



SIMG
SOCIETÀ ITALIANA DI
MEDICINA GENERALE
E DELLE CURE PRIMARIE

Volume **quindici** Numero **tre** Settembre **duemilaquindici**
Qual è la località più a nord del mondo?



Scopri lo su www.diabete-rivistamedia.it
Aggiornamento e Formazione in Diabetologia e Malattie Metaboliche



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.pacinimedica.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 • lcastelli@pacinieditore.it

Grafica e impaginazione

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

Stampa

Industrie Grafiche Pacini • Pisa

© Copyright by Pacini Editore SpA • Pisa



Finito di stampare presso le Industrie Grafiche della Pacini Editore S.p.A. - Settembre 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 e per le eventuali omissioni.

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

ISSN 2037-6618

EDITORIALE

Gli Algoritmi AIFA per la gestione dei farmaci per il diabete
M. Marangi, L. Pani 133

SEZIONE DI FORMAZIONE PER L'AUTOVALUTAZIONE aggiornamento

Quali evidenze nella VLCD
G. Marelli 136

Malattie dell'ipofisi: cosa deve sapere il medico di medicina generale
S. Marino, S. Puglisi, O. Cotta, U. Alecci, S. Inferrera, S. Cannavò..... 142

Comunicare (nel)la cronicità
S. Bigi, M.G. Rossi 148

governo clinico

Personalizzazione della cura nel paziente con diabete mellito tipo 2 nell'ambulatorio del medico di famiglia
M. Urigo 152

CASO CLINICO

Alberto, un architetto davvero "di peso"
Dopo venti diete, la ventunesima gli ha portato via ventitré chili e l'insulina
A. Frascati..... 161

REPORT CONGRESSI E CONVEGNI

Report Congresso Nazionale AMD
C.B. Giorda 165

Report Congresso Regionale SIMG Sicilia
U. Alecci 166

PAGINA PAZIENTE

Disfunzione erettiva
R. Michieli 167

TUTTO DIABETE

Caso clinico: exenatide LAR associato a pioglitazone e metformina riduce tutti i marker del rischio cardiovascolare globale
G. Grossi 170

Caso clinico. "Togliamo le catene al frigorifero": utilizzo di exenatide once weekly in paziente diabetica tipo 2 con obesità viscerale di 2° grado affetta da sindrome di Down
P. Desenzani 173

TECOS highlights
A. Ceriello 174

Caso clinico: dapagliflozin, una nuova prospettiva per la terapia del diabete tipo 2
E. Ceccarelli 176

Caso clinico: quali farmaci ipoglicemizzanti utilizzare in associazione alla metformina nel diabete tipo 2?
L. Sali 178

Ruolo di exenatide LAR nella gestione del paziente con diabete mellito tipo 2
R. Candido, M.A. Pellegrini, G. Felace, P. Li Volsi, P. Gelisio, C. Taboga, L. Tonutti, C. Tortul, R. Assaloni, B. Brunato, C. Vinci 181

NOTIZIE DAL MONDO DELLA DIAGNOSTICA

Autocontrollo glicemico nel paziente con diabete mellito
G. Di Cianni, E. Lacaria..... 185

SEZIONE DI AUTOVALUTAZIONE

Risposte ai precedenti questionari, 2015, vol. 15, n. 2..... 189

Gli Algoritmi AIFA per la gestione dei farmaci per il diabete

Michele Marangi¹
Luca Pani²

^{*} Segreteria Tecnica, Direzione Generale,
Agenzia Italiana del Farmaco

^{**} Direttore Generale, Agenzia Italiana del Farmaco

L'allungamento dell'età media della popolazione, se da un lato costituisce un fenomeno virtuoso, espressione del generale miglioramento della qualità delle cure e – forse – della qualità della vita, inevitabilmente si accompagna ad un aggravio dei costi, sociali e sanitari, determinati da un maggiore impatto delle patologie croniche. L'esempio del diabete in questo ambito è emblematico: i dati riportati nell'annuario statistico ISTAT 2013 indicano che è diabetico il 5,4% degli italiani (5,3% delle donne e 5,6% degli uomini), pari a oltre 3 milioni di persone, con un *trend* pericolosamente in aumento negli ultimi anni, in parte legato proprio all'invecchiamento della popolazione. Se fino ad oggi la maggior parte dei costi della malattia diabetica era determinata dalla gestione delle sue complicanze, con una proporzione relativamente minore attribuibile alla spesa per i farmaci, alcuni dati dimostrano che questa situazione potrebbe cambiare in futuro, e in maniera preoccupante. Un recente studio americano condotto su due ampi database amministrativi ¹ ha, ad esempio, mostrato che l'impatto percentuale del costo dei farmaci sull'eccesso di spesa annuale per un paziente diabetico rispetto al non diabetico è notevolmente aumentato negli ultimi 25 anni (dal 27 al 41%, adesso al primo posto come voce di spesa). Di conseguenza, qualora le nuove terapie non dimostrassero efficacia nel ridurre le complicanze cliniche maggiori della malattia (quindi la parte preponderante dei costi sino ad oggi sostenuti), non ci sarebbero più risorse negli anni a venire per curare il numero sempre più ampio di pazienti.

Diverse sono le criticità da affrontare per garantire l'assistenza alle persone affette da questa patologia in un contesto di sostenibilità economica. In tale ottica riveste un ruolo chiave il perseguimento dell'appropriatezza prescrittiva, principio che l'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) ha sempre sostenuto e che è di grande attualità in ambito diabetologico, in cui sono disponibili numerosi principi attivi che consentono un'accurata personalizzazione della terapia in base alle caratteristiche cliniche del paziente. Attribuire il giusto valore a questi nuovi farmaci di cui si deve autorizzare l'utilizzo è il problema principale di tutte le Agenzie Regolatorie. Negli ultimi quindici anni sono arrivati sul mercato decine di nuovi principi attivi anti-diabetici e analoghi dell'insulina, il cui costo è almeno 6-7 volte superiore ai farmaci tradizionali; altrettanti sono attesi nei prossimi anni. In larga parte si tratta di farmaci di efficacia ipoglicemizzante sovrapponibile alle terapie già consolidate, ma più sicuri e di più facile utilizzo, ad esempio per quanto riguarda il rischio di ipoglicemie; nessuno di loro ha tuttavia dimostrato, al momento, di incidere sulla storia naturale della

Indirizzo per la corrispondenza

MICHELE MARANGI
M.Marangi@aifa.gov.it

¹ Zhuo X, Zhang P, Kahn HS, et al. *Change in medical spending attributable to diabetes: national data from 1987 to 2011*. *Diabetes Care* 2015;38:581-7.

malattia e di apportare benefici su *outcomes* maggiori di lungo termine (mortalità, incidenza di complicanze cardiovascolari ecc.). In attesa di questi dati, e dovendo fare i conti con i costi attuali, è fondamentale per l'AIFA cercare di individuare *a priori* i sottogruppi di pazienti nei quali il beneficio di un principio attivo può essere maggiore.

Garantire l'appropriatezza non vuol dire soltanto risparmiare sulla spesa farmaceutica per potersi definire "virtuosi" alla fine dell'anno; significa anche liberare risorse per le innovazioni farmacologiche che, in un contesto più ampio, possano integrare tutti i costi globali affrontati per la salute, e riservare parte di esse a chi – anziano e fragile – ne ha più bisogno. La sfida per minimizzare l'inappropriatezza non è, dunque, semplicemente importante ma addirittura vitale. L'analisi dei profili prescrittivi ricavabile dai Rapporti nazionali sull'Uso dei Farmaci (OsMed) riguardo l'assistenza specialistica del diabete mellito evidenzia negli ultimi anni un'intensificazione dei trattamenti (insieme ad un aumento di spesa), ma anche un minimo miglioramento dell'appropriatezza. Tuttavia si può e si deve fare di più: ad esempio cercando di migliorare l'aderenza dei pazienti al trattamento attraverso l'adozione di regimi terapeutici più sicuri e semplici da seguire, l'erogazione di un'educazione terapeutica appropriata, anche mediante la condivisione delle scelte di cura con il paziente, e cercando di limitare la variabilità regionale nell'uso dei farmaci, tramite politiche sanitarie più omogenee sul territorio nazionale. Sono infine necessari sforzi ulteriori nel campo della ricerca scientifica diabetologica, con l'obiettivo di ottenere quei risultati già consolidati in altri settori, quali l'oncologia o le malattie infettive, ovvero l'individuazione di biomarcatori di esito ad alto valore predittivo. È in questo contesto che nasce l'Algoritmo AIFA per la terapia del diabete: uno strumento elettronico, quasi unico nel suo genere, costruito in accordo con le indicazioni contenute nelle principali linee guida nazionali e internazionali, al fine di presentare le diverse opzioni terapeutiche attualmente rimborsate in Italia per il trattamento del diabete tipo 2. Non si tratta di una linea guida, per cui è richiesto un impegno e un approfondimento di vari aspetti della gestione della patologia che esulano dai compiti dell'Agenzia (si pensi ad esempio all'educazione terapeutica, alla gestione dell'automonitoraggio glicemico o della terapia insulinica) e per cui è opportuno affidarsi ad altri documenti, come ad esempio i recenti Standard di Cura 2014 pubblicati dalle Società Scientifiche SID e AMD. L'Algoritmo AIFA è piuttosto uno strumento di trasparenza, che conduce l'utente attraverso i vari *step* della terapia, riportando vantaggi e svantaggi delle varie soluzioni, ma lasciando alla fine al clinico la libertà di decidere. Il formato elettronico consente inoltre un'ampia possibilità di "manutenzione" dell'Algoritmo, aggiornandolo e modificandolo in breve tempo in linea con le nuove evidenze dalla letteratura scientifica e con l'arrivo in commercio di nuovi principi attivi.

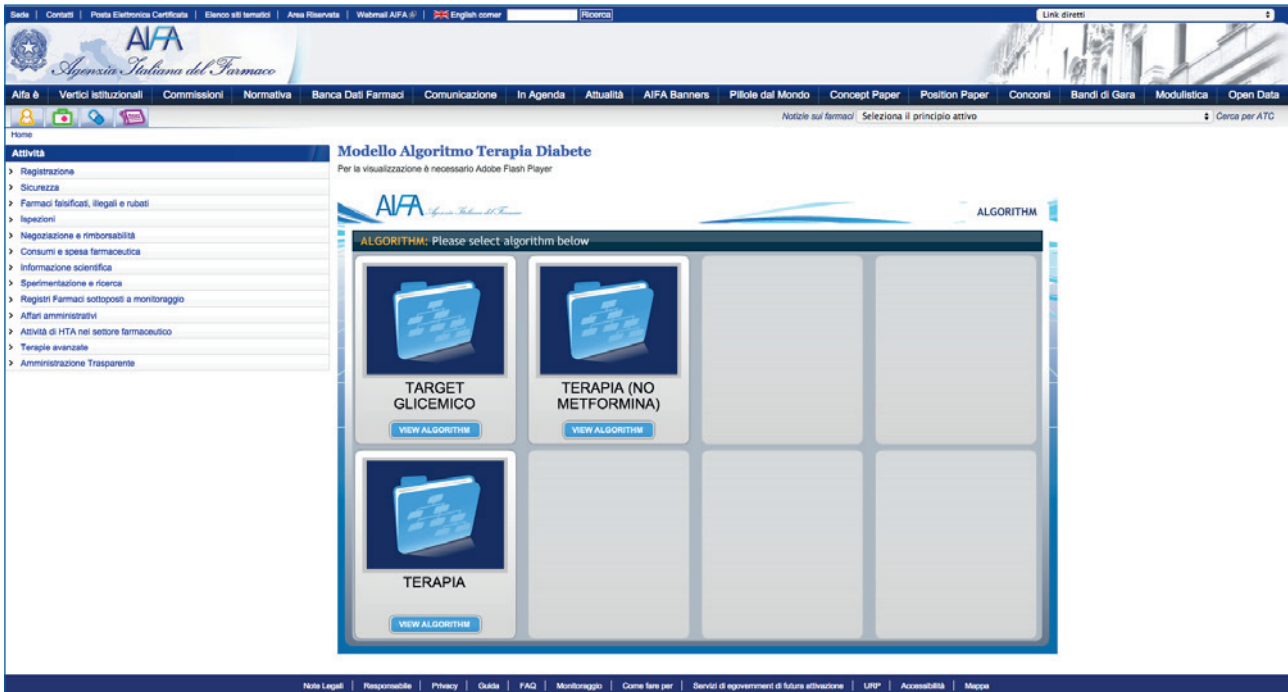
Come già detto, l'approccio individualizzato al trattamento del diabete di tipo 2, sia in termini di controllo glicemico che di op-

zioni terapeutiche, è di importanza cruciale, al meglio delle nostre attuali conoscenze in materia, per massimizzare il rapporto beneficio/rischio nel singolo paziente e migliorarne l'aderenza terapeutica. In considerazione della crescente disponibilità e varietà di farmaci ipoglicemizzanti, l'Algoritmo AIFA si propone, in sostanza, di fornire agli operatori sanitari e ai pazienti una "guida", il più possibile aggiornata e di facile utilizzo, all'approccio terapeutico individuale per il paziente con diabete di tipo 2, al fine di armonizzare le più recenti evidenze scientifiche con le necessarie appropriatezza prescrittiva e rimborsabilità sostenibile a carico del Servizio Sanitario Nazionale (SSN). Per questi motivi, i principi attivi non rimborsati o in corso di negoziazione non sono inseriti nella versione attuale dell'Algoritmo; ugualmente, alcune classi di farmaci, pur inserite nell'Algoritmo terapeutico, prevedono delle limitazioni alla rimborsabilità in talune circostanze, richiamate all'occorrenza.

L'Algoritmo è costituito da tre sezioni (individuare la *target* glicemica, impostare la terapia, impostare la terapia in presenza di controindicazione o intolleranza alla metformina), per un totale di circa 400 nodi e riflette inevitabilmente la complessità della materia, che parte dall'identificare l'obiettivo glicemico del singolo paziente, variabile in base alle sue caratteristiche cliniche, per giungere ad impostare ed eventualmente intensificare la terapia. A questo si aggiunge il richiamo di tutte le principali Società Scientifiche a personalizzare la terapia andando oltre il semplice obiettivo glicemico (valutando, ad esempio, il rischio di ipoglicemie), inserendo ulteriori variabili ed elementi di complessità. Ciò ha reso necessario dividere i diagrammi di flusso in modo da non tralasciare nessun aspetto. Così facendo, ad esempio, il medico troverà nell'Algoritmo quale sia l'obiettivo glicemico preferibile per il suo paziente diabetico e cardiopatico, così come quale farmaco o combinazione di farmaci sia preferibile in quel caso in base al rapporto beneficio/rischio. Per tali motivi, l'Algoritmo prevede centinaia di nodi ma, fortunatamente, il medico dovrà esplorarne soltanto alcuni quando avrà davanti il suo paziente.

L'Algoritmo *online* è ovviamente dedicato anche al medico di medicina generale, nonché alle persone con diabete. Questa è una decisione necessaria in un contesto, come quello attuale, in cui i cittadini utilizzano sempre più il *web* per cercare informazioni sulla propria salute, le patologie, i farmaci, le terapie ed i percorsi di cura. Viviamo in un tempo in cui all'ampia offerta informativa sulla salute non corrisponde altrettanta affidabilità delle fonti e capacità nella loro interpretazione. Uno strumento istituzionale come l'Algoritmo AIFA, supportato dalla revisione delle Società Scientifiche, è per il cittadino una garanzia di indipendenza, trasparenza e affidabilità; non un invito all'auto-medicazione, ma uno strumento da cui ottenere informazioni certificate sulle possibilità di cura da condividere con il proprio medico di fiducia.

In conclusione, il richiamo all'appropriatezza prescrittiva e alla trasparenza, da cui scaturisce l'Algoritmo AIFA per la terapia del



<http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/content/modello-algoritmo-terapia-diabete>

diabete tipo 2, sottintende una necessità ormai chiara a tutti: per curare il diabete abbiamo bisogno di nuovi farmaci (o combinazioni di essi) che, oltre a ridurre la glicemia, si dimostrino maggiormente efficaci nel prevenire le complicanze della malattia. In quest'ottica un ruolo determinante può essere svolto dalla ricerca scientifica indipendente e dall'istituzione di un Fondo Far-

maceutico Nazionale che possa garantire l'accesso alle terapie innovative in un contesto di sostenibilità economica. Appare, infatti, necessaria la prevenzione delle complicanze della malattia e il suo aggravamento, elementi che rappresentano il carico maggiore in termini di salute, qualità e aspettativa di vita per la persona con il diabete.

Quali Evidenze nella VLCD

Riassunto

Il sovrappeso e l'obesità hanno raggiunto proporzioni epidemiche e in tutto il mondo si assiste a un preoccupante aumento di alcune condizioni cliniche collegate, quali ad esempio il diabete mellito e le malattie cardiovascolari.

In relazione alla scarsità di terapie farmacologiche efficaci e sicure la strategia più importante per affrontare il problema del peso è caratterizzata dalla dieta ipocalorica e dall'attività fisica.

In questo contesto le diete VLCDs rappresentano un'interessante alternativa ad altre strategie terapeutiche, quali le diete ipocaloriche e la chirurgia bariatrica.

Questa tipologia di dieta va proposta a pazienti accuratamente selezionati e richiede la predisposizione di un percorso nutrizionale definito e condiviso, nel quale il nutrizionista e il suo team giocano un ruolo fondamentale per quanto riguarda competenze e coinvolgimento del paziente.

Introduzione

Nel corso dell'evoluzione umana le caratteristiche dell'alimentazione sono mutate in relazione alle condizioni di vita, alle differenti condizioni climatiche e ambientali, condizionando caratteristiche e competenze metaboliche diverse nel tempo. L'alimentazione degli uomini "cacciatori/raccoglitori" era caratterizzata da una ciclica comparsa di periodi di scarsa disponibilità di cibo alternati a periodi di maggior disponibilità, assunzione di elevate quantità di proteine di origine animale a contenuto medio-basso di grassi (per lo più animali selvatici), quantità ridotte di carboidrati, con la quasi completa assenza di zuccheri.

Queste caratteristiche alimentari hanno condizionato un pattern metabolico che è stato successivamente disorientato dalla costante disponibilità di cibo gradualmente aumentata fino ai giorni nostri e, soprattutto, dalla maggior disponibilità di carboidrati, specie di zuccheri semplici.

L'equilibrio metabolico era allora regolato dal "gene risparmiatore", lo stesso gene che, con le condizioni alimentari mutate accennate prima, ha contribuito a generare la pandemia di sovrappeso e obesità, caratterizzate a loro volta da un aumento dello stato di insulino-resistenza, responsabile inoltre dell'aumento drammatico di alcune malattie, quali la sindrome metabolica e il diabete mellito tipo 2.

A questo punto la nutrizione clinica si è indirizzata nella ricerca di soluzioni per ripristinare un pattern metabolico in grado di proteggere dalle malattie cronico-degenerative e le diete fortemente ipocaloriche

Giuseppe Marelli

*Responsabile Struttura Semplice Dipartimentale,
Diabetologia Endocrinologia e Nutrizione Clinica,
Azienda Ospedaliera di Desio e Vimercate,
Presidio Ospedaliero di Desio*

Parole chiave

**Obesità
Diete VLCDs
Rapido dimagrimento**

Indirizzo per la corrispondenza

GIUSEPPE MARELLI
giuseppe.marelli@aovimercate.org

(*Very Low Calories Diets*, VLCDs), le cosiddette “paleo-diete” e le diete chetogeniche, rappresentano un tentativo di recuperare caratteristiche metaboliche dell’era pre-industriale. Ad esempio, anche alcune ormai famose diete “commerciali”, come l’Atkins e la Ducan, sono orientate a questo tipo di obiettivo.

Queste diete sono fondate sul meccanismo della chetogenesi, una condizione presente anche in alcune condizioni fisiologiche, che viene generata da una drastica riduzione dell’apporto di carboidrati, con l’aumento in circolo di corpi chetonici che contribuiscono a livello del sistema nervoso centrale alla comparsa del senso di sazietà e a livello pancreatico al miglioramento metabolico in pazienti con insulino-resistenza¹⁻³.

Da alcuni anni l’attenzione della pubblicità e della moda si è molto focalizzata sull’aspetto fisico, innescando meccanismi di compiacimento verso un modello di styling cosiddetto “magro”, esasperando atteggiamenti distorti verso l’alimentazione.

Ciò ha creato nel corso degli anni la nascita e lo sviluppo di un mercato delle diete di santoni e televisioni, quasi sempre caratterizzate da interessi esclusivamente commerciali, senza un evidente substrato scientifico e con poco o nessun interesse alla reale salute dei pazienti.

In questo universo di regimi dietetici sono stati purtroppo inclusi anche approcci potenzialmente interessanti come le diete VLCDs che, nella credenza popolare, hanno fatto sorgere dubbi e perplessità. Ciò è stato sicuramente generato dal fatto che queste diete sono state spesso gestite in modo scorretto, ignorando le corrette indicazioni, senza la giusta competenza e senza il coinvolgimento di medici nutrizionisti e dietisti, gli unici professionisti in grado di garantire efficacia e sicurezza per l’utilizzo di queste diete.

La dieta VLCD è definita come una dieta con un apporto calorico inferiore alle 800 kcal/die, in genere compreso tra 400 e 800 kcal/die, con una particolare riduzione dell’apporto di glucidi, limitato a non più di 50 g/die. Tale restrizione calorica va adeguatamente controllata e monitorata, per evitare i pericoli di una chetogenesi prolungata.

Le diete VLCDs possono essere usate anche nei pazienti diabetici tipo 2, nei quali anche una modesta perdita di peso (5%) si associa alla riduzione dei fenomeni di insulino-resistenza e a un miglioramento del controllo glicometabolico⁴.

Sia una dieta a basso contenuto di grassi e calorie, sia una dieta a basso contenuto di carboidrati, sia una dieta mediterranea naturalmente ricca in fibre vegetali hanno dimostrato di essere efficaci nel determinare una diminuzione di peso a breve termine, equivalente fino a 2 anni^{5,6}. A 6 mesi le diete a basso contenuto di carboidrati sembrano vantaggiose rispetto a quelle povere di grassi per quanto riguarda i livelli di trigliceridi e HDL; tuttavia è importante sottolineare che nelle diete a basso contenuto di carboidrati si hanno valori più elevati di LDL colesterolo⁷.

Le evidenze scientifiche

Numerosi sono gli esempi presenti in letteratura che hanno dimostrato risultati soddisfacenti. Nello studio di Jazet et al.⁸, ad esempio, le diete a basso contenuto calorico (VLCDs) sono caratterizzate da un significativo calo ponderale con un conseguente miglioramento metabolico nei soggetti obesi con DMT2.

Nello studio di Sleddering et al.⁹ sono stati studiati 2 gruppi di pazienti (14 uomini e 13 donne) con DMT2, assegnati a sola dieta VLCD e dieta VLCD + esercizio fisico. Dopo 16 settimane di dieta VLCD c’è stato un significativo calo ponderale in entrambi i gruppi di pazienti ($-27,2 \pm 1,9$ kg nel gruppo VLCD + esercizio fisico e $-23,7 \pm 1,6$ kg nel gruppo solo VLCD). Anche il compenso metabolico ha mostrato un significativo miglioramento evidenziato da un decremento della emoglobina glicata ($7,8 \pm 0,4$ vs $6,3 \pm 0,4\%$ nel gruppo VLCD + esercizio fisico e VLCD-only $7,8 \pm 0,3$ vs $6,7 \pm 0,3\%$ nel gruppo solo VLCD). Inoltre significativi miglioramenti si sono ottenuti anche per la massa grassa, la circonferenza addominale e i trigliceridi.

Nel gruppo VLCD + esercizio fisico è stato inoltre registrato un significativo miglioramento del colesterolo totale rispetto al gruppo solo VLCD.

Nello studio di Cicero et al.¹⁰ sono stati studiati 377 pazienti obesi seguiti per 1 anno ai quali venne prescritta da medici di medicina generale una dieta VLCDK con un regime nutrizionale a basso contenuto di grassi e carboidrati e un contenuto proteico di $1,2/1,5$ g/kg di peso ideale. Le analisi sono state effettuate dopo 4 settimane, dopo 4-12 settimane e dopo 12 mesi, valutando peso, circonferenza addominale, massa grassa e pressione sistolica. Risultati significativi si sono ottenuti dopo 4 e dopo 4-12 settimane, mentre nessuna variazione è stata poi successivamente registrata ai 12 mesi.

