologia, ASL Lecce Distretto Campi Salentina, Consigliere Regionale AMD Puglia

Parole chiave
Diabete Mellito tipo 2
Compenso glicemico

Indirizzo per la corrispondenza

STEFANIA ANNA FONTANAROSA stefaniafontanarosa@teletu.it Gli esami ematochimici, che mi porta in visione al momento della visita a marzo 2015, risalgono a dicembre 2014 e mostrano un evidente scompenso glicemico con una HbA_{1c} pari a 9,3%; una buona funzionalità renale [creatinina 0,7 mg/dl eGFR (velocità di filtrazione glomerulare stimata) 108 ml/min), un LDL non a target pari a 125 mg/dl e un'anemia sideropenica (ferritina 5 mcg/L, sideremia 27 mcg/dl, Hb 11,7], per la quale ha assunto una terapia marziale prescritta dal suo MMG. Nonostante la terapia insulinica, il profilo glicemico eseguito a domicilio dalla paziente non è dei migliori e rivela una variabilità glicemica notevole con iperglicemie sopra i 200 e ipoglicemie inferiori a 70-60 mg sia a digiuno che 2 ore dopo i pasti, definita per questo dalla paziente come "glicemia ballerina".

All'esame obiettivo si osservano: peso 74 kg, altezza 159 cm, circonferenza vita 105 cm, indice di massa corporea (BMI) 29 kg/m², pressione arteriosa sistolica/diastolica (PAS/PAD)

120/80 mmHg; FC 72 bpm ritmica; assenza di soffi carotidei, polsi periferici normosfigmici.

Per escludere errori di somministrazione della terapia insulinica indago sulla sede e sulla modalità di somministrazione dell'insulina e scopro che gli aghi usati dalla paziente sono di 8 mm e che la tecnica usata non è adeguata alla dimensione degli aghi. Quindi le prescrivo gli aghi da 4 mm, la simvastatina 20 mg, le modifico un po' la terapia insulinica sulla base del profilo glicemico esibito riducendo a 26 le unità di glargine e a 8 UI, 15 UI e 12 UI quelle di aspart, riservandomi ulteriori modifiche terapeutiche dopo la visione degli esami da me prescritti che avevano il fine di rispondere alla domanda pressante della paziente del perché le stesse succedendo tutto questo. Richiedo quindi il dosaggio degli Ab anti GAD, Ab anti transglutaminasi, emoglobina glicosilata, emocromo, esame urine, glicemia e c-peptide.

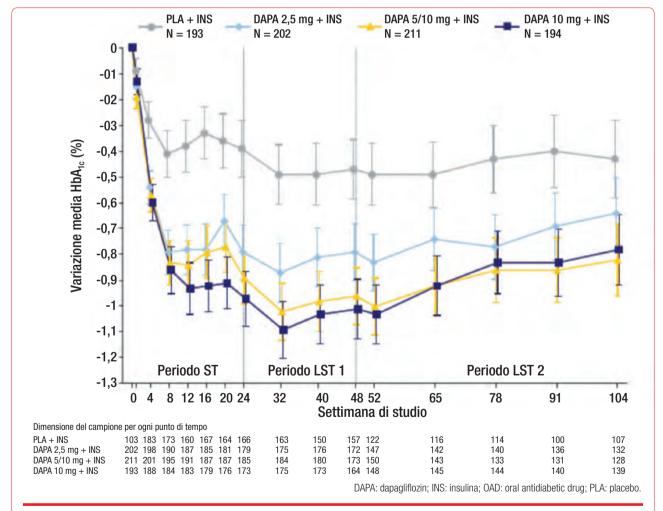


Figura 1. Efficacia di dapagliflozin sull'HbA_{1c} nello studio di add-on a insulina (da Wilding et al., 2014, mod.).

Tabella I. Parametri clinico-metabolici.

	Base prima della tx con dapaglifozin	3 mesi	6 mesi
Peso	74	72	73
Circonferenza vita cm	105	95	96
BMI	29	28	28
HBA _{1c}	9,3%	7,4%	7,4%
Glicemia	190 mg/dl	126	118
Pressione arteriosa mmHg	120/80	110/80	120/80
GFR ml/min	106	106	106

Trattamento

Antonella si presenta in ambulatorio con gli esami eseguiti: Hb 12,7 g/dl, glicemia 190 mg/dl; HbA $_{1c}$ 9,2% (77 mmol/mol sec IFCC); Ab anti GAD 892 U/mL; Ab anti transglutaminasi (IgA e IgG) negativi; esame urine NDS; c peptide 0,20 ng/ml.

Il risultato degli esami svela finalmente il motivo per il quale ha perso il suo compenso glicemico improvvisamente e convalida il mio sospetto diagnostico di un diabete a patogenesi autoimmune dell'adulto non richiedente inizialmente insulina (NIRAD). Il sapere il motivo per cui sarà costretta a eseguire la terapia insulinica per sempre paradossalmente, dà sollievo ad Antonella, perché la libera da eventuali sensi di colpa di cattiva gestione della sua malattia. Rimane ancora lo sconforto però per l'aumento di peso e per la difficile gestione della terapia insulinica in base alle glicemie capillari che rimangono estremamente variabili nell'arco dell'intera giornata. Decido per questo di giocarmi la carta del dapaglifozin rammentando lo studio di Wilding et al., che ne ha dimostrato l'efficacia sul peso corporeo e sull'HbA_{1c} in aggiunta a insulina e prescrivo la seguente terapia: Glargine 26 UI ore 22,30, aspart 8 UI a colazione, 15 UI a pranzo, 12 UI a cena; dapaglifozin 10 mg a colazione; metformina unidie 1000 2 cpr dopo cena; confermo la terapia antipertensiva e ipolipidemizzante.

Raccomando alla paziente di bere 2 litri di acqua e di eseguire correttamente il monitoraggio glicemico a digiuno e due ore dopo i pasti con uno schema a scacchiera, per adeguare la terapia insulinica in maniera da raggiungere una glicemia a digiuno non superiore a 130 mg e non inferiore a 100 mg e una glicemia dopo i pasti non superiore a 140 mg e non inferiore a 90 mg. Le prescrivo, inoltre, una visita cardiologica, oculistica e un ecocolor doppler dei tronchi sovraortici (TSA) come follow-up per le complicanze macro- microangiopatiche.

Risultati

Dopo tre mesi di terapia la paziente ritorna in ambulatorio felice di essere riuscita finalmente a gestire le sue glicemie e di aver perso peso nonostante non sia stata sempre attentissima alla dieta. All'esame obiettivo il peso è pari a 72,5 kg, la circonferenza vita a

95 cm, il BMI a 28 e la pressione arteriosa uguale a 110/80 mmHg. La sensazione di benessere della paziente è confermata dal miglioramento degli esami ematochimici eseguiti a maggio 2015 che rivelano: HbA_{1c} 7,4%, glicemia 126 mg/dl, creatinina 0,7 (EGFR 109 ml/min), colesterolo totale 169 mg/dl, HDL 54 mg/dl, LDL 96 mg/dl, albuminuria estemporanea 0,9 mg/dl.

Antonella riferisce inoltre, di aver dovuto eseguire dopo due mesi di terapia una terapia antibiotica per una cistite senza esser stata costretta a sospendere il dapaglifozin. Le suggerisco, per questo, di assumere periodicamente un integratore del tipo Uroxin per evitare eventuali recidive di infezioni delle vie urinarie e di bere acqua. A sei mesi dall'inizio del trattamento i dati antropometrici ed ematochimici sono confermati. La visita oculistica eseguita dalla paziente non presenta segni di retinopatia diabetica; la visita cardiologica e l'ecocolordoppler dei tronchi sovraortici non li ha ancora effettuati.

Conclusioni

L'aggiunta alla terapia insulinica del dapaglifozin ha permesso alla paziente di ritrovare: 1) il compenso glicemico perso in brevissimo tempo (tre mesi circa), a differenza di quanto successo fino a tre mesi prima con la sola terapia insulinica senza riscontro di ipoglicemie; 2) di ridurre le unità di insulina come numero di somministrazioni e come unità; 3) di perdere peso e 4) di riacquistare il senso di benessere perso.

La capacità del dapaglifozin di ridurre la glicemia con un meccanismo indipendente dall'insulina può risultare un ottimo alleato insieme all'insulina, come dimostrato dalla risposta clinica di Antonella, nel trattare i pazienti con diabete mellito tipo 2 a patogenesi autoimmune anche se a oggi non vi sono in letteratura dati certi in quanto gli studi sono ancora in corso.

Bibliografia di riferimento

Exploring the Potential of the SGLT2 Inhibitor Dapaglif lozin in Type 1 Diabetes: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Pilot Study. Diabetes Care 2015;38:412-9.

Wilding JP, Woo V, Rohwedder K, et al. *Dapagliflozin in patients with type 2 diabetes receiving high doses of insulin: efficacy and safety over 2 years.* Diabetes Obes Metab 2014;16:124-36.

Impatto del Dapagliflozin sul Compenso Metabolico e sulla Qualità di Vita

in una paziente con diabete mellito tipo 2 con complicanze microvascolari e terapia insulinica intensiva

Fabrizio Diacono

U.O. Diabetologia e Malattie Metaboliche, Presidio Ospedaliero Territoriale di Nardò (LE) Azienda Sanitaria Locale Lecce

Parole chiave

Riduzione Fabbisogno Insulina e Peso

La paziente BM, 54 anni, presentava in anamnesi di rilievo: pregressa abitudine tabagica, dieta libera con aumentato apporto di glicidi e lipidi, vita sedentaria, obesità, ipertensione arteriosa e dislipidemia. Il diabete mellito tipo 2 veniva diagnosticato circa 5 anni prima, con verosimile ritardo diagnostico, visto che già si registravano: piede diabetico neuropatico con ulcera interdigitale, nefropatia stadio G1A2 K-DIGO, retinopatia diabetica già lasertrattata. Attuale terapia insulinica intensiva con lispro 6, 12 e 10 unità (U) ai tre pasti e glargine 30 U la sera. La paziente riferiva disagio associato alle complicanze della malattia e alla terapia multi iniettiva, risultante in un automonitoraggio non sistematico, in un non controllo delle abitudini alimentari. All'EO di rilievo: peso 93 kg, BMI 36 kg/m², circonferenza vita (CV) 128 cm, pressione arteriosa (PA) 140/90 mmHg, *Diabetic Neuropathy Index* 3 sn. 2 dx. I parametri ematochimici di rilievo: glicemia 167 mg/dl, HbA_{1c} 8,8%, GFR (CKD-EPI) 103 ml/min, microalbuminuria 103 mg/24 h.

Venivano impostati: correzione dello stile di vita, automonitoraggio glicemico strutturato, introdotta terapia con metformina (1000 mg a pranzo e cena), incrementata glargine a 34 U.

A 3 mesi la paziente presentava HbA_{1c} di 7,7% con riduzione ponderale di 3 kg. Il profilo glicemico non risultava ottimale (Tab. I). Veniva introdotto dapagliflozin 10 mg 1 cp al dì, ridotta lispro a sole 10 U a pranzo e 8 U a cena.

A 6 mesi la ${\rm HbA_{1c}}$ era del 6,7% con ulteriore riduzione di peso di 3 kg. Non riferiva eventi avversi all'assunzione del dapagliflozin. Esibiva un profilo glicemico nettamente migliorato (Tab. II). Riferiva stato di benessere sostanzialmente legato al buon compenso metabolico e al decremento ponderale. Veniva sospesa lispro e ridotta la glargine a 30 U.

A 9 mesi la paziente presentava peso di 85 kg (BMI 32,8 kg/m²), HbA $_{1c}$ mantenuta a 6,8%, GFR (CKD-EPI) 97 ml/min, microalbuminuria 57 mg/24 h, la PA 130/80 mmHg. Il quadro di ulcera si era risolto con piena autonomia funzionale dell'arto. La paziente riferiva pieno benessere. Il dapagliflozin, un inibitore del SGLT2, è indicato nel trattamento del diabete mellito tipo 2 in monoterapia e in associazione con ipoglice-mizzanti orali o insulina $^{1-3}$. I vantaggi additivi, oltre alla riduzione della glicata (in monoterapia: 0,55-1,45% 1) sono: riduzione di peso, della pressione arteriosa, un esiguo rischio di eventi ipoglicemici. Il mecca-

Indirizzo per la corrispondenza

FABRIZIO DIACONO

Dott.diacono@gmail.com

Tabella I. Profilo glicemico pre introduzione di dapagliflozin.

Pre colazione	2 h post	Pre pranzo	2 h post	Pre cena	2 h post
128	148	160	180	132	156
145	160	145	210	156	178
121	172	142	145	120	167

Tabella II. Profilo glicemico post introduzione di dapagliflozin.

Pre colazione	2 h post	Pre pranzo	2 h post	Pre cena	2 h post
98	132	132	145	120	150
102	145	120	156	100	145
133	156	148	168	120	148

nismo di azione insulino-indipendente rende questa classe di farmaci utile in tutti gli stadi di malattia. Nel nostro caso è di straordinario interesse che, nonostante la relativamente lunga storia di malattia e il quadro di multiple complicanze microvascolari, il dapagliflozin in associazione a insulina e metformina ha contribuito a un notevole decremento ponderale, a una riduzione del dosaggio e del numero di iniezioni giornaliere di insulina (con eliminazione dei boli ai pasti). L'esito è un netto miglioramento del quadro metabolico e della qualità di vita della paziente.

Bibliografia

Fioretto P, Giaccari A, Sesti G. *Efficacy and safety of dapagliflozin, a so-dium glucose cotransporter 2 (SGLT2) inhibitor, in diabetes mellitus.* Cardiovasc Diabetol 2015:14:142.

Wilding JP, Woo V, Soler NG, et al. *Long-term efficacy of dapaglipfozin in patients with type 2 diabetes mellitus receiving high doses of nsulin: a randomized trial.* Ann Intern Med 2012;156:405-15.

Wilding JP, Norwood P, T'Joen C, et al. A study of dapagliflozin in patients with type 2 diabete mellitus receiving high doses of insulin plus insulin sensitizers: applicability of a novel insulin-independent treatment. Diabetes Care 2009;32:1656-66.