Nella recente metanalisi di Johansson¹¹ sono stati valutati gli effetti di farmaci anti-obesità, dieta ed esercizio fisico dopo un iniziale periodo di una dieta VLCD o di una dieta LCD. Nella metanalisi sono stati inclusi 20 studi per un totale di 3017 pazienti, i quali dopo un periodo iniziale di perdita di peso con le diete VLCD e LCD erano assegnati in modo random a una strategia di mantenimento con farmaci anti-obesità, diversi tipi di diete e/o esercizio fisico, gruppo di controllo. In 18 studi venne utilizzata una dieta VLCD (800 kcal/d), negli altri 2 studi una dieta LCD (800-1000 kcal/d). Obiettivo primario è stato quello di valutare il calo ponderale durante la fase di mantenimento della perdita di peso tra i vari gruppi di intervento e il gruppo di controllo.

Nel periodo delle diete VLCD e LCD, prima della randomizzazione, è stato ottenuto un calo ponderale medio di $-12,4$ kg (95% IC: $-16,6$, $-8,2$; durata media della fase 8 settimane) per gli studi dei farmaci anti-obesità, di $-11,1$ kg (95% IC: $212,1$, $210,1$; durata media della fase 8 settimane) per gli studi delle diete (con integratori, con pasti sostitutivi, a elevato contenuto di proteine,

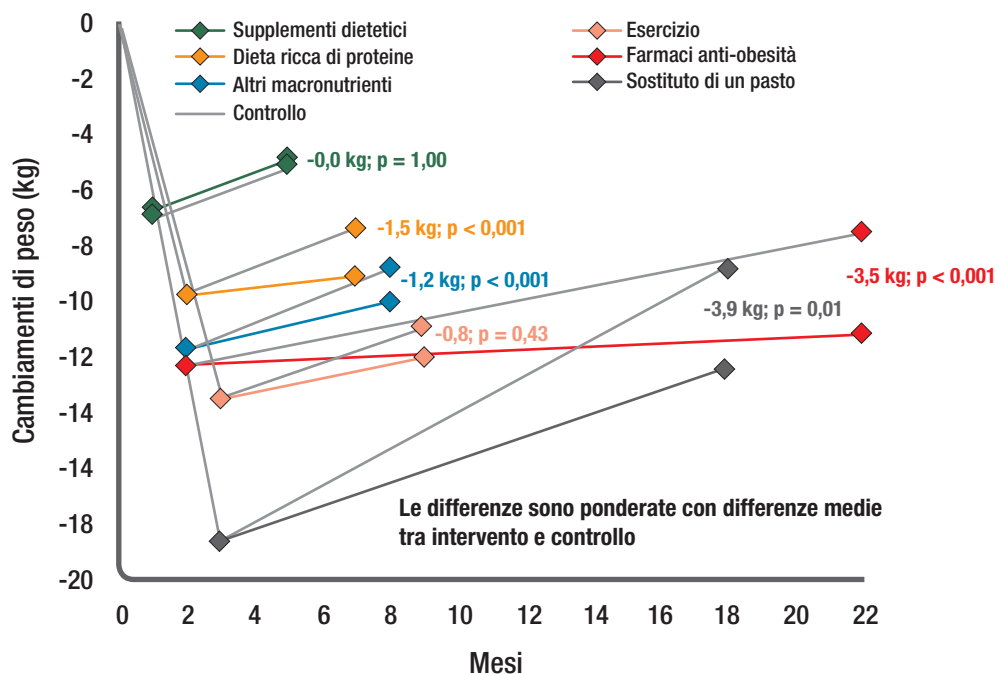


Figura 1.

a basso indice glicemico, ecc.) e di -13,5 kg (95% IC: 214,0, 213,0 durata media della fase 12 settimane) per gli studi dell'esercizio fisico (Fig. 1).

Questa metanalisi di trial randomizzati sottolinea l'entità del calo ponderale ottenuto con le diete VLCD e LCD e conclude che il mantenimento della perdita di peso dopo le diete VLCD e LCD è maggiore negli studi effettuati con i farmaci anti-obesità e negli studi con le diete con pasti sostitutivi, mentre l'esercizio fisico e le diete con integratori non erano associati al miglioramento del mantenimento della perdita di peso.

Un'ulteriore conferma dei vantaggi nel breve termine delle diete VLCDs viene dallo studio di Rolland et al.¹² che hanno studiato una popolazione di 5965 pazienti seguiti per 1 anno; di questi 2044 per 2 anni e 580 per 3 anni e hanno dimostrato che la perdita di peso iniziale era l'unico fattore associato positivamente al mantenimento del peso perso sia a 1, 2 e 3 anni.

Un confronto interessante è stato fatto da Jackness et al.¹³ che hanno messo a confronto gli effetti sull'insulino-sensibilità e la funzione beta-cellulare in pazienti diabetici T2 tra la dieta VLCD e il by-pass gastrico. Sono stati studiati 11 pazienti sottoposti a by-pass gastrico e 14 pazienti con dieta VLCD. Entrambi i gruppi hanno mostrato un simile calo ponderale dopo 21 giorni. L'insulino-sensibilità e la funzione beta-cellulare sono migliorate in modo simile nei 2 gruppi. Lo studio ha dimostrato che nel breve

periodo la dieta VLCD e il by-pass gastrico producono gli stessi miglioramenti sui parametri valutati.

Ci sono ormai diverse evidenze in letteratura che garantiscono la sicurezza di utilizzo delle diete VLCDs in pazienti sani sovrappeso o obesi. Anche in categorie ad alto rischio cardiovascolare, quali ad esempio soggetti con diabete tipo 2, esistono evidenze positive in merito^{14 15}.

Inoltre nella review di Rolland et al.¹⁶, che ha preso in considerazione 8 studi condotti su pazienti sani sovrappeso o obesi, non sono stati evidenziati eventuali peggioramenti della funzionalità epatica e renale.

Tra gli effetti positivi delle diete VLCDs va inoltre segnalato un miglioramento dei livelli di HDL nel lungo periodo usando una combinazione di dieta VLCD seguita da un periodo di mantenimento del peso con una dieta ipocalorica¹⁷.

Il rapido calo ponderale indotto dalle diete VLCDs dimostra effetti positivi anche su alcune situazioni cliniche. Ad esempio nello studio di Johansson et al.¹⁸ 63 pazienti obesi con apnea ostruttiva sono stati seguiti con un programma articolato in 7 settimane con una dieta VLCD, 2 settimane di graduale reintroduzione di cibo normale e seguiti poi per 1 anno con un programma di mantenimento. I risultati dello studio hanno mostrato nella fase della dieta VLCD un calo ponderale medio di 18 kg e una riduzione significativa degli episodi di apnea, ulteriormente migliorati alla valutazione dell'anno.

Discussione

Le diete VLCDs con una quota calorica al di sotto delle 800 kcal/giorno vengono utilizzate fin dal 1970.

Quasi tutte le esperienze cliniche pubblicate si riferiscono a studi di breve termine (dalle 3-4 alle 12 settimane), nelle quali i vantaggi delle diete VLCDs sono evidenti e significativi. Restano molti dubbi su cosa succede una volta si ritorni a un regime alimentare di mantenimento.

Varie metanalisi hanno messo a confronto l'efficacia della dieta VLCD con la dieta LCD. I risultati della metanalisi di Tsai et al.¹⁹ indicano una maggiore perdita di peso nel breve termine a vantaggio della dieta VLCD, ma un simile calo ponderale nel lungo termine.

Da diversi dati della letteratura appaiono evidenti i vantaggi dell'utilizzo di queste diete nel paziente diabetico tipo 2. È infatti noto da tempo che la restrizione calorica è in grado di migliorare l'iperglicemia attraverso la regolazione della produzione epatica di glucosio²⁰. Altri dati dimostrano che le diete VLCDs sono in grado di migliorare l'insulino-sensibilità e la funzione beta-cellulare nei pazienti diabetici tipo 2 obesi. Nel breve periodo il miglioramento del compenso metabolico è da attribuire maggiormente al miglioramento della funzione beta-cellulare piuttosto che al miglioramento dell'insulino-sensibilità²¹.

Inoltre anche la rapidità con cui viene ottenuto il calo ponderale esercita un effetto positivo sul compenso glicemico²² e in particolare sul mantenimento nel tempo del peso perso.

Un rapido iniziale calo ponderale predispone a un migliore e più duraturo mantenimento del peso perso, fatto questo un po' in contrasto con le correnti raccomandazioni che suggeriscono un calo ponderale lento e regolare.

Conclusioni

Le diete VLCDs rappresentano oggi un mezzo sicuramente efficace per ottenere un significativo calo ponderale, tuttavia il loro utilizzo da parte dei medici è più basso rispetto ad altre soluzioni, quali ad esempio le diete ipocaloriche e la chirurgia bariatrica. Questo scarso utilizzo rende conto a segnalazioni di effetti collaterali talvolta anche gravi, ma di certo le diete VLCDs del passato sono completamente differenti dalle moderne diete VLCDs e occorre superare il concetto che un rapido calo ponderale possa avere effetti nocivi sulla salute.

Molte delle criticità emerse in letteratura sono da considerare legate a errori nelle indicazioni, nella selezione dei pazienti, nella gestione del piano nutrizionale, nella tempistica e ancora nella scelta della quota calorica e proteica.

Gli effetti positivi delle diete VLCDs sono evidenti e vanno oggi considerate una alternativa ad altri percorsi per il calo ponderale, laddove venga intravista una indicazione precisa, quale ad esempio la necessità di un calo ponderale rapido.

Tutte le evidenze scientifiche presenti in letteratura mostrano

un'efficacia di queste diete nel breve termine, lasciando qualche dubbio sia sugli effetti a lungo termine, sia sull'entità di drop-out durante il trattamento. Fatto quest'ultimo da collegare alla notevole diversità dalle abituali abitudini alimentari e da alcuni effetti collaterali dello stato chetoacidotico, quali la cefalea, l'alitosi, la stipsi e un aumento della colelitiasi.

Nel momento della scelta di questa strategia nutrizionale i pazienti vanno seguiti con un programma ben definito, evitando una possibile autogestione da parte del paziente che potrebbe esporlo a carenze o inadeguati apporti nutrizionali.

Occorre attuare uno stretto monitoraggio clinico e biomorale, provvedendo a una corretta valutazione di indicazioni e controindicazioni, definendo con il paziente obiettivi e tempistica, programmando la fase di rieducazione alimentare.

Nulla deve essere lasciato al caso, nutrizionisti e pazienti devono conoscere tutte le fasi e le componenti della dieta VLCD, e in particolare il paziente deve essere a pieno titolo integrato nel percorso di cura.

Bibliografia

- Mitchell GA, Kassovska-Bratinova S, Boukaftane Y, et al. *Medical aspects of ketone body metabolism*. Clin Invest Med 1995;18:193-216.
- Danaei G, Finucane MM, Lu Y, et al. *National, regional, and global trends in fasting plasma glucose and diabetes prevalence since 1980: systematic analysis of health examination surveys and epidemiological studies with 370 country-years and 2.7 million participants*. Lancet 2011;378:31-40.
- Finucane MM, Stevens GA, Cowan MJ, et al. *National, regional, and global trends in body-mass index since 1980: systematic analysis of health examination surveys and epidemiological studies with 960 country-years and 9.1 million participants*. Lancet 2012;377:557-67.
- American diabetes Association. *Standards of medical care in diabetes – 2012*. Diabetes Care 2012;35(Suppl 1):S11-63.
- Foster GD, Wyatt HR, Hill JO, et al. *Weight and metabolic outcomes after 2 years on a low-carbohydrate versus low fat diet: a randomized trial*. Ann Intern Med 2010;153:147-57.
- Shai I, Schwarzfuchs D, Henkin Y, et al.; Dietary Intervention Randomized Controlled Trial (DIRECT) Group. *Weight loss with a low-carbohydrate, Mediterranean, or low-fat diet*. N Engl J Med 2008;359:229-41.
- Nordmann AJ, Nordmann A, Briel M, et al. *Effects of low-carbohydrate vs low fat diets on weight loss and cardiovascular risk factors: a meta-analysis of randomized controlled trials*. Arch Intern Med 2006;166:285-93.
- Jazet IM, de Craen AJ, van Schie EM, et al. *Sustained beneficial metabolic effects 18 months after a 30-day very low calorie diet in severely obese, insulin-treated patients with type 2 diabetes*. Diabetes Res Clin Pract 2007;77:70-6.
- Sleddering MA, Markvoort AJ, Dharuri HK, et al. *Proteomic analysis in type 2 diabetes patients before and after a very low calorie diet reveals potential disease state and intervention specific biomarkers*. PLoS ONE 2014;9:e112835.

- ¹⁰ Cicero AF, Benelli M, Brancaloni M, et al. *Middle and long-term impact of a very low-carbohydrate ketogenic diet on cardiometabolic factors: a multi-center, cross-sectional, clinical study*. High Blood Press Cardiovasc Prev 2015 May 19 [Epub ahead of print].
- ¹¹ Johansson K, Neovius M, Hemmingsson E. *Effects of anti-obesity drugs, diet, and exercise on weight-loss maintenance after a very-low-calorie diet or low-calorie diet: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials*. Am J Clin Nutr 2014;99:14-23.
- ¹² Rolland C, Johnston KL, Macdonald I, et al. *Long-term weight loss maintenance and management following a VLCD: a 3-year outcome*. Int J Clin Pract 2014;68:379-87.
- ¹³ Jackness C, Karmally W, Febres G, et al. *Very low-calorie diet mimics the early beneficial effect of roux-en-y gastric bypass on insulin sensitivity and β -cell function in type 2 diabetic patients*. Diabetes 2013;62:3027-32.
- ¹⁴ Dhindsa P, Scott AR, Donnelly R. *Metabolic and cardiovascular effects of very-low-calorie diet therapy in obese patients with Type 2 diabetes in secondary failure: outcomes after 1 year*. Diabet med 2003;20:319-24.
- ¹⁵ Jazet IM, de Craen AJ, van Schie EM, et al. *Sustained beneficial metabolic effects 18 months after a 30-day very low calorie diet in severely obese, insulin-treated patients with type 2 diabetes*. Diabetes Res Clin Pract 2007;77:70-6.
- ¹⁶ Rolland C, Mavroei A, Johnston KL, et al. *The effect of very low-calorie diets on renal and hepatic outcomes: a systematic review*. Diabetes Metab Syndr Obes 2013;6:393-401.
- ¹⁷ Rolland C, Broom I. *The effects of very-low-calorie diets on HDL: a review*. Cholesterol 2011;2011:306278.
- ¹⁸ Johansson K, Hemmingsson E, Harlid R, et al. *Longer term effects of very low energy diet on obstructive sleep apnoea in cohort derived from randomised controlled trial: prospective observational follow-up study*. BMJ 2011;342:d3017.
- ¹⁹ Tsai AG, Wadden TA. *The evolution of very-low-calorie diets: an update and meta-analysis*. Obesity (Silver Spring) 2006;14:1283-93.
- ²⁰ Kelley DE, Wing R, Buonocore C, et al. *Relative effects of calorie restriction and weight loss in non insulin dependent diabetes mellitus*. J Clin Endocrinol Metab 1993;77:1287-93.
- ²¹ Malandrucchio I, Pasqualetti P, Giordani I, et al. *Very-low-calorie diet: a quick therapeutic tool to improve β cell function in morbidly obese patients with type 2 diabetes*. Am J Clin Nutr 2012;95:609-13.
- ²² Watts NB, Spanheimer RG, DiGirolamo M, et al. *Prediction of glucose response to weight loss in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus*. Arch Intern Med 1990;150:803-6.

SEZIONE DI AUTO ALUTAZIONE



Qual è la quota calorica prevista nelle diete VLCDs?

- tra 500 e 1000 calorie/die
- tra 400 e 800 calorie/die
- tra 600 e 900 calorie/die
- tra 800 e 1200 calorie/die

Qual è la quota di carboidrati da non superare nelle diete VLCDs?

- < 50 g/die
- < 60 g/die
- < 70 g/die
- < 80 g/die

La maggiore efficacia delle diete VLCDs si riscontra nel:

- breve termine
- medio termine
- lungo termine
- breve e medio termine

Nei diabetici tipo 2 le diete VLCDs migliorano:

- l'insulino-sensibilità
- la funzione beta-cellulare
- entrambe
- nessuna delle due

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



PACINI
EDITORE
MEDICINA

Malattie dell'Ipofisi: cosa deve sapere il medico di medicina generale

Riassunto

Nella pratica quotidiana del medico di medicina generale le patologie dell'ipofisi sono abbastanza rare. Il loro impatto sulla salute è importante e riconoscerle ai primi segni può sostanzialmente cambiare la storia clinica dei pazienti che ne sono affetti. Una patologia tumorale dell'ipofisi può restare a lungo misconosciuta perché non secernente o può determinare segni e sintomi aspecifici che si confondono con i disturbi dell'invecchiamento o con quelli di altre patologie, fino a quando la dimensione stessa del tumore o l'aggravarsi delle alterazioni ormonali non porta a una drammatica e spesso tardiva diagnosi. Frequentemente il riscontro può essere occasionale durante indagini radiologiche prescritte per altri problemi di salute.

Introduzione

Racchiusa all'interno della sella turcica, sede protetta posta quasi al centro del basicranio, l'ipofisi garantisce funzioni regolatrici dell'omeostasi sistemica, della crescita e della riproduzione. Il suo funzionamento è in parte regolato dall'ipotalamo, con cui l'ipofisi costituisce un'unica struttura funzionale, e dal controllo retrogrado delle stesse ghiandole che essa stimola.

Le malattie che coinvolgono questa piccola ghiandola causano modificazioni volumetriche e/o funzionali, per eccesso o per difetto. Se alcune di esse sono estremamente rare, altre sono più frequenti di quanto a volte si pensi e rappresentano un problema clinico complesso e persistente con cui il medico di famiglia è costretto a confrontarsi, in stretta collaborazione con lo specialista endocrinologo. In questa rassegna presenteremo le malattie dell'ipofisi di più frequente riscontro.

Gli adenomi ipofisari

Gli adenomi ipofisari sono le lesioni espansive più comunemente riscontrabili nella regione sellare, rappresentando il 10-15% di tutti i tumori intracranici. Una classificazione relativa alle dimensioni li distingue in macroadenomi (> 1 cm) e microadenomi (< 1 cm), e relativamente alla secrezione ormonale possono essere classificati in adenomi funzionanti e clinicamente non funzionanti (Tab. I). Mentre questi ultimi si palesano soprattutto per effetti compressivi sulle strutture circostanti (scotomi/emianopsia, oftalmoplegia, cefalea) e per il danno a carico della funzione ipofisaria (ipopituitarismo), negli adenomi funzionanti si riscontrano sindromi cliniche tipiche direttamente o indirettamente riconducibili all'ipersecre-

Sebastiano Marino¹
Soraya Puglisi²
Oana Cotta²
Umberto Alecci¹
Santi Inferrera¹
Salvatore Cannavò²

¹ Medici di Medicina Generale, SIMG Messina

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

Parole chiave

Incidentalomi ipofisari
Iperprolattinemia
Diabete insipido
Acromegalia

Indirizzo per la corrispondenza

SEBASTIANO MARINO
steniomarino@gmail.com

Tabella I. Classificazione degli adenomi ipofisari.

In base alla dimensioni:
<ul style="list-style-type: none"> • Microadenomi (diametro < 10 mm) • Macroadenomi (diametro ≥ 10 mm)
In base alla funzionalità:
<ul style="list-style-type: none"> • Adenomi funzionanti • Adenomi non funzionanti che non producono alcun ormone (circa 3 su 10)
In base al tipo di ormone prodotto:
<ul style="list-style-type: none"> • PRL (prolattinoma, circa 4 adenomi su 10) • GH (acromegalia, circa 2 su 10) • ACTH (malattia di Cushing, meno di 1 su 10) • TSH (ipertiroidismo secondario) o gonadotropine (ipogonadismo) (molto rari)

zione di una o più tropine ipofisarie: galattorrea e/o ipogonadismo nei prolattinomi, gigantismo/acromegalia negli adenomi GH (ormone della crescita)-secernenti, malattia di Cushing in quelli ACTH (ormone adrenocorticotropo)-secernenti o ipertiroidismo nei rari tumori TSH (ormone tireotropo)-secernenti. L'ipersecrezione associata di 2 o più ormoni (più frequentemente GH e PRL (prolattina)) è condizione tutt'altro che rara ¹.

Incidentalomi ipofisari

Una percentuale crescente di adenomi ipofisari è diagnosticata occasionalmente, nel corso di esami neuroradiologici (tomografia computerizzata, TC, risonanza magnetica, RM) effettuati con indicazione diversa dalle patologie riconducibili all'ipofisi. Si parla in questo caso di "incidentalomi ipofisari", che nella maggioranza dei casi sono microadenomi spesso non-secernenti. La diagnosi differenziale di queste lesioni, spesso del tutto asintomatiche, può essere complessa, richiedendo certamente l'esclusione dell'eventuale ipersecrezione ormonale e la verifica della riserva ormonale ipofisaria per diagnosticare una condizione di ipopituitarismo. Per quanto riguarda la diagnostica di laboratorio, è necessario eseguire sempre un prelievo basale per FT4 (*free thyroxine*), TSH, PRL, IGF-I (*insulin-like growth factor-I*) e la determinazione dei livelli di cortisolo al mattino dopo soppressione overnight con desametasone a basse dosi (test di Nugent: desametasone cp, 1 mg per os alle ore 23,30 con prelievo per cortisolo il mattino successivo). L'ipogonadismo ipogonadotropo va escluso negli uomini mediante dosaggio del testosterone totale e nelle donne amenorroiche tramite dosaggio di FSH (ormone follicolo stimolante) e LH (ormone luteinizzante). In caso di risultati dubbi o di sintomatologia sospetta, devono essere effettuati anche test ormonali dinamici volti ad escludere una condizione di ipocorticosurrenalismo secondario o un

deficit grave di GH, che causa rilevanti danni alla salute e richiede terapia sostitutiva anche quando si manifesta in età adulta. Infine, anche se il paziente non riferisce alterazioni del campo visivo, è necessario effettuare comunque un esame perimetrico computerizzato. Spesso la terapia chirurgica non è necessaria, ma quando è documentabile una alterazione del campo visivo, magari ingravescente, o la lesione ipofisaria risulta iperfunzionante (soprattutto se secerne GH o ACTH) l'approccio chirurgico rappresenta una indicazione di prima linea. In ogni caso, se l'intervento non è necessario, periodici controlli clinici e strumentali sono indicati. Pertanto, un esame del campo visivo deve essere eseguito annualmente se le dimensioni dell'incidentaloma superano il centimetro di diametro, così come l'esame RMN dell'ipofisi deve essere eseguito dopo 6 mesi dalla prima osservazione e poi annualmente anche se l'intervallo fra i controlli può progressivamente aumentare nei casi di lesioni che non si modificano. È però necessario sottolineare, perché l'esperienza testimonia che spesso si verifica il contrario, che l'ultimo esame RMN (risonanza magnetica nucleare) deve essere confrontato con quello più remoto e non con il penultimo. Infatti, i tumori ipofisari si caratterizzano fortunatamente per una crescita generalmente lenta anche se inesorabile ².

L'iperprolattinemia

L'iperprolattinemia è una condizione di frequentissimo riscontro nella pratica clinica. Un rialzo dei valori di prolattina si può verificare in condizioni fisiologiche come la gravidanza, l'allattamento, durante il sonno e anche in fase ovulatoria (motivo per cui si raccomanda il prelievo in fase follicolare precoce), ma anche in seguito all'assunzione di farmaci (estrogeni, antidopaminergici, antistaminici) o a causa di malattie endocrine e sistemiche quali l'ipotiroidismo primitivo, l'insufficienza renale, la cirrosi epatica, la micropolicistosi ovarica, l'epilessia, i traumi toracici, l'herpes zoster toracico. È evidente, quindi, che gli adenomi ipofisari PRL-secernenti sono solo una delle tante cause di iperprolattinemia. Le loro dimensioni correlano con i valori di prolattina (solitamente < 150 ng/ml nei microprolattinomi e > 250 ng/ml nei macroprolattinomi). È necessario sottolineare che un modesto aumento dei livelli di PRL in presenza di grandi lesioni ipofisarie (> 1,5-2,0 cm di diametro max) deve far sospettare la presenza di una lesione espansiva non funzionante, ma con iperprolattinemia associata per deafferentazione ipotalamo-ipofisaria. Tali lesioni espansive possono essere di natura assai diversa e in qualche caso dimostrare nel tempo comportamenti particolarmente aggressivi. Tuttavia, nel paziente con macroadenoma ipofisario e con modesta iperprolattinemia il dosaggio della PRL deve essere eseguito anche dopo diluizione del campione (1:10 e 1:100) dal momento che il valore ormonale potrebbe risultare falsamente basso per la saturazione di tutti gli anticorpi monoclonali presenti in provetta (problema noto anche come *hook effect* o *effetto uncino*).