L'innovazione degli inibitori dei trasportatori renali sodio-glucosio: Focus su Dapagliflozin

Claudio Lambiase

Centro Diabetologico ASL Salerno DS 67 Mercato S. Severino, Salerno

Parole chiave SGLT2i Dapagliflozin

Indirizzo per la corrispondenza

CLAUDIO LAMBIASE clalamb@libero.it

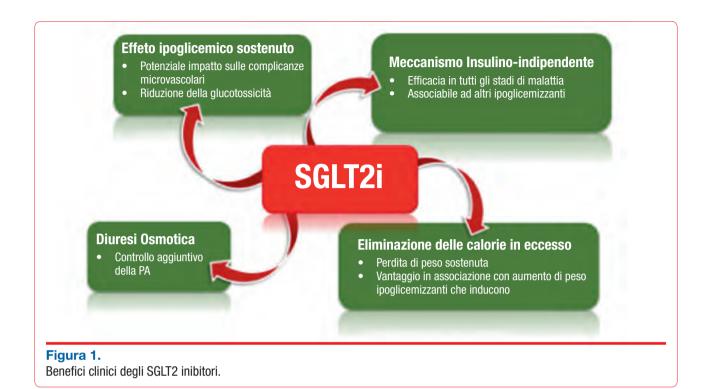
Introduzione

Il diabete mellito tipo 2 (DMT2) è una patologia cronica caratterizzata da aumento dei livelli circolanti di glucosio. La sua storia naturale vede una fase iniziale di insulino-resistenza (IR), indotta da fattori genetici e ambientali, in cui, nonostante una funzione β -cellulare già in parte compromessa, si assiste a un compensatorio aumento dei livelli di insulina circolanti. Con il progredire della malattia, la funzione β -cellulare tende a deteriorarsi sempre più, causando la comparsa di franca iperglicemia. S'innesta quindi un meccanismo di glucotossicità, in cui la riduzione di secrezione insulinica e l'aumento della IR vengono sostenute dallo stato di iperglicemia cronica 1 .

Il controllo glicemico ottimale nei pazienti con diabete mellito è molto importante per minimizzare il rischio di complicanze micro vascolari e macrovascolari. Il diabete è associato a un sostanziale aumento del rischio cardiovascolare, per contrastare il quale viene molto enfatizzato un approccio multifattoriale che vada al di là del solo controllo della glicemia ma consideri anche altri parametri, quali il peso, la pressione arteriosa, la dislipidemia. Una lezione che abbiamo imparato dai risultati dei trails di trattamento intensivo nel diabete è l'importanza di ridurre la glicemia in maniera sicura, mantenendo al minimo il rischio di eventi ipoglicemici e tutto ciò viene chiaramente espresso dai recenti indirizzi terapeutici ². La terapia del DMT2 ha avuto negli ultimi dieci anni un'impennata di conoscenze importanti che ha consentito al diabetologo di migliorare il suo approccio alla malattia diabetica e questa rivoluzione appare come la migliore risposta a molte delle suddette problematiche presenti nella patologia diabetica.

In quest'ottica si pone la recente introduzione di farmaci inibitori dei trasportatori sodio-glucosio (SGLT2i) a livello renale. Gli SGLT2i agiscono a livello del tubulo contorto prossimale del rene, dove bloccano il riassorbimento del glucosio e del sodio e permettono un'eliminazione del glucosio per via urinaria. Essi incrementano l'escrezione renale di glucosio, quindi, in maniera insulino-indipendente e, pertanto questi farmaci hanno un meccanismo d'azione complementare ad altri farmaci antidiabetici (Fig. 1).

Nell'uso clinico si apprezza un'azione molto rapida di riduzione della glicemia, ma nullo rischio ipoglicemico intrinseco e recenti evidenze condotte dal gruppo del professor Ralph De Fronzo ³ (Fig. 2) hanno evidenziato che il capostipite di queste molecole, il dapagliflozin, riducendo la glicemia, migliora la funzione beta cellulare dopo sole 2 settimane di tratta-



mento. Questa innovazione focalizza il rene come importante attore nella fisiopatologia del diabete. Infatti a livello renale il meccanismo di riassorbimento del glucosio risulta aumentato nei soggetti diabetici e inducendo glicosuria è teoricamente possibile sulla base di queste evidenze anche impattare sul decorso della malattia diabetica.

Gli SGLT2i attualmente disponibili sono:

- dapagliflozin: Forxiga®: 10 mg
- canaglifozin: Invokana®: 100 mg e 300 mg
- empagliflozin: Jardiance®: 10 mg e 25 mg

Essi si differenziano, come descrivono le loro schede tecniche, per la selettività SGLT2 *vs* SGLT1: Forxiga® > 1400 volte, Invokana®: non descritto in RCP, Jardiance® 5000 volte. La selettività è considerata un fattore importante in quanto l'SGLT2 è pressocché esclusivamente espresso a livello renale mentre l'SGLT1 è anche espresso in maniera importante a livello intestinale e la sua inattivazione potrebbe indurre malassorbimento di glucosio e galattosio.

Tutti questi farmaci vengono assunti una volta al giorno e, pur essendo approvati per uso sia in monoterapia sia in varie combinazioni con altri ipoglicemizzanti, sono in realtà rimborsate in Italia solo in monoterapia, in combinazione con metformina, e in combinazione con insulina con o senza metformina.

L'efficacia degli SGLT2i dipende da una funzionalità renale adeguata, e, pertanto, la soglia di inizio della terapia è un eGFR > 60 mL/min/1,73m². Questi farmaci hanno invece un'efficacia direttamente legata ai liveli di HbA $_{1c}$ di parten-

za che arriva anche oltre il punto pencentuale di riduzione, superando quella ben nota regola per cui i farmaci ipoglice-mizzanti orali finora noti, nei trial registrativi non arrivavano mai a superare la riduzione di 0,8% di punti percentuali di emoglobina glicata. L'effetto è duraturo, come dimostrano i dati per il dapagliflozin su efficacia su glicemia, peso e pressione arteriosa in uno studio pubblicato che è stato condotto fino a 4 anni ⁴.

A causa del loro effetto, poiché con gli SGLT2i si determina glicosuria associata a una diuresi osmotica, è possibile avere infezioni genitali e del tratto urinario e vaginiti nelle donne e va consigliata al paziente una corretta idratazione e di monitorare possibili interazioni con farmaci anti-ipertensivi e diuretici, specialmente i diuretici dell'ansa.

Lo studio EMPA-REG recentemente presentato al congresso dell'*European Association for the Study of Diabetes* a Stoccolma e contestualmente pubblicato sul *New England Journal of Medicine* ⁵, ha valutato l'utilizzo di un inibitore degli SGLT2, l'empaglifozin a dosaggi di 10-25 mg verso placebo, in 7020 pazienti diabetici tipo 2 con elevato rischio di eventi cardiovascolari per un periodo di osservazione di 3,1 anni. Empagliflozin ha ridotto il rischio di un endpoint composito a 3 componenti (morte cardiovascolare, infarto e stroke non fatali) o 3-point MACE del 14%, ha mostrato riduzione delle ospedalizzazione per scompenso cardiaco del 35%, ma soprattutto ha evidenziato una riduzione della mortalità cardiovascolare del 38% e della mortalità per tutte le cause del 32%.

Il dato ha sorpreso la comunità scientifica ma non era del tutto inatteso, alla luce delle evidenze finora accumulate su altri SGLT2i e rischio cardiovascolare.

Di particolare interesse a riguardo uno studio pubblicato di recente su *Diabetes Care*, in cui si è valutata efficacia e sicurezza nel lungo termine di dapagliflozin in pazienti diabetici tipo 2 ad alto rischio cardiovascolare ⁶.

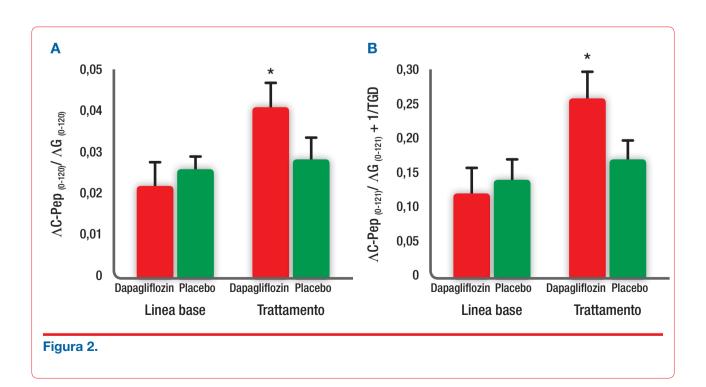
In questo studio internazionale multicentrico, randomizzato, in doppio cieco, controllato verso placebo, un totale di 922 pazienti diabetici tipo 2 con preesistente malattia cardiovascolare e una storia di ipertensione in trattamento, sono stati arruolati e randomizzati 1 : 1 al trattamento con dapagliflozin 10 mg (n = 455) una volta al giorno o al trattamento con placebo (n = 459) per 24 settimane e con un periodo di estensione di altre 28 settimane. Per i pazienti che erano in trattamento con insulina, la dose di insulina è stata ridotta del 25% al momento della randomizzazione. Molteplici fattori sono stati usati per stratificare i pazienti; essi includevano età (65 anni), uso di insulina alla randomizzazione (no o sì), e il tempo intercorso dal più recente evento cardiovascolare qualificante (> 1 o \leq 1 anno).

Più del 40% dei pazienti in entrambi i gruppi avevano più di 65 anni di età. Gli endpoint primari che sono stati valutati includevano diminuzione assoluta dal livello di HbA_{1c} al basale, percentuale di pazienti con una riduzione combinata di HbA_{1c} di 0,5% o più (5,5 mmol/mol), con riduzione di peso corporeo pari o superiore al 3%, e di pressione arteriosa sistolica di 3 mmHg o più.

A 24 settimane, rispetto al placebo, che ha avuto un leggero aumento di HbA_{1c} rispetto al valore basale (0,08% [2,8 mmol/mol]), dapagliflozin ha ridotto il livello di HbA_{1c} di-0,38% [-4,8 mmol/mol]) rispetto al basale (8,18%). Più pazienti nel gruppo dapagliflozin vedevano soddisfatte le tre condizioni dell'endpoint composito rispetto al placebo (11,7% vs 0,9%, rispettivamente, dato statisticamente significativo). Le modifiche si sono confermate oltre le 52 settimane. Risultati simili sono stati osservati in entrambi i gruppi per categorie di età. I tassi simili di eventi avversi gravi, ipoglicemia, infezioni delle vie urinarie, e disturbi cardiaci sono stati osservati in entrambi i gruppi.

In conclusione, in questo studio rispetto al placebo, dapagliflozin ha ridotto significativamente HbA_{1c} , il peso corporeo, pressione arteriosa sistolica, senza compromettere la sicurezza cardiovascolare. Questi dati indicano che il profilo di sicurezza del dapagliflozin lo rende adatto per l'uso in una popolazione di pazienti con DMT2 in fase avanzata di malattia, con comprovata malattia cardiovascolare, e ipertensione, e, come tale, fornisce significativamente nuove informazioni cliniche su questa classe di farmaci.

In una precedente analisi aggregata su oltre 9000 pazienti diabetici tipo 2 da studi condotti con dapagliflozin (con dati fino a 4 anni), suggerisce che il dapagliflozin non aumenta il rischio cardiovascolare in termini di MACE (morte cardiovascolare, stroke e infarto non fatali) verso placebo o comparatore attivo 7. Buone notizie arrivano anche dal recente meeting annuale della Associazione Europea per lo Studio del Diabete (EASD) te-



nutosi a Stoccolma, dove sono stati mostrati i dati di una posthoc analisi 8 di una maggiore riduzione di HbA $_{\rm 1c}$ e pressione arteriosa sistolica (SBP) in pazienti con DMT2 e ipertensione con dapagliflozin, 5 e 10 mg/die rispetto al placebo. I pazienti analizzati avevano ipertensione stabile, vari livelli di albuminuria al basale ed erano trattati con ACE-inibitori o ARB e avevano ricevuto dapagliflozin 5 mg (n = 85), 10 mg (n = 165) o placebo (PBO; n = 185) per 12 settimane. L'effetto del trattamento con dapagliflozin su albuminuria e velocità di filtrazione glomerulare stimata (eGFR) a 12 settimane ha prodotto una maggiore riduzione dell'albuminuria rispetto al placebo, nonostante una leggera ma reversibile diminuzione di eGFR.

L'analisi secondaria di questi dati ha dimostrato che l'effetto del trattamento con dapagliflozin sull'albuminuria sembra essere indipendente delle variazioni di HbA_{1c} , pressione arteriosa sistolica ed eGFR, marcatori di rischio cardiovascolare e renale. Questo risultato si è ottenuto in aggiunta alla terapia antipertensiva in corso con un ACE-inibitore o un sartano, che è considerato lo standard di cura per le persone diabetiche ipertese.

Molti meccanismi pleiotropici sono stati indicati per avanzare ipotesi meccanicistiche sul potenziale effetto cardiovascolare degli SGLT2i ⁹.

Per valutare l'impatto di dapagliflozin sugli eventi cardiovascolari è attualmente in corso lo Studio DECLARE – *Thrombolysis in Myocardial Infarction* (TIMI) 58 e valuterà in maniera prospettica la capacità di dapagliflozin di ridurre il rischio cardiovascolare anche in prevenzione primaria (pazienti con multipli fattori di rischio) oltre che in prevenzione secondaria (pazienti con malattia cardiovascolare documentata) ¹⁰.

Conclusione

Gli SGTL-2i sono farmaci che sia in monoterapia che in associazione a terapia con metformina o con metformina e insulina o con sola insulina nei vari schemi terapeutici (basal, bolus o basal-bolus), anche in soggetti anziani, anche con T2DM avanzato e anche con comorbilità cardiovascolare preesistente, ma con almeno un GFR \geq 60 ml/min/ 1,73 m², migliorano il controllo glicemico senza un aumento del rischio ipoglicemico, promuo-

vono la perdita di peso e il controllo della pressione arteriosa e risultano ben tollerati.