Tabella II. Segni e sintomi dell'iperprolattinemia da adenoma ipofisario.

Donna	Uomo
Amenorrea/oligomenorrea	Riduzione libido
Galattorrea	Disfunzione erettile
Cefalea (macroadenoma)	Cefalea (macroadenoma)
Disturbi del campo visivo (macroadenoma)	Disturbi del campo visivo (macroadenoma)
Irsutismo	Ginecomastia e galattorrea
Osteoporosi	Osteoporosi

La sintomatologia dell'iperprolattinemia è caratterizzata da alterazioni mestruali, amenorrea e galattorrea nella donna, deficit erettile e calo della libido (più raramente ginecomastia) nel maschio, e infertilità in entrambi i sessi (Tab. II). Nei pazienti asintomatici ma con elevati livelli di PRL è indicata la determinazione dei livelli di macroprolattinemia (mediante precipitazione con polietilenglicole) per escludere che gli elevati livelli circolanti di PRL siano in realtà riferibili a eccesso di macroaggregati formati da PRL polimerica (Big-Big PRL) o complessi aggregati ad anticorpi anti-PRL. In genere, tali macroaggregati non hanno alcuna attività biologica. Oggi, i prelievi seriati di PRL (impropriamente definiti pulsatilità) sono molto meno utilizzati che in passato, dal momento che un singolo valore elevato è ritenuto sufficiente a porre diagnosi di iperprolattinemia purchè la determinazione avvenga in modo corretto e siano escluse tutte le cause interferenti.

La terapia dell'iperprolattinemia varia in base all'eziopatogenesi: per esempio nell'iperprolattinemia iatrogena è sufficiente sospendere il farmaco responsabile o sostituirlo con altri che non influenzino la secrezione di PRL. Nei prolattinomi, indipendentemente dalle loro dimensioni, la terapia di prima scelta è costituita invece dagli agonisti dopaminergici, in particolare la cabergolina (per l'efficacia superiore rispetto alla bromocriptina, ormai poco utilizzata nella pratica clinica), capaci sia di ridurre la secrezione di PRL che di determinare la riduzione delle dimensioni tumorali (*shrinkage*). Nel caso di prolattinoma resistente alla terapia medica, la chirurgia e la radioterapia sono opzioni di seconda e terza linea³.

L'ipopituitarismo

Tale sindrome, caratterizzata da ridotta o assente secrezione di uno o più ormoni adenoipofisari, riconosce tra le tante cause soprattutto le lesioni espansive del SNC, i traumi cranici, le patologie infiammatorie o infiltrative, gli interventi neurochirurgici e la radioterapia (Tab. III). Solitamente i deficit delle tropine ipofisarie sono associati, configurando quadri di ipopituitarismo multiplo o talvolta di panipopituitarismo, ma esistono rare forme genetiche isolate a carico di ogni tropina che determinano ipo-

pituitarismo selettivo. Una valutazione laboratoristica completa dovrebbe includere:

- FT4 (ridotta) e TSH (spesso normale oppure ai limiti bassi del range di normalità);
- cortisolemia alle ore 8 (< 3 µg/dL è indicativa di iposurrenalismo; se compresa tra 3 e 18 µg/dL è necessaria la valutazione dinamica con ACTH test; se >18 µg/dL l'iposurrenalismo è escluso). Il dosaggio di ACTH è inutile data la bassa sensibilità del metodo;
- nel maschio, testosterone totale (basso), FSH ed LH (normali o ridotti);
- nella femmina in amenorrea: 17β-estradiolo (basso), FSH ed LH (dosabili o ridotti);
- IGF-1 (tenendo conto tuttavia che un valore normale non esclude il deficit e uno ridotto lo suggerisce soltanto); per diagnosticare il deficit di GH è necessario ricorrere ai test dinamici, di cui il più sensibile e specifico è il test GHRH + arginina (la risposta al test dipende dal valore di BMI (indice di massa corporea) del soggetto testato: la risposta è deficitaria se il GH è <12 µg/L quando il BMI è < 25, < 8 µg/L se il BMI è 25-30, < 4,2 µg/L se il BMI è > 30).

La terapia sostitutiva consiste nell'impiego di L-T4 per l'ipotiroidismo centrale, di testosterone (possibilmente per via transdermica) nell'uomo ed estroprogestinici nella donna per l'ipogonadismo ipogonadotropo (utilizzando invece in entrambi i sessi le gonadotropine ipofisarie per ripristinare la fertilità), di glucocorticoidi (preferibilmente con emivita breve come l'idrocortisone o il cortone acetato) nel caso di iposurrenalismo centrale. Nel caso di sindrome da deficit di ormone della crescita nell'adulto, condizione clinica caratterizzata da un'alterata composizione corporea, da un profilo lipidico e glucidico sfavorevoli, da un peggioramento della funzione cardiovascolare con riduzione della capacità di esercizio fisico aerobico, da un maggior rischio di osteoporosi e correlate fratture, da una riduzione della qualità di vita e da un aumentato rischio di morte, il trattamento sostitutivo con GH ricombinante trova indicazione ampiamente riconosciuta ormai da circa 20 anni. La risposta individuale a tale terapia sostitutiva è, tuttavia, estremamente variabile. Essa è comunque sconsigliata in pazienti

Tabella III. Sintomi dell'ipopituitarismo.

Deficit di ACTH	Deficit di TSH
Astenia	Astenia
Ipotensione	Sonnolenza
Anoressia	Ridotta tolleranza al freddo
Nausea e vomito	Stipsi
Calo ponderale	Aumento ponderale
Disidratazione	Ipotensione
Ipoglicemia	Bradycardia
Ipopigmentazione cutanea	Cute secca e pallida
	Capelli secchi e fini
	Rallentamento dell'attività mentale
	Depressione
Deficit di FSH e LH nella donna	Deficit di FSH e LH nell'uomo
Oligo-amenorrea	Disfunzione erettile
Anovularietà	Sterilità
Riduzione libido	Riduzione libido
Secchezza mucosa vaginale e dispareunia	Regressioni caratteri sessuali secondari
Vampate di calore	Ipotrofia muscolare e riduzione vis
Defluvium capitis	Riduzione volume e consistenza testicoli
Perdita dei peli pubici e ascellari	Ginecomastia
Osteoporosi	Osteoporosi
	Depressione e insonnia
	Aumento adiposità viscerale
	Dislipidemia e insulino-resistenza
Deficit di GH nell'adulto	
Aumento dell'adipe con distribuzione soprattutto viscerale	
Riduzione della massa magra e della forza muscolare	
Diminuzione della densità minerale ossea	
Dislipidemia e insulino-resistenza	
Ipotrofia della cute e degli annessi	
Alterazioni morfofunzionali dell'apparato cardiocircolatorio con aumentato rischio cardiovascolare	

con retinopatia diabetica proliferante e in quelli con neoplasie attive, mentre numerosi studi hanno escluso un maggior rischio di recidiva di neoplasie benigne o maligne o di progressione dell'eventuale residuo del tumore ipofisario (nei pazienti in cui l'ipopituitarismo è causato da tali neoplasie). recidiva tumorale in pazienti con deficit di GH e residuo di neoplasia ipofisaria stabile. In questi casi, tuttavia, un attento e periodico monitoraggio neuroradiologico e campimetrico è specificatamente indicato ^{4,5}.

Il diabete insipido

L'ormone antidiuretico (ADH), secreto dalla ipofisi posteriore (neuroipofisi), regola il bilancio idrico dell'organismo. Un deficit di ADH, causato da tumori o interventi neurochirurgici a carico della regione ipotalamo ipofisaria, da malattie granulomatose come l'istiocitosi X, da traumi cranici, oppure di origine autoimmune, genetica, ischemica o idiopatica, determina un quadro clinico caratterizzato da poliuria e polidipsia compensatoria, no-

Tabella IV. Sintomi del diabete insipido.

Poliuria
Nicturia e/o enuresi notturna
Urgenza minzionale
Sensazione di sete intensa
Polidipsia
Astenia, irritabilità e sonnolenza diurna

In caso di disidratazione per alterato senso della sete: secchezza di cute e mucose, ipotensione ortostatica, stipsi, iperipressia e letargia, fino al coma e alla morte

to anche con il termine di diabete insipido (Tab. IV). L'aumento della diuresi (> 3 l nelle 24 ore), l'escrezione di urine iposmolari (< 300 mOsm/L) e con basso peso specifico (< 1,005), e l'iper-osmolarità plasmatica (> 295 mOsm/L) con sodiemia normale-alta (142-150 mEq/L) confermano la diagnosi. Tuttavia la diagnosi differenziale con la polidipsia primaria (potomania) richiede l'esecuzione del test di deprivazione idrica: nel diabete insipido, al contrario di quanto avviene nel soggetto sano o nel paziente affetto da polidipsia primaria, l'assetamento non determina contrazione delle diuresi, per cui il paziente si disidrata e perde peso in poco tempo, mentre le urine si mantengono ipotoniche e ipo-osmolari. Privo di ogni utilità pratica è invece il dosaggio dell'ADH, effettuato in alcuni laboratori solo a scopo di ricerca. Tra le indagini strumentali è indispensabile eseguire la RMN della regione ipotalamo-ipofisaria con mezzo di contrasto paramagnetico, che generalmente documenta la scomparsa della fisiologica iperintensità della neuroipofisi nelle sequenze T1 pesate, e mette in evidenza la presenza della lesione espansiva patologica nelle forme ipotalamiche tumorali o granulomatose. La RMN anche in assenza del segnale tipico della neuroipofisi deve essere ripetuta a distanza di tempo, perché alcune lesioni sono caratterizzate da crescita lenta e subdola (germino-

mi, istiocitosi X, ecc.). La terapia sostitutiva si basa sulla somministrazione quotidiana di desmopressina (analogo dell'ADH), disponibile in diverse formulazioni, tra cui le più utilizzate sono quelle spray e in compresse orosolubili. La posologia deve essere adeguatamente calibrata per il rischio di sovradosaggio, con conseguente iponatriemia da ritenzione idrica.

In conclusione, la diagnosi e la terapia delle malattie ipofisarie richiedono esperienza endocrinologica e percorsi diagnostico-terapeutici dedicati. Spesso i controlli clinici, di laboratorio o strumentali non si limitano alle verifiche del sistema endocrino e delle sue ghiandole, ma richiedono valutazioni internistiche e pluri-specialistiche. Una stretta collaborazione fra il medico di famiglia e lo specialista acquisisce, in queste malattie croniche e invalidanti sia dal punto di vista fisico che psichico, il valore aggiunto che permette di ottimizzare la salvaguardia della salute, il miglioramento della qualità di vita e l'utilizzazione appropriata delle risorse finanziarie ⁶.

Bibliografia

- 1 Kontogeorgos G. *Classification and pathology of pituitary tumors*. *Endocrine* 2005;28:27-35.
- 2 Freda PU, Beckers AM, Katznelson L, et al.; Endocrine Society. *Pituitary incidentaloma: an endocrine society clinical practice guideline*. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96:894-904.
- 3 Melmed S, Casanueva FF, Hoffman AR, et al. *Diagnosis and treatment of hyperprolactinemia: an endocrine society clinical practice guideline*. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96:273-88.
- 4 Lamberts SW, de Herder WW, van der Lely AJ. *Pituitary insufficiency*. *Lancet* 1998;352:127-34.
- 5 Reed ML, Merriam GR, Kargi AY. *Adult growth hormone deficiency: benefits, side effects and risks of growth hormone replacement*. *Frontiers in endocrinology* 2013;64:1-14.
- 6 Maghnie M, Cosi G, Genovese E, et al. *Central diabetes insipidus in children and young adults*. *N Engl J Med* 2000;343:998-1007.

SEZIONE DI AUTO VALUTAZIONE



Gli adenomi ipofisari rappresentano:

- il 100% dei tumori intracranici
- il 50% dei tumori intracranici
- il 10-15% dei tumori intracranici

L'iperprolattinemia può essere determinata da:

- condizioni fisiologiche
- assunzione di farmaci
- malattie endocrine e sistemiche
- tutte le precedenti
- nessuna delle precedenti

Una diuresi particolarmente aumentata diventa sospetta di diabete insipido quando supera nelle 24 h:

- 1500 cc
- 2000 cc
- 3000 cc

Quali tra questi sintomi è errato nel deficit di GH nell'adulto?

- aumento dell'adipe viscerale
- riduzione della massa magra e della forza muscolare
- ipopigmentazione cutanea
- ipotrofia della cute e degli annessi

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



PACINI
EDITORE
MEDICINA

Comunicare (nel)la Cronicità

Riassunto

La cura nella cronicità impone sfide cogenti. Tra tutte, la sfida della prescrizione partecipata in un'ottica di autonomizzazione e responsabilizzazione del paziente. In questo contributo intendiamo analizzare questa sfida mettendo in luce la rilevanza teorica e applicativa di alcuni strumenti comunicativi nella pratica di cura nella cronicità.

Il bisogno di comunicare

I movimenti e le associazioni come *Slow Medicine* (<http://www.slowmedicine.it/>), *Less Is More Medicine* (<http://www.lessismoremedicine.com/>), *Too Much Medicine* (<http://www.bmj.com/too-much-medicine>), *Choosing Wisely* (<http://www.choosingwisely.org/>) sono dei punti di osservazione privilegiati per valutare alcuni dei percorsi e degli scenari che caratterizzeranno la medicina del prossimo futuro. Da questi gruppi culturali il monito giunge perentorio: stiamo facendo troppo. Il riferimento più interessante non è quello relativo alla sostenibilità economica dei sistemi sanitari in affanno per la crescita esponenziale della domanda. L'aspetto qualitativamente rilevante riguarda la critica puntuale al fondamento culturale stesso della medicina difensiva, troppo legata all'idea che fare di più è sempre meglio. L'inversione di paradigma – «fare di più non significa fare meglio» (*Slow Medicine*) – incoraggia il recupero di una visione umanistica della medicina basata sull'attenzione al benessere della persona nel suo complesso e sull'importanza della responsabilizzazione della persona rispetto alla sua salute¹. Non è un caso che intorno a questi temi siano cresciuti diversi centri di *Medical Humanities*, da tempo consolidati negli Stati Uniti (si veda tra gli altri, *UCSF Medical Humanities*, San Francisco) e più recentemente anche in Europa (si veda tra gli altri, *Danish Institut of Humanities and Medicine*, *Aalborg University*; *Medical Ethics and Humanities*, *Brighton and Sussex Medical School*).

All'interno di una prospettiva che tenta di riportare la persona al centro della cura, la dimensione relazionale diventa prioritaria insieme alla cura dell'interazione, del rapporto di fiducia e di ascolto. Un'urgenza di questo tipo è legata all'efficacia delle pratiche comunicative che supportano e strutturano la relazione di cura *sensu lato*. Di questa urgenza si è discusso nella giornata di studio sulla comunicazione nella cronicità organizzata presso il Dipartimento di Scienze linguistiche e letterature straniere dell'Università Cattolica del Sacro Cuore di Milano all'interno del progetto

Sarah Bigi
Maria Grazia Rossi

Università Cattolica del Sacro Cuore di Milano,
Dipartimento di Scienze linguistiche e Letterature Straniere

Parole chiave

Argomentazione
Medicina umanistica
Medicina centrata sul paziente

Indirizzo per la corrispondenza

SARAH BIGI
sarah.biggi@unicatt.it

“Argomentare bene per curare meglio. Strategie e meccanismi della persuasione nella cura delle malattie croniche” coordinato da Sarah Bigi (Linguistica generale, Università Cattolica del Sacro Cuore di Milano) e finanziato dal MIUR (Programma FIR 2013, Protocollo: RBFR13FQ5J)*.

Il titolo della giornata “Healthy reasoning: la comunicazione efficace nella cura delle malattie croniche” (27 novembre 2014) sottolinea l’interdisciplinarietà e la multidisciplinarietà costitutiva dei temi discussi; in questo contributo ne presentiamo il resoconto critico. Il punto di partenza può essere individuato nella enorme situazione di difficoltà nella gestione della malattia cronica da parte dei clinici. Maria Franca Mulas (Medico diabetologo presso l’ASL di Cagliari – “*L’incompetenza argomentativa: un’ulteriore complicità nella cura del diabete*”) ha parlato a questo riguardo di un vero e proprio paradosso: l’efficacia clinica dipende dal comportamento del paziente che il medico però non può controllare². Questo paradosso è in qualche modo dipendente dalle proprietà specifiche del percorso di gestione della cura nella cronicità, che è prima di tutto cura nel tempo; un tempo nel quale alla corretta prescrizione si affianca il percorso di pazienti coinvolti in prima persona, ai quali si richiede di essere attivi nella gestione di stili di vita alimentari e comportamentali. Nicoletta Musacchio (medico diabetologo presso l’Azienda Ospedaliera I.C.P. di Cusano Milanino e Presidente dell’Associazione Medici Diabetologi – “*Il progetto Brain&Dia*”) ha parlato a questo proposito di una prescrizione partecipata che mira a formare un paziente autonomo e responsabile³. Quest’aspetto è centrale per cogliere il nucleo del passaggio da un paradigma medico *disease centered* a uno *patient centered*: il ruolo riconosciuto alla comunicazione è dirimente per distinguere tra questi due paradigmi. La comunicazione e i suoi strumenti rappresentano il ponte teorico-pratico che è necessario attraversare (e imparare a costruire) per giungere a una relazione in grado di offrire al paziente impalcature emotive, informative e cognitive adeguate.

Dalle osservazioni dei clinici stessi, oltre che dall’esame della letteratura specialistica su questi temi⁴⁻⁸, emerge un’attenzione sempre maggiore per la comunicazione nel percorso di responsabilizzazione e autonomizzazione del paziente: il miglioramento degli *outcomes*, la migliore aderenza, la maggiore soddisfazione rispetto al sistema sanitario, la diminuzione dei contenziosi medico-legali sono alcuni tra i più importanti effetti positivi di una buona gestione della relazione tra medico e paziente. Alberto Giannini (Medico di Terapia Intensiva Pediatrica presso l’Ospedale Policlinico di Milano – “*La comunicazione in Terapia Intensiva*”) sta sviluppando questa riflessione rispetto al ruolo della comunicazione in terapia intensiva; in questo contesto di dramma e di dolore l’ausilio di una comunicazione umana ed efficace diventa imprescindibile⁹.

Il riconoscimento del valore della comunicazione è dunque trasversale e indubbio. Ciò che invece è meno chiaro è quale modello di comunicazione si presuppone, e quali strumenti le discipline linguistiche, filosofiche e cognitive possano offrire per potenziare le competenze del clinico.

Modelli della comunicazione per la cronicità

Affrontare il problema della comunicazione nella cronicità significa occuparsi di due aspetti, profondamente intrecciati tra loro. Come ha osservato Antonio Bonaldi (Presidente di Slow Medicine – “*L’interazione paziente-curante-contesto: curare la persona non la malattia*”), il primo concerne la trasformazione delle indicazioni di cura in azioni (i pazienti devono modificare il proprio stile alimentare e comportamentale, per esempio); il secondo riguarda il modo in cui l’aderenza del paziente può essere favorita tramite un’azione comunicativa competente.

Agire sulla dimensione comunicativa non è una questione banale. A dirlo sono i clinici stessi: come emerso dagli interventi di Mulas, Musacchio e Giannini, i clinici hanno enormi difficoltà nella gestione della trasmissione di informazioni ai pazienti e richiedono strumenti in grado di offrire una risposta efficace a questo bisogno professionale. Il progetto “Argomentare bene per curare meglio. Strategie e meccanismi della persuasione nella cura delle malattie croniche” (www.unicatt.it/healthyreasoning) si propone di rispondere a questo problema proponendo un modello teorico e sperimentale in cui la comunicazione è ridefinita nei termini di un processo di co-costruzione di conoscenze tra medico e paziente. In effetti, è soltanto all’interno di un contesto comunicativo di co-costruzione che è possibile parlare di decisioni condivise.

Porre l’attenzione sulla comunicazione come uno strumento alla base della decisione condivisa nel contesto della cura della cronicità non è del resto ancora abbastanza. Non deve infatti trarre in inganno la naturalezza e la facilità con cui gli umani hanno accesso alle informazioni e alla condivisione delle informazioni. Se come esseri umani siamo naturalmente portati a divorare grosse quantità di informazioni e a trasferirle continuamente gli uni agli altri, il modo in cui le informazioni vengono recepite e interpretate non è affatto scontato né condiviso. I dettagli teoretici non sono rilevanti in questa sede. Ciò che però è assai rilevante è l’idea che almeno parte del *che cosa comunichiamo*, dipende da *come comunichiamo*; il come dico qualcosa è essenziale per determinare l’efficacia e la comprensibilità del contenuto informativo in sé. La comprensibilità e l’efficacia sono due proprietà fondamentali di qualsiasi comunicazione che pretenda di avere effetti pratici sui comportamenti dei pazienti.

* Si ringrazia il Dipartimento di Scienze linguistiche e Letterature straniere dell’Università Cattolica di Milano per aver coperto una parte delle spese di organizzazione della giornata di studi, nonché per averci ospitato nei propri spazi.

Verso una medicina argomentativa

In un certo senso è possibile sostenere che la medicina è umanistica per definizione. Con le parole di Musacchio si potrebbe dire che la medicina è umanistica perché riguarda sempre «una persona che si relaziona con un'altra per obiettivi condivisi». A maggior ragione questa precisazione è rilevante nei contesti di cronicità in cui la relazione di cura è soggetta alle contingenze tipiche di una dimensione temporale estesa e accidentata.

Abbiamo già riconosciuto alla comunicazione il ruolo di ponte nella relazione di cura. Ciò che non abbiamo ancora precisato è quale approccio alla comunicazione adottare. Per quanto riguarda la comunicazione verbale, un approccio promettente sembra quello della medicina narrativa. Per dar conto di un esempio d'avanguardia che va in questa direzione, un progetto sperimentale e terapeutico di medicina narrativa è in corso presso l'ASL 5 di Oristano (Responsabili scientifici, Guido Giarelli e Nicoletta Suter).

Avendo come obiettivo esplicito quello di fornire strumenti comunicativi in grado di strutturare e supportare il raggiungimento e l'efficacia delle decisioni condivise nel contesto della cura della cronicità, la proposta che avanziamo in questo contributo fa riferimento a un modello dialogico della comunicazione: almeno due soggettività distinte, con due vissuti emotivi molto differenti (medico e paziente), hanno la necessità di incontrarsi sul terreno della comunicazione per condividere un obiettivo di cura comune. Fabrizio Macagno (Teoria dell'Argomentazione, Universidade Nova de Lisboa – “*Come analizzare la comunicazione? Schemi argomentativi, euristiche, tipi di dialogo*”) ha evidenziato questo passaggio nella sua riflessione metodologica e teorica e ha insistito su un tipo particolare di modello dialogico – il modello di dialogo deliberativo – che sembra rilevante in ambito medico e, più nello specifico, diabetologico. Infatti, la finalità specifica del dialogo deliberativo è giungere a una decisione condivisa e realizzabile – e cioè basata sui valori, sulle credenze e sui bisogni di entrambi i partecipanti allo scambio comunicativo¹⁰. A questo riguardo, le ricerche condotte da Sarah Bigi (“*Presentazione del progetto “Argomentare bene per curare meglio. Strategie e meccanismi della persuasione nella cura delle malattie croniche*”) e da Fabrizio Macagno mettono in luce che si può imparare a padroneggiare la sequenza dialogica di fasi con funzioni e proprietà linguistico-decisionali specifiche: significa ottimizzare lo scambio comunicativo e cioè rendere certe mosse comunicative possibili, o più possibili, rispetto ad altre¹¹. La modellizzazione del discorso argomentativo attraverso sequenze dialogiche diventa così uno strumento efficace per individuare il percorso migliore verso una decisione condivisa. Giovanni Gopher (Linguistica generale, Università Cattolica del Sacro Cuore di Milano – “*Domande e dialogo*”) ha evidenziato l'importanza pragmatica delle diverse tipologie di domande¹² e, insieme a Fabrizio Macagno, ha sottolineato l'importanza dell'utilizzo delle domande da parte del clinico che può appropriatamente utiliz-

zarle per guidare la sequenza dialogica nel rispetto del bagaglio valoriale dell'interlocutore.