Il futuro di questi nuovi farmaci nella malattia cardiovascolare del paziente diabetico è ancora tutta da scrivere.

Bibliografia

- Rossetti L, Giaccari A, DeFronzo RA. *Glucose toxicity*. Diabetes Care 1990:13:610-30.
- Merovci A, Mari A, Solis C, et al. *Dapagliflozin lowers plasma glucose concentration and improves beta cell function.* J Clin Endocrinol Metab 2015;jc20143472.
- Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, et al. *Management of hypergly-caemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach. Position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD).* Diabetologia 2012:55:1577-96.
- Del Prato S, Nauck M, Duran-Garcia S, et al. *Long-term glycaemic response and tolerability of dapagliflozin versus a sulphonylurea as add-on therapy to metformin in patients with type 2 diabetes:* 4-year data. Diabetes Obes Metab 2015;17:581-90.
- Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al. *EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes.* N Engl J Med 2015; 373:2117-28.
- Cefalu WT, Leiter LA, de Bruin TW, et al. Dapagliflozin's effects on glycemia and cardiovascular risk factors in high-risk patients with type 2 diabetes: a 24-week, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study with a 28-week extension. Diabetes Care 2015;38:1218-27.
- Sonesson C, Frederich R, Johansson P, et al. *Cardiovascular safety of dapagliflozin in type 2 diabetes mellitus (T2DM) patients with various degrees of cardiovascular risk [Abstract nop. P6094].* Eur Heart J 2014;35:1072.
- Lambers Heerspink HJ, Johnsson E, Gause-Nilsson I, et al. Dapagliflozin reduces albuminuria on top of renin-angiotensin system blockade in hypertensive diabetic patients [Poster 1176-P]. Diabetes 2015;64:A303.
- Inzucchi SE, Zinman B, Wanner C, et al. *SGLT-2 Inhibitors and cardio-vascular risk: Proposed pathways and review of ongoing trials.* Diab Vasc Dis Res 2015;12:90-100. doi:10.1177/1479164114559852.
- DECLARE-TIMI58 study; https://clinicaltrials.gov/show/NCT01730534.

Esperienza Clinica: Passaggio da Terapia Insulinica a Exenatide LAR Once Weekly

in diabetici obesi ad alto rischio cardiovascolare

Lorenzo Cocco¹ Antimo Aiello²

¹ Dirigente Medico; ² Direttore UOC Malattie Metaboliche e Diabetologia, ASREM Ospedale "Cardarelli", Campobasso

Parole chiave

Obesità Diabete Insulino-Resistenza La disponibilità di nuovi farmaci DPP4-i (inibitori della di-peptidil-peptidasi 4) e GLP1-RA (agonisti del recettore del *glucagon like peptide-1*) per la cura del diabete mellito tipo 2 permette attualmente di gestire in modo diverso il paziente obeso insulino-resistente, sfruttando le loro proprietà di attacco fisiopatologico sull'ottetto di de Fronzo.

La nostra esperienza è riferita all'uso clinico di exenatide LAR (Bydure-on®), relativamente a una piccola casistica personale di cinque pazienti, certamente un numero non adeguato per uno studio di rilievo EBM, ma sufficiente per offrire un ulteriore orientamento al diabetologo nella gestione del paziente con diabesità. Anche in tale fenotipo in caso di *secondary failure* è sempre stato aggiunto un trattamento insulinico, spesso intensivo, per raggiungere il target terapeutico, esponendo il paziente al rischio delle temibili ipoglicemie, all'ulteriore aumento di peso e della resistenza all'insulina, nonché alle conseguenze da essa indotte, nell'uso cronico, sul sistema cardiovascolare.

Nel contesto dei farmaci GLP1, agonisti e analoghi, è da segnalare il passaggio dalla forma bi-iniettiva giornaliera di exenatide alla forma iniettiva monosettimanale (once weekly) di exenatide LAR (2 mg/settimana s.c.); peraltro associabile a metformina-sulfanilurea-pioglitazone, limitatamente alle indicazioni AIFA in tema di prescrivibilità e rimborsabilità.

Come noto exenatide è un agonista recettoriale del GLP1 umano con l'effetto di ridurre la secrezione di glucagone, rallentare la motilità gastrica, ridurre i livelli glicemici con meccanismo glucosio-dipendente, proteggere e probabilmente rigenerare la beta cellula pancreatica.

I risultati ottenuti sul compenso glicometabolico in generale (riduzione di HbA_{1c}) sono mantenuti nel tempo, come dimostrato da studi sperimentali (Duration 1); risulta conservato anche il calo ponderale, la riduzione notevole del rischio di ipoglicemie, il miglioramento del profilo lipidico.

Di particolare interesse è la migliorata compliance del paziente per la monosommistrazione settimanale.

La nostra esperienza con Exenatide LAR once weekly

Abbiamo seguito in modo particolare un gruppo di cinque pazienti diabetici di tipo 2 con obesità patologica ad altissimo rischio cardiovascolare (BMI \geq 40), già da anni in terapia insulinica intensiva (4 somminisrazioni/die) o convenzionale (1 o 2 somministrazioni/die), in combinazione con metformina a dosaggio pieno tollerato e/o altri ipoglicemizzanti orali. Nessun paziente era a target terapeutico.

Indirizzo per la corrispondenza

LORENZO COCCO lorenzo.cocco2@virgilio.it

Le terapie individuali risultavano così distribuite allo start up:

- Pazienze n. 1:
 - Novomix 50® (3 somministrazioni/die) con metformina 1000 x 3 + acarbosio 50 x 3/die;
 - anni 70, maschio con 7 anni di diabete mellito e glicemia 185 mg/dl HbA_{1c} 9%;
 - kg 123 con BMI 42,9 (paziente con comorbilità).
- Paziente n. 2:
- Humalog® (3 somministrazioni/die + Lantus®) con metformina 1000 x 3;
 - anni 44, femmina con 4 anni di diabete mellito e glicemia 170 mg/dl HbA_{1c} 7,5%;
 - kg 114 con BMI 41,9.
- Paziente n. 3:
 - Apidra® (3 somministrazioni/die) + Lantus con metformina 1000 x 3;
 - anni 67, maschio con 10 anni di diabete mellito e glicemia 219 mg/dl HbA_{1c} 9%;
 - kg 169 con BMI 56,5 (comorbilità).
- Paziente n. 4:
- Humalog® (3 somministrazioni/die) con metformina 1000 x 3;
 - anni 66, maschio con 13 anni di diabete mellito e glicemia 185 mg/dl HbA_{1c} 7,5%;
 - kg 133 con BMI 46,2.
- Paziente n. 5:
 - Lantus® bed time con metformina 1000 x 2 + repaglinide cp 2 mg x 2;
 - anni 57 (femmina) con 4 anni di diabete mellito e glicemia 185 mg/dl HbA_{1c} 8,5%;
 - kg 85 con BMI 40.

In considerazione di un così elevato BMI, nonché del mediocre o scarso compenso metabolico raggiunto con il regime terapeutico in corso, nonché della insoddisfacente qualità di vita (QoL) di ciascun paziente, si è convenuto di eseguire uno shift terapeutico strutturale secondo le seguenti linee generali:

- riconsiderazione dello stile di vita della persona: regime alimentare-attività fisica aerobica sostenibile;
- sostituzione del regime insulinico in corso con somministrazione di exenatide LAR once weekly sc;
- intensificazione della concomitante terapia con ipoglicemizzanti orali, secondo il fenotipo e le eventuali limitazioni indotte dalla comorbilità presente;
- miglioramento della QoL, soprattutto sfruttando la monosomministrazione settimanale di exenatide LAR;
- riduzione presumibile degli eventi ipoglicemici temuti e limitanti la stessa terapia insulinica in corso.

In particolare i regimi adottati per ciascun paziente allo start-up sono i seguenti:

• Paziente n. 1:

Bydureon® 1 f sc/settimana con aggiunta di metformina 1000 x 3 + glicazide cp 60 mg.

Paziente n. 2:

Bydureon[®] 1 f sc/settimana con aggiunta di metformina 1000 x 2 + glimepiride 4/ pioglitazone 30 mg.

Paziente n. 3:

Bydureon[®] 1 f sc/settimana con aggiunta di metformina cp 1000 x 3 + glimepiride 3 mg.

Paziente n. 4:

Bydureon[®] 1 f sc/settimana con aggiunta di metformina 850/pioglitazone 15 mg x 2 e glicazide cp 30 mg.

Paziente n. 5:

Bydureon® 1 f sc/settimana con aggiunte di metformina cp 1000 x 2 e repaglinide cp 2 mg x 2.

Tutti hanno eseguito un controllo mensile dei profili glicemici da automonitoraggio domiciliare giornaliero a scacchiera.

Tutti sono stati istruiti sui possibili e più frequenti effetti collaterali del farmaco, sia da intolleranza nel sito di iniezione, sia dal punto di vista generale e specificatamente gastro-intestinale, soprattutto all'inizio del trattamento.

Dopo 1 anno circa dall'inizio della terapia con exenatide LAR, sono stati rilevati i seguenti paramentri di laboratorio e di peso:

	Glicemia	HbA ₁ c	Kg	ВМІ	Effetti collaterali
Paziente n. 1	102	8,8	114	41,3	moderati Gl
Paziente n. 2	101	5,8	112	41,3	lievi Gl
Paziente n. 3	219	9	171	55,2	nessuno
Paziente n. 4	185	7,1	132	45,7	nessuno
Paziente n. 5	185	8,5	85	40	nessuno

- età media dei pazienti trattati è di 60,8 anni, con distribuzione di genere 3 M-2 F;
- età diabetica media 7,6 anni;
- peso medio dei pazienti trattati è di kg 124,8 (basale);
- BMI medio 45,5 (al basale);
- glicemia media a digiuno 188 mg/dl con HbA_{1c} media 8,6% (al basale).

I dati riassuntivi dei controlli eseguiti a 1 anno circa confermano quanto atteso dall'efficacia e sicurezza del farmaco. In particolare si evince, rispetto al basale:

- calo ponderale in tutti i pazienti con media di circa 2 kg (124,8-122,8);
- calo HbA_{1c} media 0,8% (8,6-7,8%);
- calo BMI medio 0,80 (45,5-44,7).

Solo un paziente ha riferito disturbi gastrointestinali moderati all'inizio del trattamento, poi sensibilmente migliorati. Nessun paziente ha manifestato reazioni locali nel punto di inoculo del farmaco.

Nessun paziente ha riferito disturbi da ipoglicemia.

Alla luce della nostra breve e limitata esperienza clinica con Exenatide monosettimanale, riteniamo il passaggio da terapia insulinica, anche intensiva, nel paziente diabetico tipo 2 grande obeso, senz'altro da considerare, visto il miglior controllo metabolico, il calo ponderale, l'assenza di ipoglicemie, la miglior qualità di vita indotta dalla drastica riduzione del numero di iniezioni giornaliere.

Ovviamente va ben selezionato il fenotipo, va eseguito un adeguato monitoraggio glicemico domiciliare per apportare gli opportuni adeguamenti di terapia in caso di paziente non responder.

Bibliografia

Diamant M, Van Gaal L, Guerci B, et al. Exenatide once weekly versus insulin glargine for type 2 diabetes (DURATION-3): 3-year re-

- sults of an open-label randomised trial. Lancet Diabetes Endocrinol 2014:2:464-73.
- Grimm M, Li Y, Brunell SC, Blase E. Exenatide once weekly versus daily basal insulin as add-on treatment to metformin with or without a sulfonylurea: a retrospective pooled analysis in patients with poor glycemic control. Postgrad Med 2013;125:101-8. Meloni AR, Deyoung MB. Treatment of patients with type 2 diabetes with exenatide once weekly versusoral glucose-lowering medications or insulin glargine: achievement of glycemic and cardiovascular goals. Han Cardiovasc Diabetol 2013;12:48.
- Sun F, Wu S, Wang J, et al. Effect of glucagon-like peptide-1 receptor agonists on lipid profiles among type 2 diabetes: a systematic review and network meta-analysis. Clin Ther 2015;37:225-41.e8.
- Sun F, Wu S, Guo S, et al. *Effect of GLP-1 receptor agonists on waist circumference among type 2 diabetes patients: a systematic review and network meta-analysis.* Endocrine 2015;48:794-803.

Automonitoraggio

L'impatto delle Nuove Norme UNI-EN ISO 15197:2013

sulla qualità dell'automonitoraggio e, quindi, sulla cura del diabete

Il diabete è ormai un'emergenza globale. L'unica arma possibile per contrastarlo efficacemente rimane la prevenzione però, quando la malattia insorge, è molto importante che si prevengano le complicanze della stessa. Tali complicanze, come noto, riguardano in sostanza tutti gli organi e gli esiti possono essere molto invalidanti, se non fatali.

Ormai tutti gli studi dimostrano che un ottimale controllo della glicemia, soprattutto se fatto in modo intensivo dall'inizio della malattia, è in grado di ridurre considerevolmente la comparsa delle complicanze. La necessità di un intervento precoce è emersa in modo drammatico dagli ultimi report dello studio EDIC, studio che ancora oggi, a distanza di oltre trent'anni, valuta gli effetti del controllo glicemico in una popolazione di persone con diabete tipo 1. Ebbene, questo studio dimostra che anche a distanza di trent'anni, coloro che da subito hanno ricevuto un controllo ottimale della glicemia dimostrano una ridotta incidenza di tutte le complicanze, paragonati a chi aveva invece ricevuto un trattamento tradizionale, e quindi meno intensivo, all'inizio della patologia. Tali dati nel diabete tipo 1 possono tranquillamente trasferirsi al diabete tipo 2, dove esistono già evidenze di tal tipo, anche se meno estese nel tempo.