Questo stesso paradigma è attualmente utilizzato in una sperimentazione con pazienti emofilici. La ricerca di Giulia Lamiani (Psicologia clinica, Università degli Studi di Milano), Sarah Bigi ed Elena Vegni (Psicologia clinica, Università degli Studi di Milano – “*Dotto' io la profilassi non la faccio: strategie argomentative nella visita col paziente emofilico*”) ha prodotto dati sull'utilizzo a volte incompleto o inadeguato di strutture argomentative da parte dei clinici nelle fasi del colloquio in cui vengono affrontate problematiche inerenti all'aderenza terapeutica. Ciò che questa ricerca mette in luce è soprattutto la mancanza di un'applicazione consapevole e quindi più adeguata ed efficace degli strumenti offerti dall'argomentazione^{13 14}.

Rispetto a quanto detto fino a questo momento, è necessario un breve commento sulla questione, parecchio scivolosa, della neutralità del clinico. I lavori di ricerca discussi nel corso della giornata di studio hanno tutti segnalato che la neutralità non esiste nelle pratiche comunicative quotidiane; gli attori coinvolti nello scambio comunicativo non possono che esprimere – più o meno consapevolmente – la propria prospettiva. A partire da questa constatazione, è necessario discutere il pregiudizio che identifica la rinuncia alla neutralità con l'assunzione di una comunicazione necessariamente manipolatoria. È bene essere chiari su questo passaggio: persuasione e argomentazione non sono sinonimi ineludibili di manipolazione. Al contrario, la pratica persuasiva o argomentativa è una pratica di conoscenza partecipata. Quella che proponiamo è cioè una nozione di argomentazione che non coincide con la pratica faticosa di chi formula un ragionamento corretto dal punto di vista logico-razionale; nella prospettiva che stiamo delineando, l'argomentazione è una forma naturale di ragionamento corretto in quanto è in grado di prendere in considerazione anche i bisogni dei pazienti in un percorso di accompagnamento e di cura.

Ricadute, applicazioni, tecnologie

Ponendo l'accento sulla dimensione argomentativo-dialogica sottolineiamo la sfida che la riflessione sulla comunicazione impone nell'ambito della cronicità. La sfida consiste nel considerare la comunicazione come costituita da strutture che si possono descrivere, analizzare, misurare e insegnare. A questa ricaduta teorica di carattere generale si accompagnano diverse ricadute pratiche e applicative. In primo luogo, sul piano della produzione del materiale informativo e della preparazione delle campagne informative. Come ha sottolineato Silvia Cavalieri (Linguistica inglese, Università di Milano – “*La collaborazione tra medico e linguista: il caso della dieta ketogena*”) rispetto all'importanza della comunicazione scritta, le strategie di divulgazione e di produzione di materiali diventano essenziali nella cronicità: la stesura dei testi dovrebbe essere modellata a seconda che ci si rivolga ai pazienti o alla formazione di operatori e clinici¹⁵.

Ci sono poi delle ricadute più specifiche che riguardano l'ambito tecnologico. A questo proposito, Giuseppe Riva (Psicologia generale, Università Cattolica del Sacro Cuore di Milano) e Serena Barello (Psicologia clinica, Università Cattolica del Sacro Cuore di Milano – “*Tecnologie positive per il patient engagement*”) hanno insistito sulla rilevanza della tecnologia positiva come approccio scientifico applicativo che utilizza le tecnologie per intervenire sull'esperienza dei pazienti. Adottando una prospettiva centrata su un processo olistico di gestione della salute e di interscambio dinamico tra cittadino e sistema sanitario, Riva e Barello lamentano l'assenza di linee guida condivise per la progettazione e realizzazione di tecnologie basate sui bisogni specifici dei pazienti nelle differenti fasi del processo di cura^{16 17}.

Conclusioni

Ciò che è emerso dalle presentazioni dei relatori e dalla vivace discussione che ne è seguita è la necessità di affrontare il tema della comunicazione nella cronicità adottando un approccio interdisciplinare e multidisciplinare che tenga conto delle differenti professionalità. In questo contesto di grande complessità – umana e professionale – gli strumenti metodologici offerti dalle discipline linguistiche e più in particolare dalla teoria dell'argomentazione sono fondamentali per supportare quelle decisioni condivise che possono migliorare l'aderenza alla terapia di pazienti sempre più autonomi e responsabili.

Bibliografia

- 1 Bonaldi A, Vernero S. *Slow Medicine: un nuovo paradigma in medicina*. *Recenti progressi in medicina* 2015;106:85-91.
- 2 Mulas MF, Cossu M, Dagani R, et al. *Diabetologia misurata (più equa, più sobria, più giusta ... più slow)*. *MeDia* 2015;15:201-4.
- 3 Musacchio N, Zilich R. *Brain & Dia: la ricerca emozionale di AMD*. *Il Giornale di AMD* 2013;16:254-64.
- 4 Charles C, Gafni A, Whelan T. *Shared decision-making in the medical encounter: what does it mean? (or it takes at least two to tango)*. *Soc Sci Med* 1997;44:681-92.
- 5 Emanuel EJ, Emanuel LL. *Four models of the physician-patient relationship*. *JAMA* 1992;267:2221-6.
- 6 Epstein RM, Gramling RE. *What is shared in shared decision making? Complex decisions when the evidence is unclear*. *Med. Care Res. Rev* 2013;70(Suppl):94S-112.
- 7 Roter D, Hall J. *Doctors talking with patients/Patients talking with doctors*. Westport, CT: Praeger 2006.
- 8 Street RL Jr, Piziak VK, Carpentier WS, et al. *Provider-patient communication and metabolic control*. *Diabetes Care* 1993;16:714-21.
- 9 Giannini A, Garrouste-Orgeas M, Latour JM. *What's new in ICU visiting policies: can we continue to keep the doors closed?* *Intensive Care Med* 2014;40:730-3.
- 10 Macagno F, Walton D. *Classifying the patterns of natural arguments*. *Philos Rhetoric* 2015;48:139-59.
- 11 Bigi S. *Healthy reasoning: the role of effective argumentation for enhancing elderly patients' self-management abilities in chronic care*. In: Riva G, Ajmone Marsan P, Grassi C, editors. *Active ageing and healthy living: a human centered approach in research and innovation as source of quality of life*. Amsterdam: IOS Press 2014, pp. 193-203.
- 12 Gobber, G. *Una nota sul contenuto proposizionale delle domande*. *L'Analisi linguistica e letteraria* 2011;XIX:7-32.
- 13 Lamiani G, Strada I, Mancuso ME, et al. *Factors influencing illness representations and perceived adherence in haemophilic patients: a pilot study*. *Haemophilia* 2015, pp. 1-7.
- 14 Moja EA, Vegni A. *La visita medica centrata sul paziente*. Milano: Raffaello Cortina Editore 2000.
- 15 Cavaliere, S. *Memoranda of Understanding (MoU): generic and syntactic aspects*. In: Garzone G, Ilie C, editors. *Genres and genre theory in transition: specialised communication across contexts and media*. Boca Raton, Florida: Brownwalker Press 2014, pp. 135-49.
- 16 Barello S, Graffigna G. *Engaging patients to recover life projectuality: an Italian cross-disease framework*. *Qual Life Res* 2015;24:1087-96.
- 17 Riva G, Gaggioli A, Villani D, et al. *Positive technology for healthy living and active ageing*. In: Riva G, Ajmone Marsan P, Grassi C, editors. *Active ageing and healthy living: a human centered approach in research and innovation as source of quality of life*. Amsterdam: IOS Press 2014, pp. 44-56.

Personalizzazione della Cura nel Paziente con Diabete Mellito tipo 2 nell'ambulatorio del medico di famiglia

Riassunto

Nel nostro ambulatorio di Medicina di Famiglia, in Puglia, a Taranto, la prevalenza del diabete mellito tipo 2 (DMT2) è del 9,6% sul totale della popolazione assistita, computando i dati in base alle diagnosi registrate dal medico e non sui dati amministrativi o su valutazioni indirette, che stimano una prevalenza desunta presumibile.

Il livello di aderenza ai trattamenti da parte dei pazienti è apparso alto, tranne che per le terapie correttive delle dislipidemie, una significativa criticità, posta in rilievo come da attenzionare e portare a risoluzione, così come avviene anche presso i CD dagli Annali AMD, report 2012. Il benchmarking con i risultati nazionali in valori medi riportati dal Database Health Search - SIMG 2012 (della Medicina Generale) e dagli Annali dell'AMD 2012 (dei Diabetologi Italiani) è risultato nettamente favorevole al nostro lavoro per tutti i parametri esaminati, compreso lo "Score Q" (30,55 vs 24,70). I ricoveri ospedalieri direttamente correlabili alla malattia diabetica operati negli ultimi 2 anni sono risultati particolarmente contenuti.

Scopo

Sperimentare nell'ambulatorio del Medico di Medicina Generale con Speciali Interessi (GPwSIs) ²³ un modello di "best practice" indirizzato a ottimizzare i livelli di performance gestionale a favore dei pazienti con diabete mellito tipo 2 (DMT2), seguendo le linee guida in concordanza con i Centri Diabetologici (CD), al fine di ridurre gli outcome finali (ricoveri, mortalità) ²² e liste di attesa.

Premessa

La personalizzazione delle cure nei pazienti diabetici è oggi universalmente accettata come una condizione irrinunciabile per ottenere uno stato di compenso del diabete auspicabile al fine di ritardare la comparsa o gli effetti delle complicanze, di eliminare gli eventi avversi e di ottenere una diminuzione dei ricoveri ospedalieri e della mortalità. Lo suggeriscono molti studi, a partire da ACCORD, ADVANCE e VADT ³, che inducono a diminuire i gravi rischi connessi alle ipoglicemie e all'"overtreatment", in particolare nell'anziano ²⁴, diversificando target glicemici e di pressione arteriosa, adattati alla singola persona secondo funzionalità renale, fragilità, comorbilità, presenza di complicanze, età anagrafica e di malattia. Resta fondamentale la correzione delle abitudini di vita, dell'assetto lipidico e abolizione del fumo, elementi strettamente legati al paziente in termini di compliance e aderenza terapeutica.

Marco Urago

*Medico di Famiglia Specialista in Endocrinologia,
Presidente della SIMG di Taranto*

Parole chiave

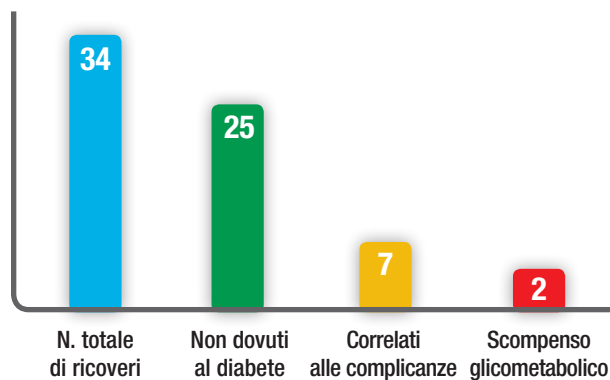
Personalizzazione delle cure
Stratificazione secondo target diversificati
Team strutturato
Medicina di iniziativa
Aderenza terapeutica
GPwSIs
Gestione integrata

Indirizzo per la corrispondenza

MARCO URAGO
m.urago51@gmail.com

Pazienti affetti da diabete tipo 2 = n. 100
Prevalenza 9,6% sulla popolazione totale di persone assistite

Età media dei ricoverati = 74 anni



Ricoveri

I dati dei ricoveri ospedalieri effettuati negli ultimi 2 anni (Fig. 1) indicano che 7 su 100 pazienti presentavano cause direttamente correlabili alle complicanze del DMT2, età media 74 anni, durata del diabete almeno da 14 anni e presenza di importanti comorbidità. Solo 2 hanno subito ricovero per scompenso glico-metabolico, entrambi totalmente “non aderenti” e resistenti sia alla corretta esecuzione della terapia che ai controlli, con abitudini voluttuarie (fumo e alcool) pessime, senza alcuna predisposizione al cambiamento.

Figura 1.
Ricoveri negli ultimi 2 anni.

Materiali e metodi

Medicina di iniziativa

Dagli Standard Italiani 2010 e 2014 è stato rilevato il cronogramma dei parametri clinici da controllare per il follow-up dei pazienti. È stato ricavato un protocollo applicativo pratico con scadenza disponibile in rete LAN per tutti gli operatori. Aperta la cartella clinica del singolo paziente ciascuno degli operatori riceve in sovrapposizione un avviso elettronico dei parametri in scadenza temporale da controllare. In questo modo il paziente, indipendentemente dalla motivazione, anche occasionale, che lo porta in studio, ha la possibilità di ricevere la prescrizione degli esami necessari al rispetto delle scadenze di follow-up, ovvero il controllo clinico con visita. L'avvio di questa operatività viene garantita dalla segretaria, dall'infermiera o dallo stesso medico. Coloro che non giungono in ambulatorio nei tempi previsti vengono invitati al controllo dalla segreteria. I pazienti non ambulabili vengono visitati in regime di ADP (Accessi Domiciliari Programmati) o ADI (Assistenza Domiciliare Integrata) dal medico e dall'infermiera, secondo le rispettive competenze.

Collaborazione con i CD (specialisti)

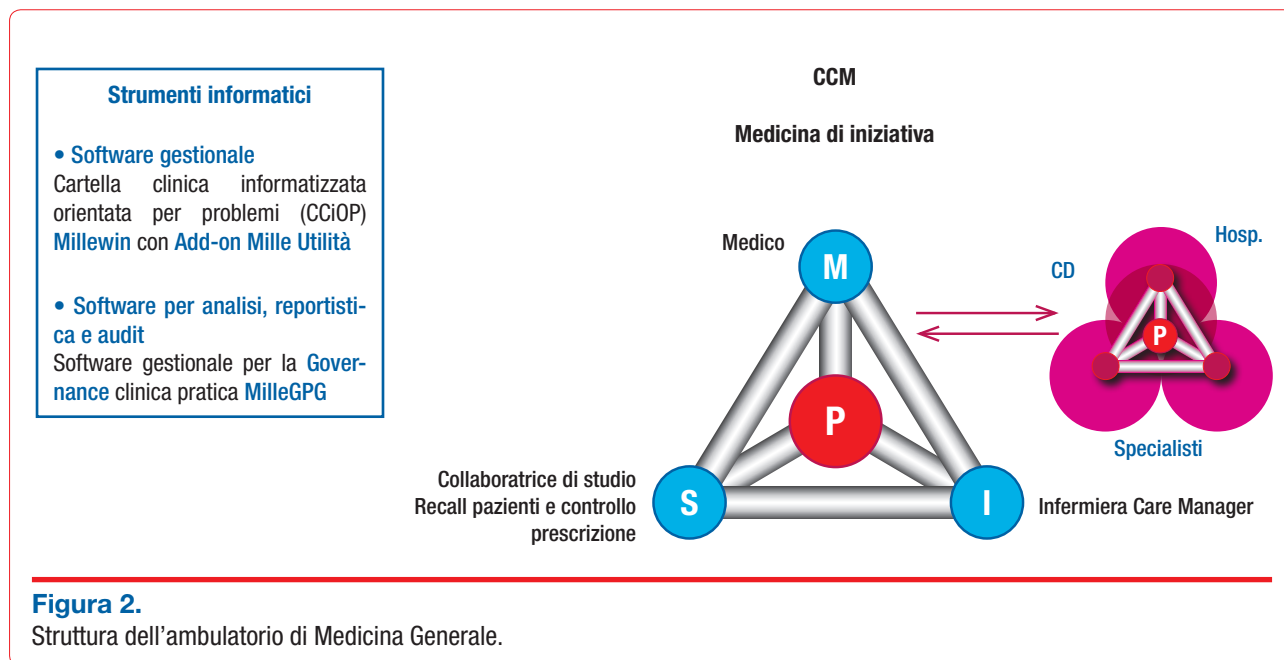
La collaborazione con i CD è avvenuta tramite vicendevolesse “lettera al Collega” e, nei casi che richiedevano un più sollecito intervento, tramite “telefonata diretta e lettera al Collega”. Non

esiste infatti ancora in Puglia e nella nostra ASL una cartella clinica condivisa telematica. L'utilizzata modalità di comunicazione convenzionale o per così dire “classica”, pur non essendo attuale e/o esaustiva, ha funzionato grazie alla reciproca disponibile sensibilità personale dei diabetologi e del medico di famiglia. Abbiamo così cercato di superare una criticità importante esistente nel nostro territorio: le lunghe liste di attesa, anche in presenza dei PAC (Pacchetto Assistenziale Complesso), che andrebbero resi più efficienti. Continuiamo a credere che la “condivisione telematica” dei dati tramite la cartella clinica informatizzata, sulla base di un codificato PDT (percorso diagnostico terapeutico) regionale, derivato dalle linee guida nazionali e adattato alle realtà delle singole ASL, rappresenta un caposaldo obbligato per una integrazione efficiente, tesa a migliorare la gestione di una malattia multifattoriale così complessa come il diabete, che necessariamente coinvolge molteplici attori. È quanto stiamo sollecitando, avendolo proposto ai decisori politici in CTS (Comitato Tecnico Scientifico) regionale.

Struttura dell'ambulatorio di Medicina Generale (Fig. 2)

Medico (M)

Il medico coordina e dirige il servizio in ambulatorio. Visita il paziente (P) e assume le decisioni cliniche e terapeutiche, in concordanza con il CD di riferimento. Le condivide con l'assistito, una volta stabiliti i target personalizzati da raggiungere, sulla



scorta delle linee guida, e scelto il grado di forza dei trattamenti, temperati o aggiustati secondo la funzionalità renale, la presenza di crisi ipoglicemiche, le comorbidità e fragilità. Impartisce le indicazioni educazionali per indirizzare il comportamento alla giusta modalità di esecuzione della terapia, in particolare quella insulinica, del self-monitoring “strutturato” e del controllo delle abitudini di vita. L'intervento educazionale verrà ripreso dall'infermiera CM (care manager), presente alla visita.

Collaboratore di studio (segretaria) (S)

La segretaria accoglie il paziente. Sulla cartella clinica informatizzata orientata per problemi (CCiOP), effettua una prima verifica della regolarità delle assunzioni farmacologiche e dei presidi terapeutici attraverso un “numeratore posologico” e un “calendario cronologico” in dotazione al software. La segretaria inoltre si occupa della registrazione dei dati in cartella, insieme all'infermiera, e dei “recall” alla visita dei pazienti in trattamento cronico. Si ottiene così una prima idea oggettiva dell'aderenza al trattamento. Il paziente sarà quindi affidato al CM con i dati raccolti.

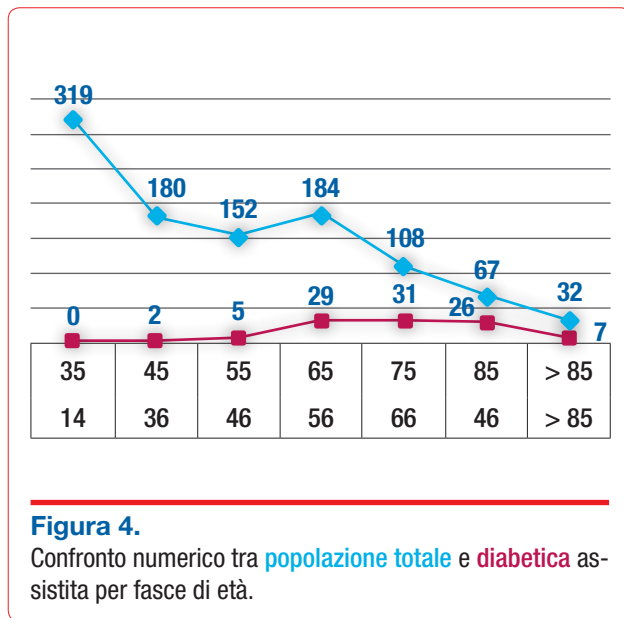
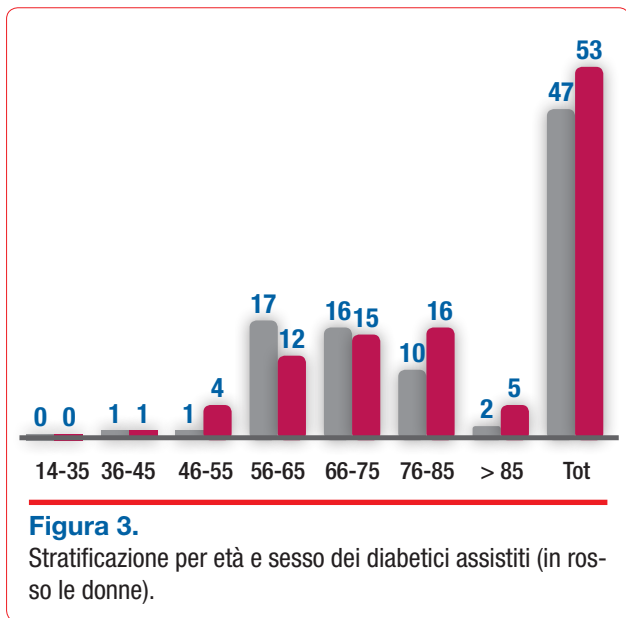
Infermiera (CM) (I)

Riceve il paziente su segnalazione della segretaria (S). Nel follow-up provvede a controllare l'avvenuta esecuzione degli esami richiesti e alla registrazione del dato, ovvero li rileva sul suo PC, compreso il “self-monitoring”, evidenziando i dati patologici e le criticità difformi dal protocollo, stabilito in precedenza con il medico. Controlla e registra la pressione arteriosa, il ritmo e la frequenza cardiaca, l'indice di massa corporea (BMI) e la circonferenza vita. Nel colloquio con il paziente rileva eventuali difficoltà a seguire corretti stili di vita e rinnova brevi mes-

saggi educazionali. Verifica l'aderenza alle cure controllando nei tempi e nei modi la corretta assunzione dei farmaci. In caso di terapia con insulina precisa “sedi e circolarità” di somministrazione, nonché le modalità di assunzione in rapporto con i pasti e l'attività fisica. Ricerca la presenza di sintomi di ipoglicemia, soprattutto in caso di terapia con insulina e/o sulfaniluree. Registra il VFG (velocità di filtrazione glomerulare) calcolato in automatico dal PC con formula EPI-CKD, MDRD e Crockoft. Appronta sul software gestionale i controlli clinici mancanti come da protocollo e li sottopone alla verifica e firma del medico. Sintetizza i livelli di aderenza ai trattamenti e le criticità: fornisce al paziente gli opportuni primi suggerimenti tendenti al miglioramento. Presenzierà alla successiva visita del paziente da parte del medico, a cui rapporterà con l'ausilio del PC in rete, tutti i dati raccolti e le relative segnalazioni di criticità, per le decisioni cliniche finali.

Metodi

Nel lavoro, di durata superiore ai 18 mesi, è stata tenuta in cura integrata e in osservazione l'intera popolazione dei pazienti assistiti con DMT2. Sono stati registrati gli esami laboratoristici e strumentali previsti dalle linee guida (Standard Italiani SID-AMD 20101, prima, e 2014, poi) e dalle raccomandazioni derivate dalla letteratura internazionale⁴⁻⁶. La terapia, prescritta in condivisione con i CD, è stata adattata alle caratteristiche cliniche del paziente. Sono state considerate e misurate le comorbidità, l'aspettativa di vita e l'età, la durata della malattia, la presenza di complicanze maggiori, la fragilità, ponendo particolare attenzione alla funzionalità renale e all'entità e numero degli episodi ipoglicemici, do-



cumentati dal “self monitoring strutturato” della glicemia. I target da raggiungere sono stati diversificati secondo le peculiari caratteristiche cliniche e socio-sanitarie dei pazienti suddivisi in gruppi. Sono stati avviati alla correzione i soggetti giudicati non a target secondo il “cluster” di appartenenza, raggiungendo livelli di performance elevati per gli indicatori di esito intermedio PA a target “personalizzato” (89% dei pazienti diabetici assistiti) e HbA_{1c} ≤ 7 (70%), tanto da dover rimodulare quest’ultimo a valori target me-

no “aggressivi” per ridurre l’“overtreatment” dei pazienti a maggior rischio di ipoglicemia e più fragili.

Risultati

Nella stratificazione secondo età e sesso (Fig. 3) (età > 14 anni) prevalgono in totale le donne diabetiche, diversamente dalle statistiche a valenza epidemiologica nazionale.

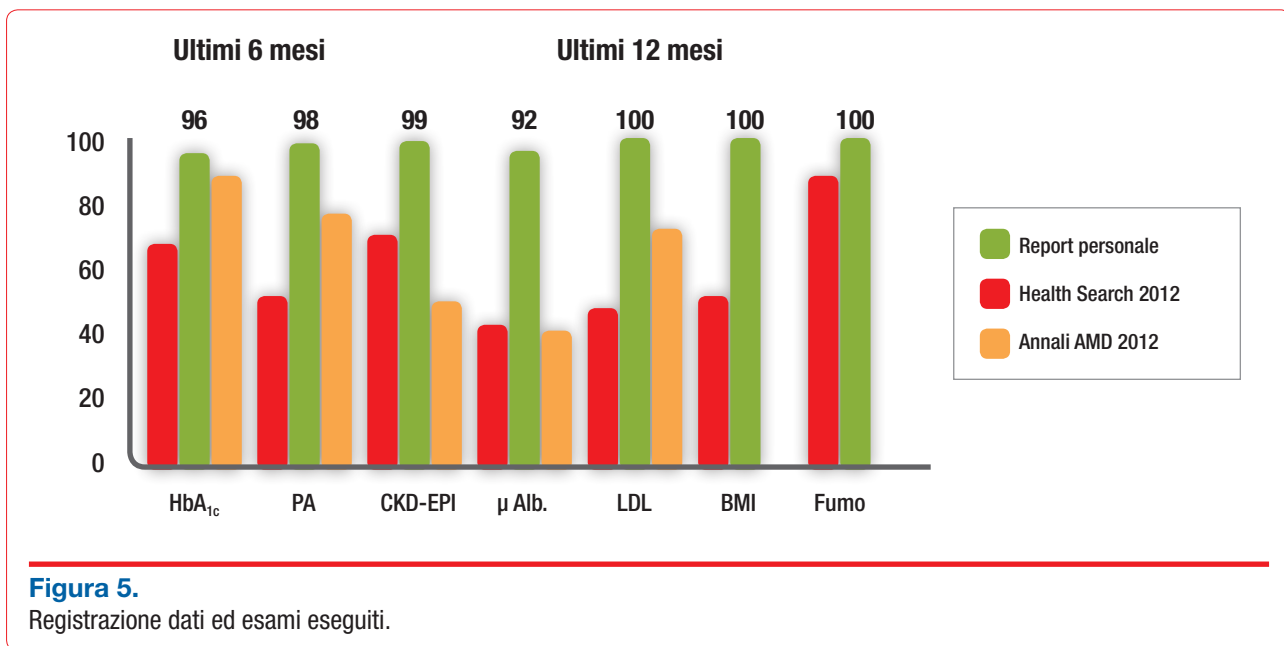


Tabella I. Benchmarking del report personale vs i Db HS-SIMG e AMD anno 2012.

Val registrati % di pazienti	HbA _{1c}	PA	CKD-EPI o creatinina*	Albuminuria	LDL	BMI	Fumo
Personale	96 ^a	98 ^a	99 ^b	95 ^b	100 ^b	100 ^b	100 ^b
HS-SIMG*	68,8 ^b	48,6 ^b	72,6 ^c	40,8 ^c	44,5 ^c	49,2 ^d	88,5 ^e
AMD*	92,3 ^b	77,8 ^b	44,1 ^b	38,8 ^b	73,8 ^b		

Registrazioni: a = ultimi 6 mesi; b = ultimo anno; c = ultimi 15 mesi; d = ultimi 24 mesi; e = sine die.

Appare scontato che con l'avanzare dell'età la popolazione diabetica raggiunge una prevalenza molto alta rispetto alla corrispondente fascia di età della popolazione generale, sopra i 65 anni dal 28,70 sino al 38,81% nell'età più avanzata, dopo essere giunta già al 15,76% nella fascia 56-65 anni (Fig. 4). Risulta invece più interessante in questa popolazione l'andamento distributivo nelle fasce più giovani (in particolare sotto i 46 anni) ove i pazienti risultati affetti da DMT2 sono in numero molto basso. Questo dato è confermato dall'andamento nel database Health Search - SIMG dei medici di famiglia in Italia, con numero medio nettamente inferiore rispetto a quello delle corrispondenti fasce di età riportato negli annuali AMD 2012. Per la prevenzione tornerebbe pertanto utile ricercare in forma attiva il diabete, prevalentemente asintomatico, in tutte le categorie a rischio, come suggeriscono le linee guida, e in particolare nei pazienti con obesità, data l'alta prevalenza in Puglia di questa patologia.

Allora il dato epidemiologico già alto tenderebbe a crescere ulteriormente.

Indicatori di processo

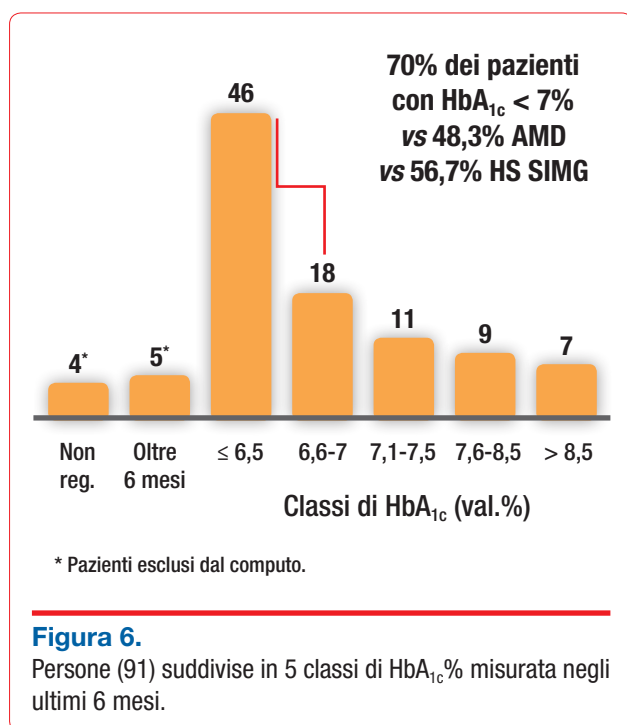
La registrazione dei risultati degli esami richiesti secondo il cronogramma delle linee guida ed eseguiti dai pazienti è stata effettuata nella quasi totalità dei pazienti diabetici (Fig. 5).

Il confronto effettuato con i valori medi riportati nei database della Medicina Generale Health Search-SIMG (HS-SIMG Report 2012)¹⁰ e dei Diabetologi Italiani Annali AMD (Report 2012)¹¹ mostra una netta prevalenza a favore del report personale nella registrazione dei dati (Tab. I).

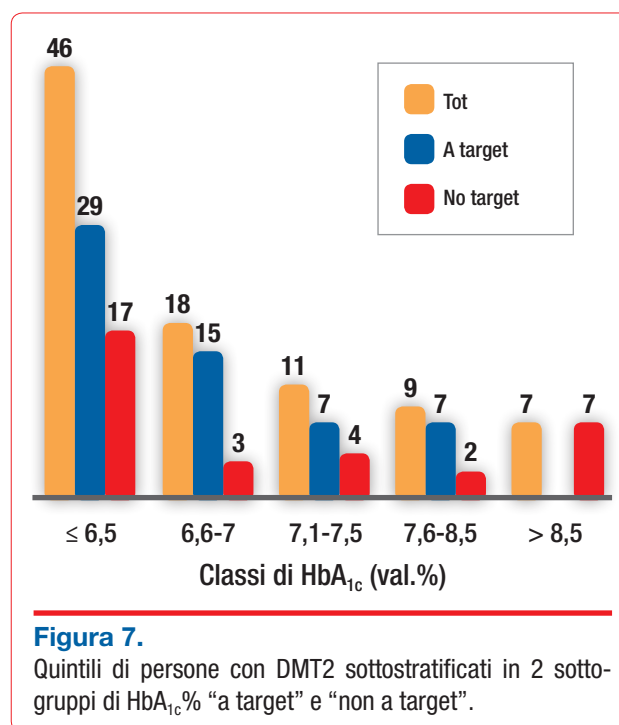
Indicatori di esito intermedio

Controllo glicemico

Il controllo glicemico è stato effettuato tramite il controllo perio-

**Figura 6.**

Personale (91) suddivise in 5 classi di HbA_{1c}% misurata negli ultimi 6 mesi.

**Figura 7.**

Quintili di persone con DMT2 sottostratificati in 2 sottogruppi di HbA_{1c}% "a target" e "non a target".

Tabella II. Personalizzazione del target glicemico nei pazienti diabetici assistiti.

Cluster di HbA _{1c} in val. %		≤ 6,5	6,6-7	7,1-7,5	7,6-8,5	> 8,5
Pazienti non a target (33)		17/46	3/18	4 ^{***} /11	2/9	7/7
Pazienti con eventi ipoglicemici (13)		2 [*] /5	1 ^{**} /2	1/2	0/2	0/2
Classi (range#) di HbA _{1c} % Target "ad personam" entro cui riportare i soggetti a rischio	6,5-7	2		4	1 (val. 7,6%)	2
	6,5-7,5	4			1 (val. 8,2%)	2
	7-8	6	1			
	7,5-8,5	5	2			3

Classi di valori personalizzati in funzione di: età, durata malattia e aspettativa di vita, comorbidità e/o complicanze significative, rischio di ipoglicemia, fragilità (quantificazione individuata con CCI⁸ e 4YPI⁹). Range tratti dagli hot topic dell'EASD 2014 e dalle raccomandazioni del PDT per il "trattamento dell'iperglicemia nell'anziano con DM" in delibera della Regione Puglia nov. 2014¹⁷; * Errori posologici compiuti dal paziente o dal caregiver; ** In terapia insulinica Basal Bolus 1 evento grave, risolto senza ospedalizzazione; *** Valore mediano di HbA_{1c} 7,4%.

dico della emoglobina glicata secondo la periodicità suggerita dalle linee guida e l'autocontrollo glicemico "strutturato"^{12,13}. I pazienti diabetici con valore < 7% sono risultati essere 64/91 pari al 70% (vs il valore medio 48,3% degli Annali AMD 2012 e vs 56,7% di HS-SIMG, Report 2012) (Fig. 6). È stata successivamente operata una stratificazione in "quintili" suddividendo la popolazione dei 91/100 pazienti diabetici, con HbA_{1c} registrata negli ultimi 6 mesi, in cinque

classi con valori percentuali di HbA_{1c} corrispettivi di ≤ 6,5; 6,6-7,0; 7,1-7,5; 7,6-8,5; > 8,5.

I soggetti di ogni "quintile" sono stati ulteriormente stratificati in 2 sottogruppi a seconda che sia stato raggiunto o non raggiunto il "target personalizzato" (Fig. 7).

I pazienti a maggior rischio di morbilità/mortalità cardiovascolare (CV)¹⁵ e/o di ipoglicemia¹⁴ sono stati individuati tenendo conto dei parametri: età, durata malattia e aspettativa di vita,

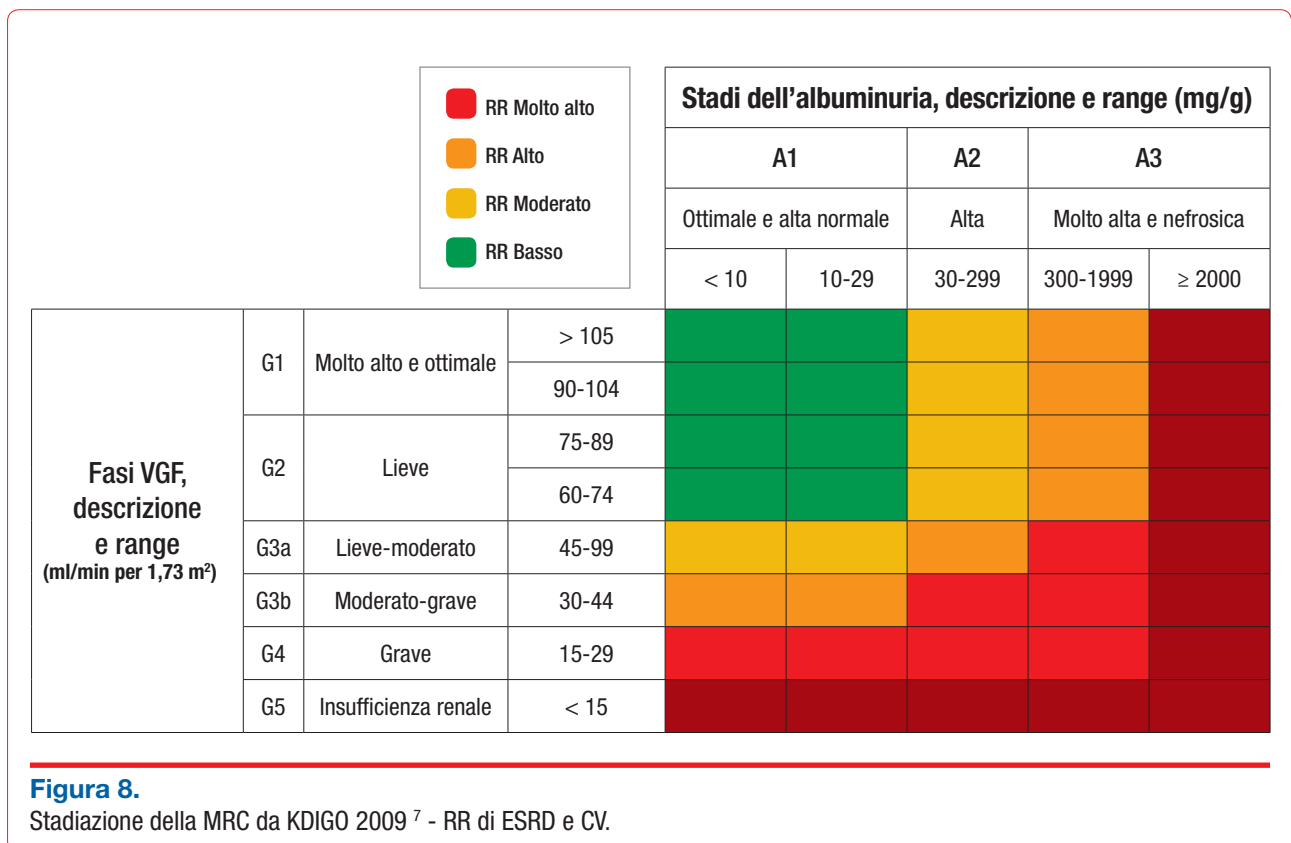
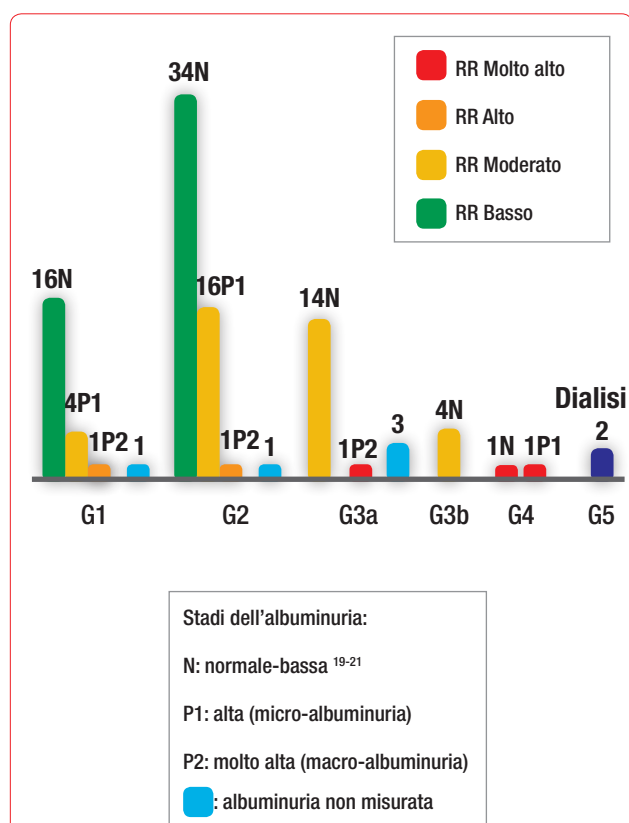


Figura 8. Stadiazione della MRC da KDIGO 2009⁷ - RR di ESRD e CV.

	Urine delle 24 ore: l'escrezione urinaria di albumina, mg/24 ore	Prima mattina (spot)			
		Concentrazione di albumina urinaria, mg/L	Albumina: tasso di creatinina		
			Sesso	mg/mmol	mg/g
Normoalbuminuria	< 30	< 20	Uomo	< 2,5	< 20
			Donna	< 3,5	< 30
Microalbuminuria	30-300	20-200	Uomo	2,5-25	20-200
			Donna	3,5-35	30-300
Macroalbuminuria	> 300	> 200	Uomo	> 25	> 200
			Donna	> 35	> 300

Figura 9.Albuminuria: modalità di misurazione utilizzata ¹⁸.

Questa suddivisione in 4 classi di rischio (basso, moderato, alto, molto alto), tratta dai criteri classificativi della *National Kidney Foundation* (Q/DOQI) ⁷, è stata operata per stabilire il grado della riduzione della funzione renale in rapporto al rischio relativo di progressione dei pazienti diabetici assistiti verso la ESRD e la morbilità/mortalità CV.

Figura 10.

Numero pazienti stratificati secondo il RR ESRD e CV.

comorbilità e/o complicanze significative, fragilità ¹⁶, nonché dei dati rilevati dal "selfmonitoring" strutturato periodico ovvero della compresenza di terapia con insulina e/o sulfaniluree e del grado di MRC (malattia renale cronica).

Successivamente a questi pazienti appartenenti al sottogruppo "non a target" nel singolo "cluster" (quintile) di HbA_{1c}%, è stato attribuito un nuovo target di emoglobina glicata da considerare come obiettivo glicemico da mantenere, in un range di valori tratto dagli hot topic EASD 2014, secondo le personali caratteristiche cliniche e la quantificazione del rischio di mortalità/morbilità e fragilità calcolato rispettivamente con il CCI (*Charlson Comorbidity Index*) ⁸ e con il 4YPI (*Four Years Prognostic Index*) ⁹ (Tab. II).

Stratificazione dei pazienti con DMT2 secondo gli stadi della MRC (Figg. 8, 9)

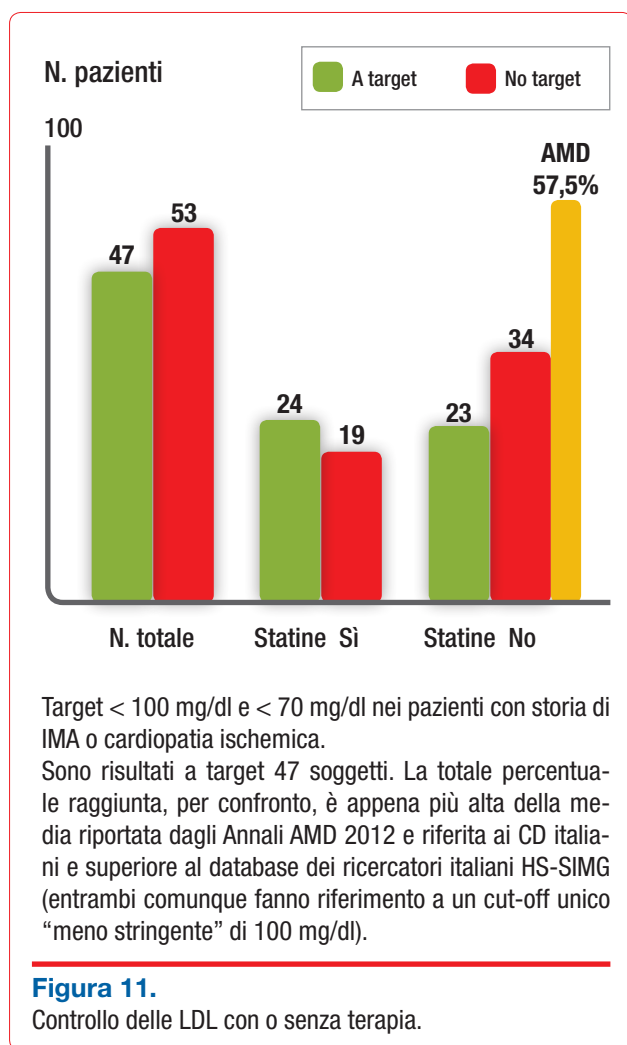
I soggetti sono stati distribuiti in 6 gruppi (G1, G2, G3a, G3b, G4, G6) secondo il VFG calcolato con il metodo CKD-EPI e rapportato all'assenza/presenza di albuminuria, secondo i valori standard di riferimento su urine spot del mattino ¹⁸. Questa stratificazione ha sostituito gli stadi in ACR, metodica non utilizzata dai nostri laboratori di riferimento.

La finalità di "buona pratica clinica" è quella di attenzionare i pazienti in merito al rischio aumentato di ipoglicemia e al target ottimale della pressione arteriosa, oltre che al rischio di morbilità/mortalità CV, tutte condizioni dipendenti anche dal grado di decremento della funzionalità renale, vista come riduzione del VFG e dalla presenza di micro-albuminuria o di franca macro-albuminuria. Abbiamo operato una sotto-classificazione tra i soggetti (n. 69) classificabili nello stadio N dell'albuminuria, includendo coloro che presentavano VFG nei limiti della normalità (classi G1N + G2N), e abbiamo individuato in 23 di essi un valore compreso tra 10 e 20 mg/L nelle urine spot, in quel range normale ma non ottimale, che

Tabella III. Pressione arteriosa (Standard italiani 2014).

	PAS	PAD	Sì target PAS	Sì target PAD	No target PAS	No target PAD	No target PASD	N. tot
Obiettivo generale	< 140	< 90	62	61	1	2	3	66
Pazienti selezionati*	< 130*	< 80*	24	25	1		4	29
Anziani**	< 150	< 90	1	1	1	1	1	3
N. totale			87	87	3	3	8	98

* Diagnosi recente, giovani, dai pazienti con microalbuminuria, elevato rischio di ictus; ** Con grande attenzione agli elementi di fragilità.



potremmo far rientrare nella "Low-Grade Albuminuria" ¹⁹. Di questa abbiamo voluto esasperare appositamente il concetto al fine di aumentare il nostro livello di attenzione con scopo preventivo a favore di quei soggetti diabetici nei quali può associarsi un aumento della morbilità/mortalità CV ^{20 21}, come sottolineato anche nell'ultimo Congresso EASD 2014. Consi-

derando che solo 5 soggetti non presentavano affatto microalbuminuria, se si sommano i pazienti classificabili nella condizione di "Low-Grade Albuminuria" a coloro risultati a rischio più elevato (moderato, alto e molto alto), ben 2/3 della totale popolazione diabetica assistita (66/100) va tenuta a più stretto controllo, seppure con diverso grado di intensità, riferito alla progressione della MRC, al rischio CV, al rischio ipoglicemico e al target adeguato della pressione arteriosa.

Controllo della pressione arteriosa (Tab. III)

Sono risultati a target personalizzato 87/98 diabetici ovvero il 89% della popolazione diabetica assistita, un risultato spiegabile con la maggiore possibilità di rivedere spesso i pazienti che ha il medico di famiglia, aiutato dall'infermiere, applicando una medicina di iniziativa con attento monitoraggio della pressione arteriosa.

Controllo delle LDL (Fig. 11)

Resta una criticità il numero alto di pazienti non a target (53/100) che non assumono statine (34) o che, pur assumendole, non raggiungono l'obiettivo auspicabile (19). Tale dato conferma quello già marcato nel database degli Annali AMD 2012, ove il valore medio riportato dai CD dei soggetti non trattati è del 57,5% (nonostante il "cut-off" più alto di LDL \geq 130 mg/dl). Segno questo che dà l'indicazione a intervenire farmacologicamente, laddove necessario, con prescrizione appropriata o aggiustando le dosi o favorendo l'incremento dell'aderenza ai trattamenti prescritti.

Il punteggio complessivo "SCORE Q" raggiunto è di 30,55 vs 24,7 (punteggio medio dei CD Italiani) (cfr. Annali AMD 2012).