È guindi fondamentale che si ottenga un controllo glicemico ottimale. Tale ottimizzazione del controllo glicemico, per essere effettivamente efficace, dovrebbe essere ottenuto al più presto nel corso della malattia, per prevenire la comparsa della cosiddetta "Memoria Metabolica" o "Legacy Effect". Sembra però che questo possa non essere sufficiente, in quanto dati recenti suggeriscono che anche qualsiasi aumento acuto della glicemia o semplicemente una sua esagerata fluttuazione possano avere un impatto sullo sviluppo/progressione delle complicanze diabetiche, particolarmente di quelle cardiovascolari. Infine, è stato di recente suggerito che anche l'ipoglicemia può avere un simile impatto deleterio sulle complicanze (Fig. 1) e che se si determina una situazione di iperglicemia dopo ipoglicemia, questa è ancora più deleteria per il sistema cardiovascolare. Da quanto fin qui descritto, ne emerge che la terapia odierna del diabete deve tendere non solo a ottimizzare il controllo della glicemia, ma che questo deve essere ottenuto al più presto possibile, evitando sia le fluttuazioni della glicemia stessa che l'ipoglicemia.

Per vincere questa difficile sfida terapeutica è evidente la necessità di misurare ripetutamente la glicemia per adattare al meglio la terapia. Questo concetto è stato di recente confermato da vari studi, che hanno evidenziato il ruolo fondamentale dell'"automonitoraggio strutturato" nella gestione della malattia diabetica. Da queste osservazioni scaturisce anche una successiva chiara evidenza: se il valore della glicemia che si misura ha

Antonio Ceriello

Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS), Barcellona, Spagna

Indirizzo per la corrispondenza

ANTONIO CERIELLO aceriell@clinic.ub.es

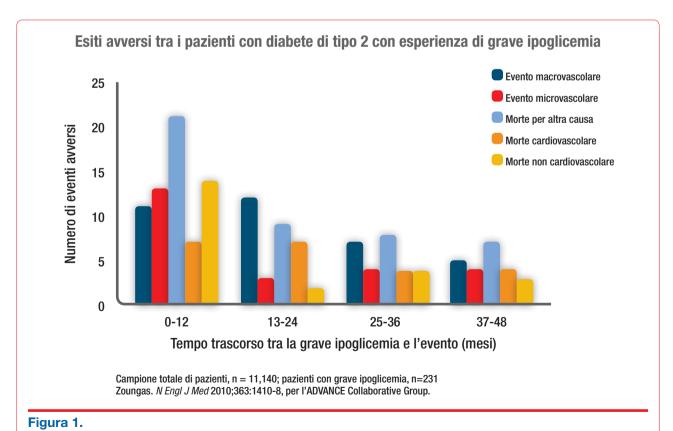
un così importante impatto nella scelta terapeutica è essenziale che esso sia preciso e, quindi, affidabile.

Il problema dell'affidabilità del dato glicemico che si ottiene con i vari dispositivi per l'automonitoraggio è ben noto a chi è quotidianamente coinvolto nella gestione delle persone con diabete. In Italia, in particolare, vi sono stati episodi che hanno evidenziato come l'utilizzo di un dispositivo non affidabile determini errori di valutazione del livello di glicemia che impattano in modo molto pericoloso sulla salute delle persone con diabete, esponendole a gravi rischi.

Nuove regole del mercato europeo (UNI-EN ISO 15197:2013) permetteranno d'ora in poi di avere strumenti per l'automonitoraggio glicemico più affidabili, in termini di accuratezza e precisione, e quindi più sicuri per il paziente.

Al contrario degli USA, dove i dispositivi medici sono verificati dall'ente regolatorio dei farmaci [Food and Drug Administration (FDA), equivalente dell'European Medicines Agency (EMA)], in Europa è sufficiente avere la marcatura CE, conseguita in uno degli stati membri, per poter commercializzare nuovi sistemi per l'automonitoraggio glicemico. La marcatura CE è ottenuta dimostrando la conformità del prodotto ai requisiti essenziali della direttiva di riferimento: per arrivare a dimostrare che il glucometro

ha prestazioni tali da essere conforme a quanto richiesto dalla direttiva, viene testato rispetto alla norma EN ISO 15197. La versione del 2013 è diventata molto più restrittiva rispetto alla precedente del 2003: include, infatti, parametri di valutazione nuovi e più stringenti che certificano precisione, accuratezza e affidabilità dei sistemi di monitoraggio della glicemia e, soprattutto, include un approccio sempre più centrato sul paziente, valutando le prestazioni degli strumenti anche mediante l'utilizzatore comune, in modo da rispecchiare il più possibile la realtà quotidiana di utilizzo. La nuova normativa stabilisce, infatti, che il 95% dei risultati deve cadere nell'intervallo di riferimento ±15 mg/dl per glicemia < 100 mg/dl (e non più < 75 mg/dl) e $\pm 15\%$ (e non più $\pm 20\%$) per glicemia ≥ 100 mg/dl (e non più \geq 75 mg/dl). Inoltre, il 99% dei singoli valori di glucosio misurati deve essere compreso entro le zone A e B della griglia di errore (Fig. 2). Secondo la nuova normativa, i sistemi di monitoraggio della glicemia devono soddisfare entrambi questi criteri minimi per un'accuratezza accettabile. Nella normativa ISO del 2003, invece, che prevedeva criteri di accuratezza meno stringenti, le glicemie fuori intervallo di riferimento potevano ricadere in zone della griglia di errore considerate a potenziale rischio terapeutico. Questo miglioramento è stato accolto in modo molto favore-



Dallo studio ADVANCE emerge chiaramente che l'ipoglicemia predice un aumentato rischio di complicanze cardiovascolari.

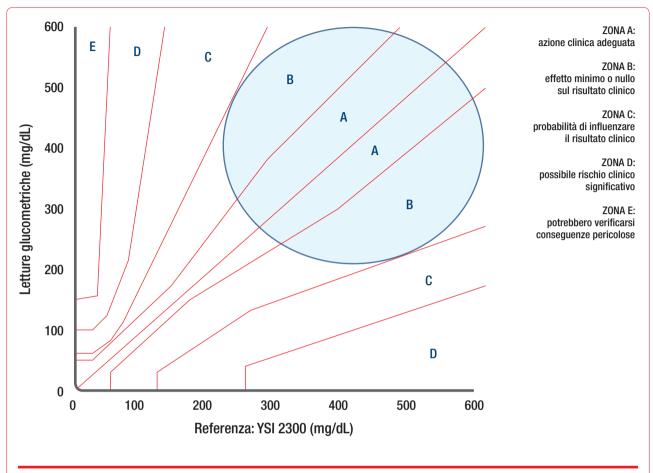


Figura 2.Griglia di errore di Parker (CEG) (da Pfützner et al., 2013, mod).

vole sia dai clinici sia dai pazienti: finora, infatti, vigeva una tolleranza molto ampia, con potenziali problemi di sicurezza. Nella nuova normativa, inoltre, è cambiato anche il numero minimo di valutazioni da effettuare: secondo i nuovi requisiti devono essere effettuate misurazioni duplicate da 3 lotti di reagenti su 100 soggetti diversi (per un totale di 600 misurazioni), rispetto alle 200 misurazioni minime previste dalla norma precedente. Sono, inoltre, forniti i livelli di accettabilità per dichiarare l'esclusione delle possibili interferenze (±10 mg/ dl e ±10% rispetto al campione di controllo) a livelli definiti in apposite linee guida (Clinical Chemistry EP7-A2 Guideline). Le nuove norme ISO sono state recepite in Italia nel giugno 2013 e sono quindi già in vigore: tutti i sistemi immessi sul mercato dopo guesta data devono guindi dimostrare di possedere i requisiti richiesti per essere commercializzati. Per i sistemi già presenti sul mercato, invece, è stato definito un periodo di transizione al fine di potersi adeguare alla nuova normativa. In pratica, dal maggio 2016 sarà obbligatorio uniformarsi a queste regole.