Conclusioni

Nell'ambulatorio del medico di famiglia il "team strutturato" sul modello del CCM, con collaboratore infermiere CM e personale di segreteria, può praticare una "Medicina di iniziativa" efficace e può raggiungere buoni livelli di "Best Practice". Si può così ottenere, in integrazione con i CD, un miglioramento dell'aderenza alle cure, degli indicatori di esito intermedio e una riduzione dei rischi dell'"overtreatment", connessi alle complicanze CV e alla mortalità, soprattutto negli anziani.

La nuova figura di GPwSIs ben si adatta, e può diventare strategica, nel contesto delle Aggregazioni Funzionali Territoriali (AFT) previste dalla Legge n. 158 del 13/09/2012, ove le reti territoriali di medici di medicina generale devono erogare l'assistenza tramite l'integrazione concorde con la medicina specialistica ed i servizi sociali, con le quali è indispensabile realizzare una "gestione a rete integrata". Finalizzare alla "buona pratica clinica" la "personalizzazione" delle cure e l'atteggiamento pro-attivo, ispirandosi alle evidenze scientifiche, dovrebbe diventare patrimonio comune al diabetologo e al medico di famiglia per garantire agli interventi effettuati efficacia duratura e persistente nel tempo, indispensabile per mirare a migliorare la qualità di vita ed a ridurre le complicanze e le loro conseguenze sulla persona e sul sistema socio-sanitario.

Ringraziamenti

Questo lavoro è stato possibile grazie all'operosa collaborazione di L. Franzoso (infermiera, socio SIMG Taranto, Care Manager presso l'ambulatorio del dott. Urago). Un ringraziamento per il prezioso contributo rivolgiamo a F. Murianni, Segretaria di Studio Medico.

Bibliografia

- ¹ http://www.aemmedi.it/pages/linee-guida_e_raccomandazioni/
- ² AMD - SID <http://www.standarditaliani.it/>.
- ³ Skyler JS, Bergenstal R, Bonow RO, et al. *Intensive glycemic control and the prevention of cardiovascular events: implications of the ACCORD, ADVANCE, and VA diabetes trials: a position statement of the ADA and a scientific statement of the ACCF and the AHA. ADA; ACCF; AHA.* Circulation 2009;119:351-7.
- ⁴ *Standards of Medical Care in Diabetes – 2013.* Diabetes Care 2013;36(Suppl 1).
- ⁵ *Standards of Medical Care in Diabetes – 2014.* Diabetes Care 2014;37(Suppl 1).
- ⁶ *Standards of Medical Care in Diabetes – 2015.* Diabetes Care 2015;38(Suppl 1).
- ⁷ http://www.kdigo.org/clinical_practice_guidelines/pdf/CKD/KDI-GO_2012
- ⁸ *Family Practice Notebook.* <http://www.fpnotebook.com/prevent/Exam/ChrsnCmrbdyIdx.htm>
- ⁹ Lee SJ1, Lindquist K, Segal MR, et al. *Development and validation of a prognostic index for 4-year mortality in older adults.* JAMA 2006;295:801-8.
- ¹⁰ *VII Report Health Search.* Istituto di Ricerca della SIMG 2011/2012, novembre 2012.
- ¹¹ *Annali AMD 2012 - Analisi prospettica degli indicatori di qualità dell'assistenza del diabete in Italia (2004-2011).*
- ¹² http://www.aemmedi.it/algoritmi_it_2014/
- ¹³ IDF Guideline on Self-monitoring of Blood Glucose in Non-Insulin Treated Type 2 Diabetes <http://www.idf.org/guidelines/self-monitoring>
- ¹⁴ Giorda CB, *Aspetti clinici delle ipoglicemie nel diabete di tipo 1 e di tipo 2.* Il giornale di AMD 2013;16(Suppl 2):7-15.
- ¹⁵ Mannucci E, Monami M, Lamanna C, et al. *Prevention of cardiovascular disease through glycemic control in type 2 diabetes: a meta-analysis of randomized clinical trials.* Nutr Metab Cardiovasc Dis 2009;19:604-12.
- ¹⁶ Sue Kirkman M, Briscoe VJ, Clark N, et al.; Consensus Development Conference on Diabetes and Older Adults. *Diabetes in older adults: a consensus report.* J Am Geriatr Soc 2012;60:2342-56.
- ¹⁷ *Trattamento dell'iperglicemia nella persona anziana con diabete mellito.* Giorgino F, Cignarelli M, De Cosmo S, Laviola L, Gentile F, Commissione Appropriatezza Regione Puglia. Deliberazione della Giunta Regionale 21 ottobre 2014, n. 2166.
- ¹⁸ Lambers Heerspink HJ, Brantsma AH, de Zeeuw D, et al. *Albuminuria assessed from first-morning-void urine samples versus 24-hour urine collections as a predictor of cardiovascular morbidity and mortality.* Am J Epidemiol 2008;168:897-905.
- ¹⁹ Danziger J. *Importance of low-grade albuminuria.* Mayo Clin Proc 2008;83:806-12.
- ²⁰ Li MF, Tu YF, Li LX, et al. *Low-grade albuminuria is associated with early but not late carotid atherosclerotic lesions in community-based patients with type 2 diabetes.* Cardiovasc Diabetol 2013;12:110.
- ²¹ Hong JW, Ku CR, Noh JH, et al. *Association between low-grade albuminuria and cardiovascular risk in Korean adults: the 2011-2012 Korea National Health and Nutrition Examination Survey.* PLoS One 2015;10:e0118866.
- ²² 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.
- ²³ Medea G., Cricelli C. *Nuove forme organizzative della Medicina Generale e "Medici con Speciali Interessi".* Rivista SIMG 2015;(1):3-5.
- ²⁴ Lipska KJ, Ross JS, Miao Y, et al. *Potential overtreatment of diabetes mellitus in older adults with tight glycemic control.* JAMA Intern med 2015;175:356-362.

Alberto, un Architetto davvero “Di Peso”

Dopo venti diete, la ventunesima gli ha portato via ventitré chili e l’insulina

Angelo Frascati

Medico di Medicina Generale, Chioggia (VE)

Obiettivi

Approfondire le conoscenze sulla *Very Low Calorie Diet* (VLCD), le sue indicazioni e controindicazioni e i risultati attendibili

Parole chiave

Dieta proteica (DP)

Dieta chetogenica

Very Low Calorie Diet (VLCD)

Indirizzo per la corrispondenza

ANGELO FRASCATI
angelo.frascati.52@alice.it

Premessa

L’Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) definisce l’obesità come una “epidemia globale”. Il sovrappeso è responsabile in Europa di più di un milione di morti e di dodici milioni di anni-vita di malattia ogni anno. I CDC (*Centers for Diseases Control*) di Atlanta, inoltre, calcolano che l’obesità è la seconda causa di morte prevenibile ed è prossima a diventare la prima. Le malattie croniche legate all’obesità (metaboliche, cardiovascolari, oncologiche, ecc.) causano circa il 60% di tutte le morti ogni anno e rappresentano il 45,9% di tutti i problemi di salute pubblica nel mondo.

La complessità della patogenesi (genetica, comportamento, influenze socio-culturali) insieme alla scarsa disponibilità di poche terapie farmacologiche rende spesso difficile un approccio evidence-based unificato con buone possibilità di successo.

In questo scenario la dieta proteica (VLCD) offre una possibilità terapeutica importante, se gestita correttamente.

Negli anni '70 George Blackburn presentò il primo protocollo di una dieta proteica (DP) a bassissimo contenuto calorico¹. Egli giunse a concludere che regimi dietetici nei quali si fosse ridotta la quantità dei carboidrati e dei grassi, garantendo il fabbisogno ideale di proteine, inducendo la produzione di corpi chetonici, si sarebbero ottenuti delle perdite di peso, in maniera fisiologica, in pazienti in sovrappeso e obesi, migliorando i risultati ottenuti con le diete fino ad allora praticate. In Europa, in particolare in Francia e in Paesi francofoni, nel tempo furono ulteriormente perfezionati i prodotti proteici sia per quanto riguarda le fonti (caseina, albumina, soia) sia per le caratteristiche di organolettività. Marineau introdusse il “jeune protéiné” (digiuno proteico)² creando una netta distinzione dal metodo Blackburn e dalle diete iperproteiche stile Atkins³.

Brodof calcolò che, fino al 1992, 10-15 milioni di persone erano state trattate con metodi che si rifacevano alla DP.

Nel 1993 il Ministero della Salute Americano, attraverso una task force, convalidò la sicurezza e l’efficacia del protocollo⁴, però sotto esclusivo controllo medico.

Nel 2001 Anderson⁵ pubblicò uno studio su 4292 persone concludendo che i pazienti a 5 anni, dopo una DP mantenevano significativamente la perdita di peso e con più successo rispetto ai soggetti trattati con una dieta ipocalorica bilanciata.

Nel 2003 il Ministero Finlandese nel programma per la prevenzione dell’obesità associata a fattori di rischio (diabete tipo 2, intolleranza al glucosio, dislipidemia, ipertensione) per il periodo 2003-2010 posizionò la DP come terapia di prima scelta⁶.

Step 1

Alberto, architetto di 62 anni è affetto da obesità da molti anni. Nella sua famiglia la tendenza al sovrappeso o all'obesità è ricorrente. Padre affetto da iperglicemia a digiuno, obesità e ipertensione arteriosa, morto per ictus emorragico a 84 anni. Madre deceduta a 85 anni per insufficienza renale acuta, era affetta da cardiopatia valvolare reumatica, cardiopatia ischemica-ipertensiva, diabete tipo 2 di lieve entità negli ultimi mesi di vita, aveva vissuto lunghi periodi di sovrappeso/obesità. Due zii materni diabetici.

Alberto alla nascita pesava 4,8 kg e a 14 anni oltre 90! Poi praticò il basket a livello agonistico fino ai 19 anni, pesando 83-85 kg. Iscritto all'Università smise di fare sport a livello agonistico. A 21 anni pesava 100 kg, a 30 anni 105. Dopo i 30 anni, assorbito dalla sua professione, assunse uno stile di vita ancora più sedentario e il suo peso aumentò gradualmente.

Step 2

Alberto a 40 anni inizia una terapia antipertensiva per l'insorgenza d'ipertensione arteriosa sisto-diastolica. A 45 anni, in seguito a una donazione di sangue, rileva, improvvisamente, glicosuria; viene fatta diagnosi di diabete mellito tipo 2 e inizia terapia con ipoglicemizzanti orali. A 56 anni, non riuscendo a controllare i valori glicemici, aggiunge alla terapia insulina glargine la sera; a 59 anni aggiunge insulina lispro ai tre pasti. Nell'autunno del 2012, a 60 anni, pesa 116 kg (alto 183 cm, BMI [indice di massa corporea] 34,7) e non riesce a controllare in nessuna maniera i valori glicemici, anche se da tempo è attento alla dieta, ma si dedica molto poco all'attività fisica.

Alberto ha seguito diverse diete per perdere peso, ma con risultati limitati nel tempo e con rapido ritorno al peso iniziale.

I controlli cardiologici e del fundus oculi sono sempre nella norma. Un'eco addome superiore rileva una steatosi epatica. È affetto da un'importante sindrome delle apnee notturne documentata da una polisonnografia.

A questo punto Alberto si rivolge al suo medico di famiglia, esperto in disordini della nutrizione, che gli propone di seguire un programma basato su un protocollo dietetico VLCD.

Domanda

Quali sono le indicazioni per poter eseguire un programma dietetico basato sulla VLCD?

Risposta

- *Sovrappeso e obesità.*
- *Sovrappeso e obesità associati a fattori di rischio.*
 - *Diabete tipo 2.* Henry e Gubiner hanno dimostrato l'efficacia della VLCD nel diabete tipo 2. Amartruda ha dimostrato che la VLCD è in grado di migliorare il controllo

del diabete 2 (glicemia, emoglobina glicata e sensibilità all'insulina).

- *Ipercolesterolemia, ipertrigliceridemia, sindrome metabolica.* Secondo gli studi di Case, la VLCD consente un netto miglioramento dei parametri legati alla sindrome metabolica. Dhindsa ritiene che: "la DP dovrebbe essere presa in maggiore considerazione nella difficile cura della sindrome metabolica" e Pekkarinen che: "la DP permette un'efficace perdita di peso e una concomitante diminuzione del rischio cardiovascolare".
- *Asma.* Hakala, nella rivista CHEST, riporta gli effetti positivi della DP sul *peak flow* con una diminuzione significativa della sindrome ostruttiva.
- *Apnea del sonno.* Suratt e Lojander, pubblicano delle ricerche dove dimostrano come la DP possa, con la perdita di peso ottenuta, risolvere o ridurre significativamente gli episodi d'apnea del sonno.
- *Patologie dell'apparato locomotore.* Sovrappeso e obesità sono responsabili a medio e lungo termine di patologie dell'apparato locomotore.
- *Adiposità localizzate.*
- *Sindrome dell'ovaio policistico.* Andersen, Mavrououlos e Van Dam dimostrano che, con l'adozione di un protocollo VLCD, nelle donne in sovrappeso o obese, affette da sindrome dell'ovaio policistico, aumento della resistenza insulinica e iperinsulinemia, vi siano risultati soddisfacenti per la riduzione del peso corporeo, il testosterone libero, il rapporto LH/FSH e i livelli d'insulina a digiuno.
- *Prima d'interventi chirurgici negli obesi.* Pekkarinen, prima d'interventi chirurgici nei grandi obesi, consiglia di utilizzare la VLCD per la rapida e importante perdita di peso senza che si abbia un abbassamento delle difese immunitarie.

Domanda

Quali sono le controindicazioni a un programma dietetico basato sulla VLCD?

Risposta

- *Insufficienza renale.* Un paziente con insufficienza renale è obbligato a diminuire notevolmente il suo apporto proteico. Una creatininemia > 1,5 mg/dl rappresenta una controindicazione assoluta alla VLCD normoproteica.
- *Insufficienza epatica grave.* Il 60% degli acidi grassi subisce un processo di beta-ossidazione a livello epatico, la VLCD è controindicata in caso d'insufficienza epatica grave.
- *Il diabete mellito tipo 1.* In questi pazienti la produzione di corpi chetonici è pericolosa per il rischio di una chetoacidosi diabetica. Pertanto la VLCD rappresenta una controindicazione assoluta.
- *Blocco atrio ventricolare (QT > 0,44 ms), fibrillazione atria-*

le, aritmie maggiori. Un'errata osservanza delle posologie di potassio e di magnesio, durante la VLCD, è sempre possibile, è dunque preferibile escludere dal protocollo questi pazienti a potenziale rischio cardiaco.

- **Insufficienza cardiaca.** Nel caso di un'errata gestione del sodio, nella VLCD, un'eventuale ipovolemia potrebbe essere responsabile dell'aggravamento dei problemi cardiovascolari preesistenti.
- **Infarto e incidente cerebrovascolare nei 12 mesi precedenti.**
- **Gravidanza e allattamento.**
- **Disturbi psichiatrici gravi.**
- **Neoplasie evolutive.** Rappresentano una controindicazione assoluta alla VLCD perché favoriscono un'importante proteolisi.
- **Ragazzi/e in periodo di crescita.** Di fronte agli elevati fabbisogni in macro nutrienti e in micro nutrienti, la prescrizione di una VLCD nell'adolescenza deve essere riservata ai medici molto esperti.
- **Anziani.** La chetogenesi accentua la proteolisi che si riscontra fisiologicamente oltre i 65 anni. Si tratta comunque di una controindicazione relativa in quanto è opportuno valutare il rapporto costo-beneficio nei pazienti con patologie collegate all'obesità.
- **Terapia con corticosteroidi prolungata.**

Step 3

Alberto accetta di seguire il programma propostogli dal suo medico di famiglia e inizia il protocollo dietetico VLCD ⁷.

Prima fase

Nelle prime otto settimane il protocollo prevede una fase di dimagrimento che associa:

- una dieta a contenuto calorico molto basso (< 800 calorie), ipoglicidica (< 50 g di glucidi al giorno) e ipolipidica (da 12 a 15 g di grassi mono e poli insaturi);
- un'integrazione quantitativamente normo-proteica ottenuta attraverso degli integratori proteici (apporto proteico da 1 g a 1,5 g per kg di peso ideale);
- una complementazione micronutrizionale (vitamine, minerali, oligoelementi) conforme agli RDA.

In questa prima si ottiene una rapida perdita di massa grassa (con preservazione della massa magra), in assenza di fame e di stanchezza, utilizzando una strada metabolica fisiologica: la chetogenesi controllata. In questa fase l'attività fisica deve essere leggera (passeggiate a piedi e in bicicletta, ...).

Dopo questa prima fase Alberto perde 17,8 kg con una diminuzione di 5.4 punti di BMI (Tab. I).

Seconda fase

In questa fase, di transizione, si reintroducono gradualmente degli alimenti sia a livello quantitativo (in modo d'aumentare progressivamente la razione calorica per rialzare il metabolismo) che qualitativo (con la reintroduzione progressiva dei glucidi a medio/basso indice glicemico, onde evitare l'oscillazione della secrezione insulinica). Questa fase, della stessa durata di quella del dimagrimento, ha un duplice scopo: evitare la ripresa ponderale e ridurre il paziente ad una corretta alimentazione.

Tabella I. Quadro sintetico delle variazioni avvenute durante il regime dietetico VLCD e fino a 16 mesi dopo il termine dello stesso.

	Peso	Circonf. addome cm	BMI	PAO	HbA _{1c} %	LDL mg/dl	Uricemia mg/dl	Creatinina mg/dl	Terapia assunta
Inizio DP	115,8	116	34,7	142/68	8,1	64,2	7,6	0,9	Olmesartan 40 mg; furosemide 25 mg; atenololo 50 mg; glimepiride 4 mg; metformina 1000 mg x 2; insulina lispro 10 + 25 + 25 U; insulina glargine 35 U; ASA 100 mg; simvastatina 40 mg
Dopo 8 settimane	98,0	108	29,3	124/62	7,1	60,6		0,7	Olmesartan 20 mg; furosemide 25 mg; atenololo 50 mg; metformina 500 + 1000 mg; ASA 100 mg; simvastatina 20 mg; macrogol 10 g, al bisogno
Dopo 16 settimane Fine DP	92,8	104	27,7	120/56	6,6	48,2	5,1	0,7	Olmesartan 20 mg; furosemide 12,5 mg; metformina 500 mg x 2; ASA 100 mg; simvastatina 40 mg; macrogol 10 g, al bisogno
Dopo 16 mesi	96,4	107	28,8	136/64	6,9	60	5	0,7	Olmesartan 40 mg; furosemide 12,5 mg; metformina 850 mg x 2; ASA 100 mg; simvastatina 20 mg

ne. In questa fase l'attività fisica va incrementata leggermente. Dopo questa seconda fase Alberto perde altri 5,2 kg (23 kg in 16 settimane) e altri 1,6 punti di BMI (7 punti in 16 settimane) (Tab. I).

Terza fase

In questa fase, raggiunta la perdita di peso programmata e reintrodotti tutti gli alimenti, va perseguito l'equilibrio alimentare a vita, associando una dieta equilibrata all'attività fisica personalizzata, costante.

L'ultimo controllo eseguito da Alberto, dopo 16 mesi dall'inizio del programma dietetico e dopo un anno dalla fine della VLCD, rileva un piccolo incremento di peso (+3,6 kg) e di BMI (+1,1) con una riduzione complessiva, dall'inizio del trattamento, di 19,4 kg e di 5,9 punti di BMI (Tab. I).

Conclusioni

Alberto riferisce che durante tutto il trattamento dietetico, come unico disturbo collegato al protocollo dietetico, ha sofferto di stipsi e flatulenza.

Come effetti benefici, oltre alla perdita di peso e al miglioramento degli indici bioumorali, riferisce essere scomparsi la sonnolenza, l'affaticamento diurno e le difficoltà di concentrazione. Nettamente migliorate anche le performance fisiche, come chinarsi, rialzarsi, salire le scale, camminare lungamente in montagna, ... Alberto è rimasto particolarmente sorpreso del fatto

che, durante le sedici settimane di regime dietetico, non ha praticamente mai sofferto di senso di fame. Un altro aspetto particolarmente importante per Alberto è stato poter sospendere la terapia insulinica e ridurre significativamente le altre terapie. Particolarmente soddisfatti del dimagrimento di Alberto sono stati i volontari della Caritas locale, ai quali il "nostro architetto", avendo perso tre/quattro taglie, ha portato tutti i suoi indumenti e vestiti usati.

Bibliografia

- Lidner PG, Blackburn GL. *Multidisciplinary approach to obesity utilizing fasting modified by protein-sparing therapy*. *Obesity/Bariatric Med* 1976;5:198-216.
- Marineau JM. *Mise au point sur le protocole du jeune protéiné*. *J Med Esth et Chir Derm* 2004;XXXI:149-55.
- Atkins RC. *Dr. Atkins' new diet revolution*. New York: Avon Books 1998.
- The National Task Force on the Prevention and Treatment of Obesity. Very Low-Calorie Diets*. *JAMA* 1993;270:967-74.
- Anderson JW, Konz EC, Frederich RC, et al. *Long-term weight loss maintenance: a meta-analysis of us studies*. *Am J Clin Nutr* 2001;74:579-84.
- Programme for the prevention of type 2 diabetes in Finland 2003-2010*. Finnish Diabetes Association 2003.
- Maugeri R. *Dimagrire in modo semplice e sicuro. Il metodo per utilizzare efficacemente una VLCD*. Officina Editoriale Oltrarno 2014.

Commento al caso clinico

Il signor Alberto rappresenta il candidato ideale per seguire un programma nutrizionale con una dieta VLCD. Paziente diabetico tipo 2, fortemente obeso, in fase di scompenso metabolico nonostante la terapia insulinica in corso, con una sindrome delle apnee notturne, e con precedenti fallimenti alle diete ipocaloriche.

L'esclusione delle controindicazioni e la pianificazione del percorso con le varie fasi rappresentano passi fondamentali e irrinunciabili per avviare il paziente alla dieta VLCD.

Il caso descritto mostra il tipico percorso delle diete VLCDs, con una fase iniziale caratterizzata da un notevole calo ponderale, seguita da una graduale rialimentazione che ha permesso comunque un ulteriore calo ponderale.

Gli effetti positivi finali sono stati notevoli, dal calo ponderale al miglioramento del compenso metabolico, alla sospensione della terapia insulinica, fonte anch'essa di incremento ponderale, alla migliorata mobilità osteo-articolare, al miglioramento delle condizioni generali.

Punto essenziale di un programma nutrizionale con dieta VLCD è l'accompagnamento del paziente in tutte le varie fasi, con uno stretto controllo al fine di evitare una autogestione che potrebbe arrecare danni anziché vantaggi

Giuseppe Marelli

Responsabile Struttura Semplice Dipartimentale,
Diabetologia Endocrinologia e Nutrizione Clinica,
Azienda Ospedaliera di Desio e Vimercate,
Presidio Ospedaliero di Desio

Report Congresso Nazionale AMD



[www.diabete-rivistamedia.it
/report-xx-congresso-nazionale-amd/](http://www.diabete-rivistamedia.it/report-xx-congresso-nazionale-amd/)

Carlo Bruno Giorda

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



I temi più salienti del XX Congresso Nazionale AMD di Genova, 13-16 maggio 2015

- ✓ Appropriatelyzza a 360°: educativa, diagnostica, terapeutica e professionale, sul territorio e in ospedale
- ✓ Problemi e possibili soluzioni per migliorare l'assistenza alla luce del PN Diabete
- ✓ Le reali potenzialità dell'uso di farmaci generici e biosimilari
- ✓ Terapie innovative, la lente su: SGLT-2 inibitori, incretine, degludec nelle nuove autorizzazioni AIFA
- ✓ Le nuove frontiere del controllo del colesterolo: è iniziata l'era degli anticorpi anti PCSK-9
- ✓ Il valore dell'autocontrollo glicemico classico, le nuove potenzialità del flash monitoring
- ✓ Il fegato, attore e bersaglio del diabete tipo 2
- ✓ Viaggio verso il pancreas artificiale

REPORT CONGRESSI E CONVEGNI

Report Congresso Regionale SIMG Sicilia



<http://www.diabete-rivistamedia.it/report-xi-congresso-regionale-simg-sicilia/>

Umberto Alecci

Responsabile Nazionale Area Formazione SIMG

I temi più salienti dell'XI Congresso Regionale SIMG Sicilia Trapani 22-23 maggio 2015

- ✓ Modello di formazione e informazione delle sessioni metaboliche con messaggi e obiettivi semplici e funzionali
- ✓ Le insuline biosimilari
- ✓ L'insulina deglutec
- ✓ L'integrazione tra area metabolica e cardiovascolare nella cura delle dislipidemie
- ✓ Integrazione tra Medicina Generale e Dipartimento Regionale Farmaco per la corretta gestione dei farmaci per la cura del diabete: i Progetti AIFA
- ✓ Le attività di ricerca dei medici in formazione specifica

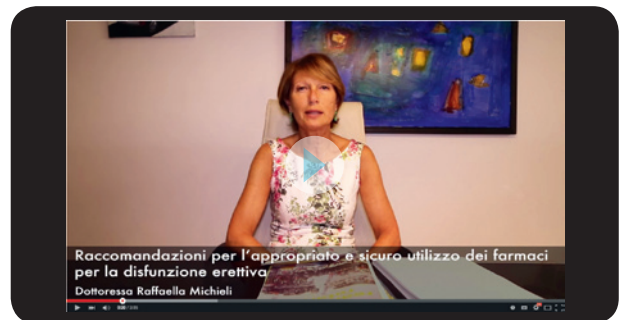
Disfunzione Erettiva



www.diabete-rivistamedia.it/pagina-paziente-disfunzione-ereuttiva-media-315/

Raffaella Michieli

Responsabile Area Salute Donna, SIMG



Raccomandazioni per l'appropriateo e sicuro utilizzo dei farmaci

- ✓ La DE è un disturbo molto frequente nell'uomo, che tende ad aumentare con l'età. Può avere una causa organica, psicologica o mista
- ✓ Non decidete di curarvi da soli né tantomeno comperate i farmaci su Internet: rivolgetevi al vostro medico di famiglia che vi richiederà gli esami necessari e in seguito vi prescriverà il farmaco giusto
- ✓ I farmaci per la DE vanno assunti circa un'ora prima del rapporto e agiscono solo se e quando il rapporto sessuale viene attivamente ricercato dal soggetto
- ✓ È meglio non consumare un pasto abbondante e non bere alcolici in eccesso quando si intenda utilizzare uno di questi farmaci
- ✓ Il loro uso è del tutto controindicato nei pazienti che sono in terapia con nitrati o loro derivati, mentre andrà ridotta la dose iniziale in caso di terapia concomitante con eritrocina, cimetidina e antimicotici orali

Rivista

MEDIA

nuove opportunità

MEDIA ... *sempre più multimediale*



inquadra con il tuo device i QRcode per accedere a contributi audiovisivi



iscrittivi al nostro canale youtube Pacini Editore Medicina

MEDIA ... *sempre più social*



Diventa fan della pagina Facebook Rivista MEDIA www.facebook.com/rivistamedia

Quiz di Copertina: scopri la città su www.diabete-rivistamedia.it



MEDIA ... *sempre più completa*



visita il sito dedicato www.diabete-rivistamedia.it

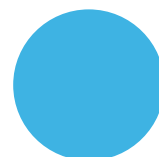


SIMG
SOCIETÀ ITALIANA DI
MEDICINA GENERALE
E DELLE CURE PRIMARIE

TUTTO DIABETE



NOTIZIE DAL MONDO
DEL FARMACO



NOTIZIE DAL MONDO
DELLA DIAGNOSTICA



NOTIZIE DAL MONDO
DEI DEVICE



FOCUS



Caso Clinico: Exanatide LAR associato a pioglitazone e metformina riduce tutti i marker del rischio cardiovascolare globale

Paziente di anni 54, sesso maschile, impiegato di banca. Giunge nel dicembre 2014 in prima visita presso il nostro Servizio Diabetologico.

Anamnesi familiare positiva per diabete e ipertensione arteriosa.

Anamnesi fisiologica: vita sedentaria, stile alimentare scorretto come quantità, qualità e frazionamento dei pasti. Fumatore di 15-18 sigarette al dì dall'età di 18 anni. Beve un bicchiere di vino al pasto serale.

Anamnesi patologica: all'età di 43 anni viene fatta diagnosi di diabete mellito tipo 2 (DMT2); trattato inizialmente con associazione glibenclamide 5 mg + metformina 400 mg (3 cp al dì) e, da circa 3 anni, per un non ottimale controllo metabolico, viene aggiunta terapia insulinica con glargine, 28 U.I. dopo cena. Negli ultimi mesi si rileva cattivo controllo metabolico e, pertanto, viene rimodellata la terapia con passaggio a terapia insulinica multiniettiva associata a metformina, 2500 mg/die (terapia insulinica basal bolus: analogo pronto, 6 U.I. a colazione, 18 U.I. a pranzo, 16 U.I. a cena; insulina glargine, 40 U.I. dopo cena).

Gli esami ematochimici e gli indici antropometrici, portati in visione, sono elencati nella Tabella I.

Giovanni Grossi

*Ospedale Spoke Paola-Cetraro (CS),
Servizio di Diabetologia e Malattie Metaboliche*

Parole chiave

Iperglicemia
Sovrappeso
Resistenza insulinica
Rischio cardiovascolare

Informazione e condivisione con il paziente delle strategie terapeutiche da intraprendere

Si erudisce il paziente sulle conseguenze del sovrappeso nell'evoluzione delle sue patologie e come esso possa essere la causa principale della sua iperglicemia, steatosi epatica e dello stesso stato ipertensivo. Pertanto, si riconsidera, come parametro importante, il lifestyle (attività fisica leggera e quotidiana da effettuare con tollerabilità crescente; alimentazione corretta definendo il giusto frazionamento dei pasti: colazione, pranzo, cena, intervallati da due spuntini a metà mattino e pomeriggio. Qualità dei carboidrati da assumere, dando spazio (tre volte a settimana) a nutrienti integrali (pane e pasta) con presa di conoscenza dell'indice glicemico e dell'importanza di ridurre il picco post prandiale dell'iperglicemia.

Si rilascia al paziente un programma alimentare equilibrato (1400 cal/die con presenza di carboidrati a basso indice glicemico) e si prescrive esame ematochimico per: glicemia + peptide C a digiuno e dopo 90 minuti dalla colazione. Si dimette il paziente con la terapia già prescritta in altro Centro e con invito a ritornare appena pronti gli esami ematochimici.

Dopo tre giorni il paziente ritorna a controllo con netto miglioramento

Indirizzo per la corrispondenza

GIOVANNI GROSSI
giovannigrossi@alice.it

Tabella I. Esami portati in visione alla prima visita.

Glicemia a digiuno	194
Azotemia	36
Acido urico	7
Potassio serico	4,28
Sodio serico	140
Calcio serico	9,2
GOT	40
GPT	88
Gamma GT	76
Trigliceridi	224
Colesterolo totale	210
HDL-colesterolo	36
LDL-colesterolo	129,2
HbA _{1c}	9,2%
Ormoni tiroidei	Nella norma
PSA totale e sue frazioni	Nella norma
Esame urine	Nella norma

Un'ecografia dell'addome superiore rileva un fegato aumentato di volume con infiltrazione grassa e, quindi, presenza di steatosi epatica definita di 3° grado

Valutazione clinica

Peso	102
Altezza	180
Circonferenza vita	130
Circonferenza fianchi	128
Polso	19
BMI	31,48
Rapporto vita/fianchi	1,01
Pressione arteriosa	160/90
Frequenza cardiaca	75/m

Tabella II. Risultati degli esami ematochimici dopo 5 mesi con terapia a base di exanatide LAR + pioglitazone 30 mg + metformina 1700 mg/die.

Glicemia a digiuno	132
Azotemia	28
Acido urico	5,5
Potassio serico	3,89
Sodio serico	142
Calcio serico	9,00
GOT	37
GPT	42
Gamma GT	28
Trigliceridi	151
Colesterolo totale	200
HDL-colesterolo	45
LDL-colesterolo	89
HbA _{1c}	6,9%
Esame urine	Nella norma
PSA totale e sue frazioni	Nella norma

Valutazione clinica

Peso	92
Altezza	180
Circonferenza vita	100
Circonferenza fianchi	98
Polso	18
BMI	28,39
Rapporto vita/fianchi	1,02
Pressione arteriosa	130/85
Frequenza cardiaca	72/m

della glicemia (glicemia media a digiuno 150 mg/dL, glicemia post-prandiale 180 mg/dL).

Gliesami ematochimici eseguiti danno i seguenti risultati:

- glicemia a digiuno: 180 mg/dL;
- glicemia dopo 90 minuti dalla colazione: 274 mg/dL;
- peptide C a digiuno: 5,8;
- peptide C dopo 90 minuti dalla colazione: 9,6.

Con il rilievo degli esami eseguiti si può concludere con una diagnosi di: *DMT2 in cattivo controllo metabolico, in obesità centrale di 1° grado associata a resistenza insulinica e iperinsulinismo tardivo.*

Si informa il paziente sulla nuova strategia terapeutica da adottare mettendolo a conoscenza dei motivi che inducono a rimodellare la terapia e gli obiettivi che la stessa aiuterà a raggiungere (riduzione della glicemia a digiuno e post-prandiale,

aumento della sensibilità insulinica e riduzione, a livelli fisiologici, della concentrazione dell'ormone sia a digiuno sia nella fase post-prandiale, riduzione della steatosi, rimodellamento ottimale dei valori pressori).

Pertanto la terapia farmacologica prescritta è stata:

- exanatide LAR: 2 mg in monosomministrazione settimanale;
- pioglitazone 15 mg x 2, associato, nella stessa formulazione, a 850 mg di metformina x 2.

Si raccomanda al paziente di monitorare i valori pressori in conseguenza dell'uso del pioglitazone e all'eventuale comparsa di importanti edemi; lo si istruisce sul monitoraggio strutturato della glicemia domiciliare i cui profili saranno inviati tramite e-mail, settimanalmente, al nostro Centro con la seguente cadenza: fine 1^a settimana, fine 2^a settimana, medie

delle glicemie a digiuno e post-prandiali alla fine della 3^a e 4^a settimana, rispettivamente.

Il paziente ritorna a controllo dopo 60 giorni: peso attuale 96 kg (delta del peso: 91), glicemia a digiuno 158 mg/dL. Le medie glicemiche domiciliari sono notevolmente migliorate durante la 3^a e 4^a settimana: tra 140 e 150 a digiuno; tra 150 e 170 dopo i pasti.

Si conferma, quindi la stessa terapia, stimolando sempre un corretto stile di vita. Per il prossimo controllo vengono prescritti gli esami ematochimici routinari.

Il paziente ritorna a controllo dopo 90 giorni: tutti i parametri ematochimici e antropometrici sono risultati ottimali.

I risultati degli esami ematochimici e degli indici antropometrici sono riportati nella Tabella II.

Si conferma il proseguimento della stessa terapia.

Discussione

Il momento più importante nell'approccio clinico al paziente con alterazioni glicemiche è la sua fenotipizzazione che rappresenta la base per un corretto approccio terapeutico rivolto non solo alla normalizzazione glicemica ma anche, e soprattutto, al rispetto e, possibilmente, al miglioramento di eventuali comorbidità associate al diabete.

In questo paziente l'opzione terapeutica con exenatide LAR ha trovato diversi spunti e in particolare:

1) paziente giovane adulto con durata della malattia relativamente breve;

- 2) acculturato e pronto a ricevere quelle informazioni che servono a ritrovare fiducia verso se stessi e verso il diabetologo, condizioni importanti per il prosieguo del programma terapeutico;
- 3) presenza di resistenza insulinica e iperinsulinismo, quindi, con una riserva pancreatica ancora presente (causa della steatosi epatica e di un regime pressorio non perfettamente controllato);
- 4) sovrappeso;
- 5) compliance terapeutica (una puntura sottocute a settimana contro le quattro quotidiane legate alla terapia insulinica).

L'associazione al pioglitazone è stata scelta al fine di migliorare la resistenza insulinica e avere un'azione antinfiammatoria sul fegato (blocco dell'azione del TN-alfa).

È indiscussa l'efficacia dell'azione della metformina, associata ai due farmaci precedenti, nell'accelerare il raggiungimento degli obiettivi prefissati.

Gli obiettivi raggiunti e ottenuti in pochi mesi hanno, tra l'altro, rafforzato nel paziente gli importanti concetti del corretto stile di vita che associato a una personalizzazione terapeutica rende tale risultato duraturo nel tempo.

Bibliografia

AMD-SID. *Standard italiani per la cura del diabete mellito 2014*. http://www.infodiabetes.it/standard_di_cura/2014_linee_guida.pdf

Heine RJ, Van Gaal LF, Johns D, et al.; GWAA Study Group. *Exenatide versus insulin glargine in patients with suboptimally controlled type 2 diabetes: a randomized trial*. *Ann Intern Med* 2005;143:559-69

Scheen AJ. *Bydureon: prima una volta alla settimana GLP-1 agonista del recettore (exenatide LAR)*. *Rev Med Lieg* 2014;69:214-9.

Caso Clinico

“Togliamo le catene al frigorifero”: utilizzo di Exenatide *once weekly* in paziente diabetica tipo 2 con obesità viscerale di 2° grado affetta da sindrome di Down

Paolo Desenzani

*Responsabile UOS Diabetologia e Malattie del Ricambio
dell'U.O. Medicina Generale, P.O. Montichiari,
Azienda Spedali Civili di Brescia*

Parole chiave

Diabete mellito tipo 2

Exenatide

Sindrome di Down

MC è una paziente di 54 anni di sesso femminile affetta da sindrome di Down che giunge alla mia osservazione per un quadro di diabete mellito tipo 2 di lunga durata (circa 10 anni) scompensato (ultimo valore di HbA_{1c} di 8,4%, riferito a 2 mesi prima della visita) in assenza di complicanze micro- e macroangiopatiche. La paziente è in terapia con metformina al dosaggio di 2500 mg, acarbosio 50 mg 1 cpr/3/die prima dei pasti e gli-
cazide 60 mg RM prima di pranzo; inoltre assume come antipertensivo ramipril al dosaggio di 5 mg 1 cpr/die e come antidepressivo sertralina 50 mg/die. All'esame obiettivo presenta peso di 100 kg, altezza di 160 cm, BMI (indice di massa corporea) di 39 kg/m², circonferenza vita di 120 cm, massa grassa 45% del peso corporeo (obesità viscerale di 2 grado). Gli esami ematochimici e i dati dell'autocontrollo domiciliare evidenziano: assenza di anticorpi anti GAD 65, insulinemia di 12 uU/ml con Homa Index di 5 (valore normale < 2,5), glicemia a digiuno di 200 mg ± 40 dl e glicemia postprandiale di 250 g ± 30 mg/dl, TSH uU/ml di 3 (vn 0,5-4,0) con assenza di autoanticorpi antiperossidasi e antitireoglobulina. Dal colloquio con la sorella della paziente emerge come la compliance sia alla dieta sia alla pratica di una pur minima attività fisica siano pressoché nulle. La sorella mi confida che è arrivata perfino ad acquistare una catena con cui chiudere ermeticamente il frigorifero per impedire le abbuffate notturne di MC.

Prendendo in considerazione le particolari caratteristiche della paziente, l'impossibilità di poter intervenire in maniera significativa con modifiche dello stile di vita si concorda di aggiungere alla terapia in corso un'iniezione di bydureon 2 mg s.c/settimana con l'obiettivo di ridurre il valore di HbA_{1c} cercando di portare i valori di glicemia a digiuno e prima dei pasti sotto la soglia di 160 mg/dl.

Dopo 3 mesi dall'inizio della terapia rivaluto MC che presenta una riduzione del peso corporeo di 3 kg (circa 3% del valore di partenza), un miglioramento dei valori glicemici con una glicemia media di 180 mg/dl ± 30 e un valore di HbA_{1c} di 7,7% (riduzione dello 0,7% rispetto al valore iniziale). La sorella riferisce una riduzione significativa delle abbuffate notturne con un maggiore senso di sazietà: al prossimo controllo si concorda con MC di arrivare a togliere le catene al frigorifero!!!!

Questo semplice caso clinico sottolinea la possibilità di impiegare un analogo long-acting del GLP-1 come valida alternativa all'inizio di una terapia insulinica basale in una particolare popolazione di pazienti estremamente fragili con necessità di dover calare di peso e che mal tollererebbero una terapia iniettiva quotidiana.

Indirizzo per la corrispondenza

PAOLO DESENZANI
paolodesenzani65@gmail.com

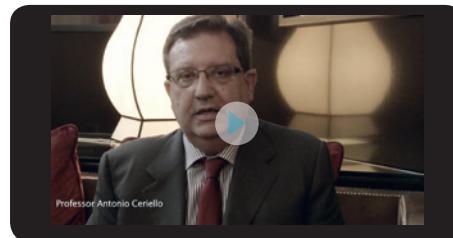
TECOS Highlights

Antonio Ceriello

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

Indirizzo per la corrispondenza

ANTONIO CERIELLO
antonio.ceriello@hotmail.it

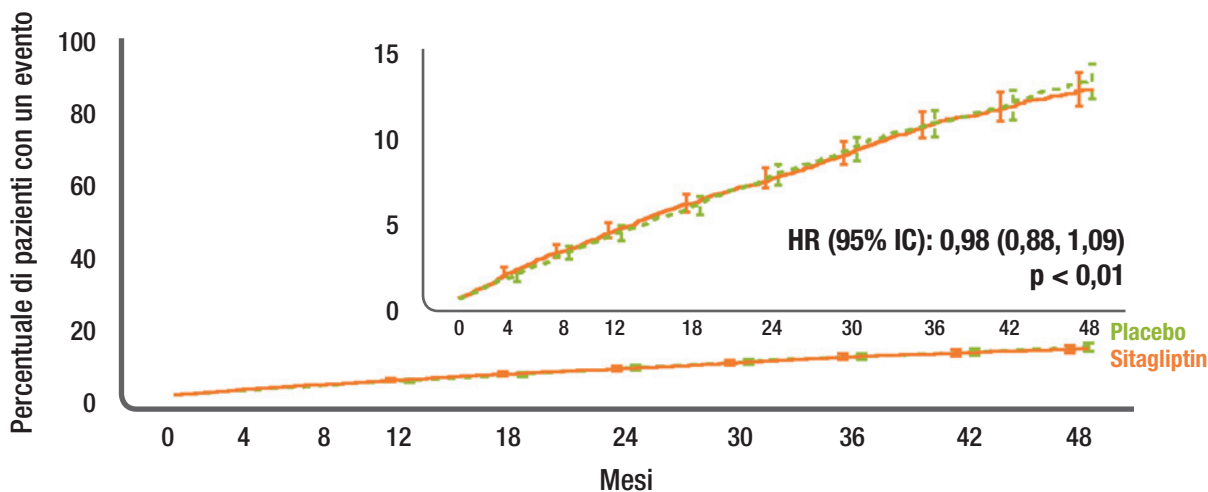


www.diabete-rivistamedia.it/studio-tecos/

Obiettivo primario

Dimostrare che il rischio di eventi cardiovascolari in pazienti trattati con sitagliptin in aggiunta alla terapia usuale era **non-inferiore** a quello nei pazienti trattati senza sitagliptin in aggiunta alla terapia usuale.

Outcome primario composto cardiovascolare* Analisi di non-inferiorità PP (per-protocollo)



Pazienti a rischio:

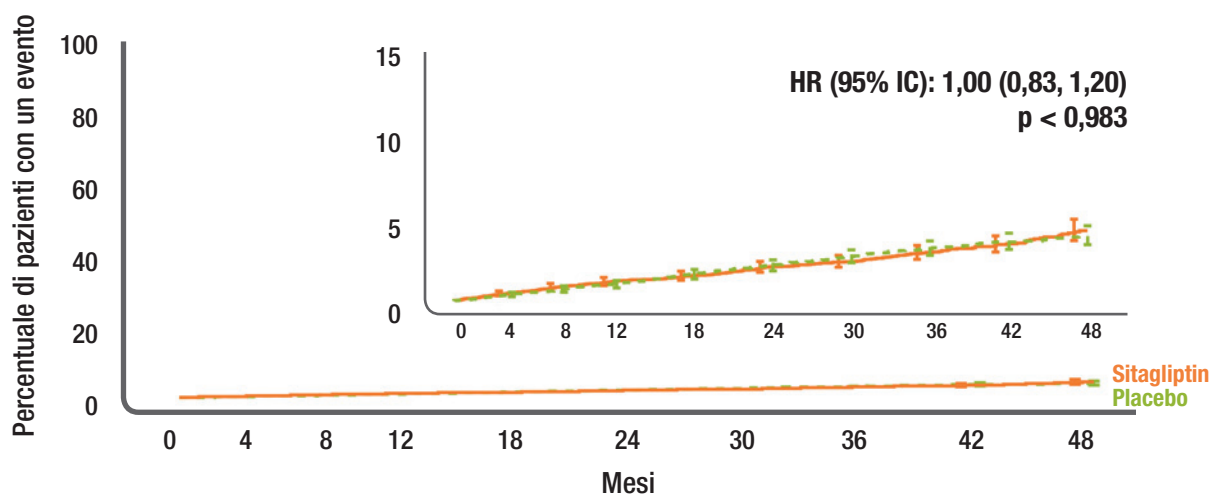
Sitagliptin	7,257	6,857	6,519	6,275	5,931	5,616	3,919	2,896	1,748	1,028
Placebo	7,266	6,846	6,449	6,155	5,803	5,421	3,780	2,743	1,690	1,005

* Morte cardiovascolare, IMA non fatale, ictus non fatale, ricovero per angina instabile.
(da Green et al. N Eng J Med 2015; DOI: 10.1056/NEJMoa1501352, mod.)

Riassunto dei risultati

- Per l'outcome primario composito cardiovascolare (morte cardiovascolare, IMA non fatale, ictus non fatale, ricoveri per angina instabile) sitagliptin era *non inferiore e non superiore* rispetto al placebo.
- Per l'outcome secondario composito cardiovascolare (morte cardiovascolare, IMA non fatale, ictus non fatale) sitagliptin era *non inferiore e non superiore* rispetto al placebo.
- Il tasso di *ricoveri per scompenso cardiaco* non differiva fra i gruppi di trattamento con sitagliptin e con placebo.
- TECOS è uno *studio di sicurezza cardiovascolare*.
- Lo studio si proponeva di ottenere un controllo glicemico equivalente per minimizzare possibili effetti glicemici confondenti sugli outcome di interesse, col risultato che vi è stata solo *una piccola differenza dei livelli di HbA_{1c}* fra il gruppo sitagliptin e il gruppo placebo.
- L'utilità di sitagliptin come agente ipoglicemizzante è confermata dal più frequente *inizio della terapia insulinica* e dalla più frequente necessità di *aggiungere un farmaco antidiabetico* nel gruppo placebo rispetto al gruppo trattato con sitagliptin.

Ricoveri per scompenso cardiaco* Analisi ITT



Pazienti a rischio:

Sitagliptin	7,332	7,189	7,036	6,917	6,780	6,619	4,728	3,515	2,175	1,324
Placebo	7,339	7,204	7,025	6,903	6,712	6,549	4,599	3,443	2,131	1,315

* Corretto per storia di scompenso cardiaco al basale.

(da Green et al. N Eng J Med 2015; DOI: 10.1056/NEJMoa1501352, mod.)

Caso Clinico: Dapagliflozin, una nuova prospettiva per la terapia del diabete tipo 2

Orietta T. è una signora di 56 anni, lavora come commerciante ed è diabetica da circa 10 anni. Non ha una familiarità per diabete mellito tipo 2. È venuta nel nostro ambulatorio la prima volta circa 2 anni fa in una situazione di scompenso glico-metabolico con emoglobina glicata di 14,4% e glicemia a digiuno di 328 mg/dl. Non ha mai seguito un regime alimentare adeguato, ha uno stile di vita molto sedentario. La prima volta è stata iniziata terapia con metformina 1000 mg 1 cp ai 3 pasti principali e un'insulina basale, associata a una dieta personalizzata. Orietta ha un BMI di 46,7 kg/m², peso:108 kg, altezza 1,52 m.

All'inizio segue la dieta in maniera molto attenta, convinta di voler modificare il suo stile di vita, infatti riesce a perdere 5 kg in 2 mesi e le sue glicemie migliorano sensibilmente arrivando a un valore di emoglobina glicata di 8,4%.

Alla visita di controllo Orietta si dimostra molto motivata ed è riuscita anche a ridurre la dose di insulina basale; decidiamo allora di modificare la terapia e di sospendere l'insulina e iniziare un analogo del recettore del GLP-1.