L'aspetto della qualità dei dispositivi ricopre oggi una rilevanza particolare; di recente l'European Association for the Study of Diabetes (EASD) ha chiesto di mettere in atto le seguenti azioni essenziali: in primo luogo, poiché le procedure per ottenere la marcatura CE e il ruolo degli organismi notificanti hanno dimostrato di essere inefficaci, i dispositivi medici nella cura del diabete dovrebbero essere valutati da istituti di ricerca indipendenti. Il livello di questa valutazione dovrebbero essere le rispettive norme ISO 15197:2013. Non solo tali dispositivi devono essere valutati in laboratorio, ma anche, e soprattutto, devono essere valutate nelle situazioni reali. In ultimo, una continua sorveglianza post-marketing di campioni casuali dovrebbe essere un importante requisito. La Commissione europea ha risposto, nel gennaio 2013, che "la norma ISO 15197:2003 stabilisce i requisiti dei dispositivi per test autodiagnostici. Questa norma è diventata una 'norma armonizzata' ('EN'), in forza della direttiva summenzionata. Se l'EASD desidera che tale norma incorpori ulteriori requisiti di prestazioni, l'EASD può contattare ISO per il tramite dell'Organizzazione europea di normazione CEN o direttamente. Inoltre, la proposta della Commissione per un regolamento relativo ai dispositivi medico-diagnostici in vitro rafforza i requisiti legali per l'immissione sul mercato di tali dispositivi e stabilisce requisiti più rigorosi per quanto concerne le istruzioni per l'uso dei dispositivi per test autodiagnostici". In altre parole, è ribadito che la corretta osservazione delle nuove norme ISO è garanzia sufficiente ad assicurare la buona qualità del dato.

Conclusioni

L'autocontrollo glicemico consente un miglioramento del controllo metabolico quando il paziente è correttamente inserito in un contesto educazionale strutturato, che permetta al paziente stesso di utilizzare le informazioni ottenute per la modifica della terapia, della dieta o dello stile di vita. Nell'era della "personalizzazione della terapia", non si può prescindere dal dato dell'autocontrollo per mettere in atto la terapia "sartoriale" oggi richiesta. Esso rappresenta quindi un vero e proprio strumento terapeutico, da prescrivere secondo precise indicazioni e modalità, preceduto da un'educazione terapeutica strutturata ed efficace da parte di un team sanitario qualificato.

Bibliografia

- Bosi E, Scavini M, Ceriello A, et al. *PRISMA Study Group. Intensive* structured self-monitoring of blood glucose and glycemic control in noninsulin-treated type 2 diabetes: the *PRISMA* randomized trial. Diabetes Care 2013;36:2887-94.
- Boulton AJM, Del Prato S. Regulation of medical devices used in diabetology in Europe: time for reform? Diabetologia 2012;55:2295-7.
- Breton MD, Kovatchev BP. Impact of blood glucose self-monitoring errors on glucose variability, risk for hypoglycemia, and average glucose control in type 1 diabetes: an in silico study. J Diabetes Sci Technol 2010:4:562-70.
- Ceriello A. Self-monitoring of blood glucose in type 2 diabetes: is the debate (finally) ending? Diabetes Res Clin Pract 2012;97:1-2.
- Holman RR, Paul SK, Bethel MA, et al. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. N Engl J Med 2008;359:1577-89.
- International Standard ISO 15197:2013. *In vitro diagnostic test systems* Requirements for blood-glucose monitoring systems for selftesting in managing diabetes mellitus. Ginevra 2013.
- Nathan DM, Cleary PA, Backlund JY, et al. *Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (DCCT/EDIC) Study Research Group. Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes.* N Engl J Med 2005;353:2643-53.
- Pfützner A, Klonoff DC, Pardo S, et al. *Technical aspects of the Parkes error grid.* J Diabetes Sci Technol 2013;7:1275-81.
- Proposta di regolamento del Parlamento europeo e del Consiglio relativo ai dispositivi medico-diagnostici in vitro, COM(2012)541 def. del 26.9.2012.
- Wilcox M. Assuring the quality of diagnostic tests. BMJ 2013;346:f836.

Messaggi chiave

- 1. Controllo glicemico ottimale oggi significa raggiungimento e mantenimento del target di HbA₁c, da ottenere al più presto possibile, evitando oscillazioni della glicemia e ipoglicemia
- 2. Questo nuovo concetto implica la necessità di frequenti valutazioni della glicemia
- 3. Se la glicemia è un importante target terapeutico, la sua misurazione deve essere sicura e il valore ottenuto certo, con scarsissimo margine di errore
- 4. Le nuove norme UNI-EN ISO 15197:2013 sulla qualità dell'automonitoraggio faranno sì che gli strumenti per l'automonitoraggio siano estremamente affidabili

Risposte ai precedenti questionari 2015, vol. 15, n. 3

Quali evidenze nelia VLCD ● F.G. Marelli	maiattie dell'ipotisi: cosa deve sapere il medico di medicina generale • S. Marino, S. Puglisi, O. Cotta,
Qual è la quota calorica prevista nelle diete VLCDs?	U. Alecci, S. Inferrera, S. Cannavò
☐ tra 500 e 1000 calorie/die	Gli adenomi ipofisari rappresentano:
tra 400 e 800 calorie/die	dii adenomi iponsan rappresentano.
tra 600 e 900 calorie/die	il 100% dei tumori intracranici
☐ tra 800 e 1200 calorie/die	il 50% dei tumori intracranici
	il 10-15% dei tumori intracranici
Qual è la quota di carboidrati da non superare nelle diete VLCDs?	L'iperprolattinemia può essere determinata da:
□ < 50 g/die	condizioni fisiologiche
	assunzione di farmaci
	malattie endocrine e sistemiche
	☐ tutte le precedenti
La maggiore efficacia delle diete VLCDs si	nessuna delle precedenti
riscontra nel:	Una diuresi particolarmente aumentata diventa
breve termine medio termine	sospetta di diabete insipido quando supera nelle 24 h:
☐ lungo termine	□ 1500 cc
breve e medio termine	□ 2000 cc
	□ 3000 cc
Nei diabetici tipo 2 le diete VLCDs migliorano:	
☐ l'insulino-sensibilità	Quali tra questi sintomi è errato nel deficit di GH nell'adulto?
☐ la funzione beta-cellulare	GH Hell addito?
entrambe	aumento dell'adipe viscerale
nessuna delle due	riduzione della massa magra e della forza muscolare
	ipopigmentazione cutanea
	ipotrofia della cute e degli annessi