Dopo circa 6 mesi Orietta è ulteriormente dimagrita, ha iniziato a fare delle passeggiate e il valore dell'HbA_{1c} è pari a 7,3%.

Al controllo successivo la paziente torna presentando degli esami decisamente peggiorati, la sua emoglobina glicata era nuovamente alta (10,7%) e aveva raggiunto il peso iniziale; abbiamo intrapreso la terapia insulinica basal-bolus, sospendendo l'analogo del recettore del GLP-1.

Dopo un mese la dose totale giornaliera di insulina era di 48 UI/die, senza un sensibile miglioramento delle glicemie. A quel punto è stato aggiunto anche dapagliflozin 10 mg 1 cp/die.

La funzione renale di Orietta era normale (GFR secondo CKD-EPI 83 ml/mn/1,73m²) e non aveva mai avuto alcun tipo di infezione delle vie urinarie. Dopo circa 2 mesi l'emoglobina glicata era di 7,8%, il peso si è ridotto di circa 3 kg e la dose totale di insulina è stata ridotta di circa il 13 %, ottenendo la totale sospensione dell'insulina prandiale.

Dapagliflozin appartiene a una nuova classe di farmaci, gli inibitori del co-trasportatore di sodio-glucosio di tipo 2 (SGLT2) localizzato a livello del tubulo prossimale S1 renale; tale farmaco agisce in modo selettivo a livello di questo trasportatore e promuove l'eliminazione del glucosio attraverso le urine inibendone il riassorbimento a livello renale, in questa maniera porta alla riduzione della glicemia.

Nell'ultimo algoritmo terapeutico ADA/EASD gli SGLT2 inibitori sono stati posti come possibile terapia di scelta in qualsiasi fase della storia naturale del diabete tipo 2 (fino all'add-on all'insulina), dopo il non raggiungimento del target di compenso glico-metabolico (Fig. 1). Dapagliflozin ha dimostrato una riduzione del valore di HbA_{1c} pari allo 0,7-0,9% con un

Elena Ceccarelli

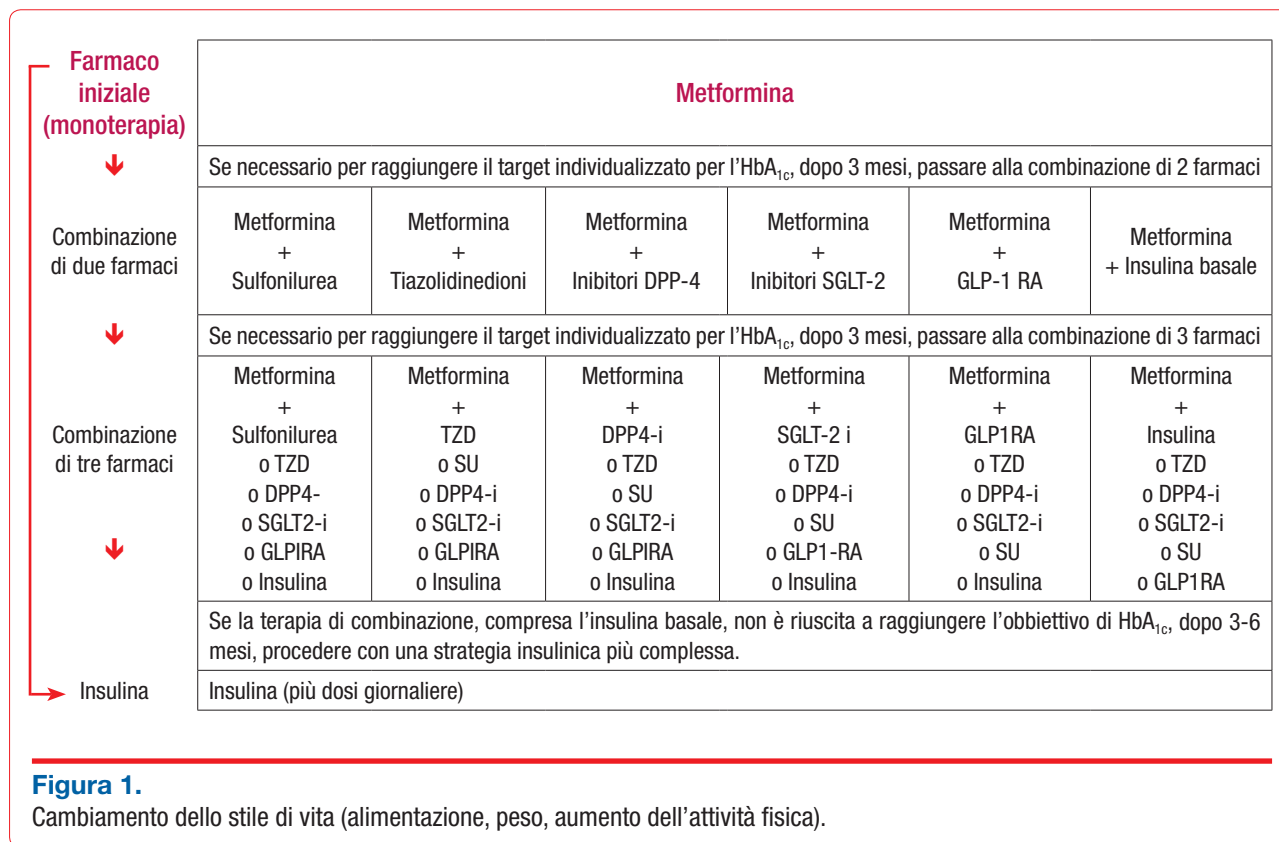
A.O.U. Senese U.O.C. Diabetologia, Università di Siena

Parole chiave

Dapagliflozin
Emoglobina glicata
Peso
Insulina
Diabete tipo 2

Indirizzo per la corrispondenza

ELENA CECCARELLI
ele.ceccarelli77@gmail.com



importante risparmio della terapia insulinica (fino a 19 UI/die), una perdita di peso media di circa 3-4 kg e una riduzione media di pressione sistolica di circa 3-4 mmHg.

Questa classe di farmaci si aggiunge ai già numerosi farmaci presenti per la terapia del diabete, ma offre numerosi vantaggi non solo nel mantenimento del controllo glico-metabolico ma anche a livello della riduzione di peso corporeo e pressione arteriosa.

Bibliografia

- Wilding JPH, Norwood P, T'joen C, et al. *A study of dapagliflozin in patients with type 2 diabetes receiving high doses of insulin plus insulin sensitizers: applicability of a novel insulin-dependent treatment.* Diabetes Care 2009;32:1656-62.
- Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, et al. *Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2015: a patient-centered approach: update to a position statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes.* Diabetes Care 2015;38:140-9.

Caso Clinico: quali farmaci ipoglicemizzanti utilizzare in associazione alla metformina nel diabete tipo 2?

Vincenzo T., imprenditore, di 62 anni, sposato con due figlie. Familiarità positiva per diabete mellito tipo 2 e ipertensione arteriosa in quanto la madre, deceduta per ictus, ne era affetta.

In anamnesi, nel 2004, un intervento di tiroidectomia totale per voluminoso gozzo iperfunzionante con diffusione retro sternale e mediastinica: conseguentemente all'intervento ha presentato disfonia, tuttora persistente, in modo lieve trattata con sedute di logopedia. Inoltre, anche ipoparatiroidismo post chirurgico per cui assume calcio e vitamina D [Calcium Sandoz® 2 bustine da 1 g e colecalciferolo (Rocaltrol®) 0,50 mg/die], oltre a levotiroxina 125 µg/die. Queste terapie mantengono una condizione di calcemia nella norma (all'ultimo precedente controllo calcio 9,1 mg/dl) e di eutiroidismo (TSH 1,46 microU/ml).

È iperteso da circa 6 anni, in trattamento con perindopril 8 mg 1 cp al mattino e amlodipina 5 mg la sera. Soffre di dislipidemia mista per cui assume, da circa 4 anni, atorvastatina 20 mg/die e omega-3.

Il paziente è diabetico da circa 4 anni, seguito finora dal medico di medicina generale, il quale ha prescritto inizialmente metformina 500 mg 1 cp/3 die ai pasti. Recentemente, visti i valori glicemici e di Hb glicosilata elevati, il dosaggio è stato incrementato a 500 mg a colazione e 850 mg x 2 a pranzo e a cena.

Viene inviato al nostro Ambulatorio Diabetologico perché tuttora presenta Hb glicosilata di 7,8%, con glicemia basale di 198 mg/dl e post prandiale di 201 mg/dl; i valori elevati sono confermati anche dai pochi controlli glicemici capillari che il paziente esegue a domicilio. Inoltre, il paziente presenta un'obesità di I grado, prevalentemente viscerale: peso 106 kg e altezza 178 cm, con BMI (indice di massa corporea) di 33,46; circonferenza vita 112 cm. Sicuramente non segue una dieta ipocalorica ipoglicidica adeguata, perché, per sua stessa ammissione, spesso si concede "trasgressioni" e non svolge attività fisica per problematiche connesse agli orari di lavoro, ma anche per "pigrizia". I valori dell'assetto lipidico, pur in terapia con statina, non sono ottimali per quanto riguarda la trigliceridemia che risulta costantemente elevata (all'ultimo controllo 254 mg/dl), mentre il colesterolo totale è di 168 mg/dl, ma con HDL basso (35 mg/dl). Creatininemia nella norma, GFR calcolato di 67 mmol/mol. Anche il valore della microalbuminuria è nella norma, benché ai limiti superiori (30 mg/24 ore).

I valori pressori si mantengono ai limiti superiori per quanto riguarda sia la pressione sistolica (145 mmHg) sia la diastolica (85-90 mmHg), verificata ai controlli domiciliari o dal curante.

Ha eseguito recentemente un ecocolordoppler dei TSA che ha mostrato

Laura Sali

*U.O. Medicina, Ospedale di Saronno,
Azienda Ospedaliera di Busto Arsizio,
Ambulatorio di Diabetologia*

Parole chiave

Dipeptidyl peptidasi IV
Angioedema

Inibitori del co-trasportatore
sodio-glucosio 2 (SGLT2)

Indirizzo per la corrispondenza

LAURA SALI

dott.sali@gmail.com

modeste placche fibrocalcifiche all'origine della carotide interna bilateralmente, con stenosi stimata del 30-35%, non emodinamicamente significativa. Il paziente mostra alla prima visita anche un ECG e visita cardiologica recente sostanzialmente nella norma, se non per segni di ipertrofia ventricolare sinistra e un fundus oculi negativo per retinopatia diabetica.

Abbiamo deciso, visto lo scarso compenso glicometabolico di inserire un secondo farmaco ipoglicemizzante ed è stato inizialmente scelto un DPP-IV inibitore (dipeptidyl peptidasi-IV) (vildagliptin), utilizzando la formulazione già associata alla metformina (50 mg vildagliptin + metformina 850 mg) a pranzo e cena, mantenendo metformina 500 mg a colazione.

Il paziente si è presentato con richiesta urgente al nostro Ambulatorio due settimane dopo per la comparsa di una reazione orticarioide diffusa a tutto il soma, con edema delle labbra e tumefazione delle palpebre e della lingua, tanto che ha dovuto recarsi nella serata del giorno precedente in Pronto Soccorso dove è stato praticato metilprednisone 40 mg per via endovenosa e antistaminico (clorfenamina) per via intramuscolare, con l'indicazione a proseguire antistaminico e steroide per os a scalare fino alla risoluzione dei sintomi.

A questo punto ci siamo posti il quesito: 1) se la reazione allergica orticarioide fosse dovuta a cibi e/o alimenti che il paziente possa aver ingerito, anche se in passato non si era mai verificato il fatto; 2) se fosse dovuta all'assunzione del farmaco vildagliptin da poco inserito.

In letteratura sono riportati casi di ipersensibilità a DPP-IV inibitori (come anafilassi, angioedema e dermatiti esfoliative che includono la sindrome di Steven-Johnson). Di fatto, negli studi premarketing, il rischio di angioedema associato all'assunzione di vildagliptin non è da considerarsi significativo, comparato a tutti gli altri farmaci ipoglicemizzanti come metformina, pioglitazone, acarbose, glimepiride con una percentuale dello 0,22% vs lo 0,15% degli altri farmaci, rispettivamente. Ciò che sembra, invece, incidere significativamente, dai dati della letteratura, è l'associazione della terapia con DPP-IV inibitori e gli ACE-inibitori: gli inibitori del DPP-IV, infatti, riducono la degradazione delle incretine, ma anche la degradazione di altri peptidi, come la sostanza P, che può essere implicata nella patogenesi dell'angioedema associato all'assunzione degli inibitori dell'enzima convertitore dell'angiotensina (ACE). Pertanto, mentre non viene segnalata una concomitanza stretta fra l'assunzione di vildagliptin e angioedema, è invece segnalata in alcune metanalisi come ci sia un incrementato rischio di angioedema fra pazienti in trattamento con DPP-IV inibitori e ACE-inibitori ¹.

Considerando, quindi, che il nostro paziente era da anni in trattamento con perindopril, non potendo escludere l'evento correlato all'assunzione farmacologica, abbiamo deciso di sospendere immediatamente il trattamento con vildagliptin e siamo tornati

a prescrivere, per il momento, metformina 500 mg al mattino e 1000 mg a pranzo e cena con strette indicazioni dietetiche e di impegno nell'attività fisica e con l'indicazione a ripresentarsi al controllo dopo un mese con gli esami glicometabolici.

Dopo un mese il paziente si ripresenta al controllo ambulatoriale con Hb glicosilata costantemente elevata (7,6%), una glicemia basale di 187 mg/dl e con controlli delle glicemie capillari basali e post prandiali costantemente non a target. Inoltre, presenta un valore della trigliceridemia persistentemente elevato (201 g/dl), nonostante riferisca di aver assunto più rigorosamente omega 3.

Decidiamo quindi di dover inserire un secondo farmaco ipoglicemizzante e quindi di associare alla metformina alle stesse dosi, dapaglifozin 10 mg 1 cp, da assumere al mattino. Dapaglifozin appartiene a una nuova categoria di farmaci ipoglicemizzanti, gli inibitori del co-trasportatore sodio-glucosio di tipo 2 (SGLT2), che riducono il riassorbimento renale di glucosio.

Il rene svolge una parte importante nella regolazione dell'omeostasi glicemica attraverso la gliconeogenesi, l'uptake di glucosio dal circolo e in quanto organo responsabile del riassorbimento del glucosio, tutto il glucosio filtrato è riassorbito nei tubuli prossimali attraverso il co-trasportatore sodio-glucosio SGLT-2 responsabile del 90% del riassorbimento (nel segmento S1-S2) e attraverso il co-trasportatore SGLT-1 responsabile di circa il 10% del riassorbimento (nel segmento S3). Nel diabete mellito tipo 2, il SGLT-2 è maggiormente espresso e il riassorbimento del glucosio è aumentato come meccanismo di compenso per consentire un risparmio di glucosio e quindi un risparmio energetico. Il meccanismo d'azione degli SGLT-2 inibitori è quello di garantire, con un meccanismo insulinino-indipendente, la riduzione del riassorbimento renale di glucosio in soggetti con scarso compenso glicemico ².

Dopo tre mesi, il paziente torna al controllo presentando un miglioramento del compenso glicemico e perdita di peso. Sicuramente, ha anche iniziato a modificare lo stile di vita e la compliance dietetica. Alla visita presenta un peso di kg 101, BMI di 31,9, circonferenza vita 108 cm, Hb glicosilata di 7,1%, con glicemia basale di 143 mg/dl e post prandiale di 152 mg/dl. La trigliceridemia è di 178 mg/dl, quindi in decremento. Il valore dell'albuminuria è di 22 mg/24 ore e la creatininemia di 0,76 mg/dl. Il valore della pressione arteriosa alla misurazione in ambulatorio è di 140/80 e comunque il paziente riferisce rilevazioni costantemente più basse. Come è atteso è presente glicosuria. Il paziente ha riferito un aumento significativo della frequenza delle minzioni soprattutto nelle ore del mattino per le prime tre settimane, poi diminuita e comunque non tale da dover interrompere il trattamento; non ha presentato infezioni genitali, che a volte possono essere un effetto collaterale all'assunzione delle glifozine: pertanto si decide di proseguire con la terapia attuale, che ha dato beneficio.

Conclusioni

A nostro avviso l'introduzione di un SGLT2 inibitore (dapaglifozin) ha avuto effetto positivo sia sul miglioramento del compenso glicometabolico, ma anche per gli effetti extraglicemici. In particolare la riduzione del peso corporeo e della circonferenza vita, quindi riduzione del grasso viscerale, indotta in parte dal farmaco oltre che dal trattamento dietetico, la riduzione, pur modesta ma costante, dei valori pressori, soprattutto sistolici, ha verosimilmente anche un effetto benefico sulla riduzione della trigliceridemia.

È certamente opportuno, per questa nuova classe di farmaci, tipizzare il paziente, escludendo soggetti per cui esiste la possibilità di un deficit insulinico.

In particolar modo il soggetto che può beneficiare del trattamento è un paziente diabetico tipo 2 di recente insorgenza o anche già noto (in quanto è dimostrata l'efficacia di dapaglifozin indipendentemente dalla durata di malattia), non compensato, in terapia con metformina o anche in trattamento con metformina e/o insulina, con o senza microalbuminuria e con conservata funzionalità renale (GFR < 60 ml/min), iperteso, sovrappeso o obeso, con obesità viscerale in cui è auspicabile un buon controllo pressorio e un calo ponderale.

Gli SGLT2 inibitori sono quindi da considerare un'importante opzione terapeutica, oltre ai già noti e utilizzati farmaci incretinici, nel paziente affetto diabete tipo 2 con le caratteristiche sopra-citate e come aggiunta al trattamento con metformina, considerando anche la dimostrata durata nel tempo ("durability") dell'effetto per quanto riguarda il calo ponderale e il controllo glicometabolico negli studi di confronto con altri farmaci e in modo particolare con sulfanilurea^{2,3}.

Bibliografia

- ¹ Brown NJ, Byiers S, Carr D, et al. *Dipeptidyl peptidase-IV inhibitor use associated with increased risk of ACE inhibitor-associated angioedema*. Hypertension 2009;54:516-23.
- ² Nauck MA. *Update on developments with SGLT2inhibitors in management of type 2 diabetes*. Drug design, Development and Therapy 2014;8:1335-80.
- ³ Nauck MA, Del Prato S, Meier JJ, et al. *Dapaglifozin versus glipizide as add-on therapy in patient with type 2 diabetes who have inadequate glycemic control with metformin: a randomized, 52 week, double-blind, active-controlled noninferiority trial*. Diabetes Care 2011;34:2015-22.

Ruolo di Exenatide LAR nella gestione del paziente con diabete mellito tipo 2

Riccardo Candido¹
 Maria Antonietta Pellegrini²
 Giuseppe Felace³
 Patrizia Li Volsi⁴
 Paola Gelisio⁵
 Claudio Taboga⁶
 Laura Tonutti²
 Carla Tortul⁷
 Roberta Assaloni⁷
 Barbara Brunato⁷
 Carmela Vinci⁸

¹ S.S. Centro Diabetologico Distretto 3, A.A.S. 1
 Triestina, Trieste

² S.O.C. di Endocrinologia e Malattie del Metabolismo,
 AOU di Udine, Udine

³ Diabetologia e Malattie Metaboliche, Presidio
 Ospedaliero di Spilimbergo, A.A.S. 5 Friuli Occidentale,
 Pordenone

⁴ S.S.D. Diabetologia, AO di Pordenone, A.A.S. 5 Friuli
 Occidentale, Pordenone

⁵ U.O. Semplice di Diabetologia, ULSS 12 Veneziana,
 Venezia

⁶ Ambulatori Diabetologici, A.A.S. 3 Alto Friuli-Collinare-
 Medio Friuli

⁷ S.O.S. di Diabetologia, A.A.S. 2 Bassa Friuliana-
 Isontina, Monfalcone, Gorizia

⁸ UOSD Diabetologia, ULSS 10, S. Donà di Piave,
 Venezia

Parole chiave

Diabete tipo 2
 GLP-1 agonisti
 Exenatide LAR

Indirizzo per la corrispondenza

RICCARDO CANDIDO
 riccardocandido@yahoo.it

Introduzione

Nel corso degli ultimi anni sono stati inseriti nell'armamentario farmacologico per il paziente con diabete mellito tipo 2 (DMT2) nuove classi di farmaci e tra queste quelle che agiscono sul sistema delle incretine risultano essere di particolare interesse non solo per la loro efficacia in termini di riduzione dell'emoglobina glicata (HbA_{1c}), ma anche per i loro effetti sul peso corporeo, sulla pressione arteriosa e sull'assetto lipidico, che rendono questi farmaci potenzialmente utili per ottenere un effetto benefico sul rischio cardiovascolare globale associato al DMT2. Due sono le classi di farmaci, attualmente in uso, che agiscono sul sistema delle incretine: la prima coinvolge l'uso di peptidi sintetici con effetti glucoregolatori simili a quelli del GLP-1 endogeno (agonisti del recettore del GLP-1); la seconda utilizza gli inibitori della dipeptidil-peptidasi (DPP)-4, piccole molecole che inibiscono l'attività proteolitica dell'enzima DPP-4 e incrementano le concentrazioni endogene di GLP-1¹. Tra queste due classi, gli agonisti del recettore del GLP-1 sono quelli che nei diversi studi hanno dimostrato maggior efficacia sia sul controllo glicemico, sia sulle altre anomalie metaboliche e cardiovascolari associate al DMT2².

Oggi è possibile riconoscere due gruppi di agonisti del recettore del GLP-1: gli "short-acting" (exenatide BID, lixisenatide) oppure i "long-acting" (liraglutide, exenatide LAR, dulaglutide, albiglutide)². Il profilo farmacocinetico di questi farmaci e la stabilità di concentrazione sono legati essenzialmente all'emivita e quindi alla modalità di somministrazione, che per le diverse molecole oscilla tra due iniezioni al giorno a un'iniezione una volta a settimana. Andamenti sinusoidali della concentrazione sono maggiormente garantiti dai GLP-1RA short-acting, mentre sono i long-acting a mantenere nei diversi giorni una concentrazione ematica costantemente più elevata. Le diverse molecole sono state confrontate in termini di glicemia a digiuno, glicemia post-prandiale, HbA_{1c}, riduzione del peso corporeo e tollerabilità in studi di confronto testa a testa³⁻⁸. In generale, le molecole long-acting si sono rivelate sistematicamente più efficaci di quelle short-acting, evidenziando riduzioni dell'HbA_{1c} e della glicemia a digiuno maggiori^{2,9}. Viceversa, nei diversi studi, si è osservato un leggero vantaggio delle molecole short-acting sul controllo della glicemia post-prandiale^{2,9}. Guardando alle evidenze emerse dai trial clinici, quello che è in sostanza un miglior profilo di efficacia dei long-acting si accompagna, tuttavia a un maggior numero di effetti collaterali e a una minore tollerabilità⁹. La percentuale di pazienti che hanno riferito nausea, l'effetto collaterale più comune con questi farmaci, a seguito del trattamento è

tendenzialmente maggiore nei gruppi trattati con i long-acting. In ogni caso, questo effetto si manifesta solo nelle prime settimane di trattamento ed è causa di sospensione della terapia in un numero molto limitato di casi. Per la natura stessa degli studi di registrazione, gli accurati criteri di selezione, le caratteristiche dei pazienti arruolati e la modalità di conduzione degli studi stessi si possono determinare delle differenze rispetto a quanto poi osservato nella pratica clinica. Questo è uno degli aspetti che, a volte, determina la mancata risposta clinica di alcuni pazienti quanto vengono posti in trattamento con questa classe di farmaci. Ancora pochi sono gli studi che abbiamo valutato l'efficacia e la tollerabilità di exenatide LAR nella pratica clinica e le caratteristiche cliniche che possono predire la risposta al farmaco sulla base di dati della real-life.

Sulla base di queste premesse, scopo di questo studio è stato, pertanto, quello di:

1. analizzare l'efficacia del trattamento, a breve termine (3-6 mesi), con exenatide LAR, sui parametri glicemici, sul peso e sulla pressione arteriosa;
2. valutare la tolleranza al farmaco e il rischio ipoglicemico;
3. valutare retrospettivamente le caratteristiche cliniche dei pazienti posti in trattamento con tale farmaco e le terapie ipoglicemizzanti di associazione al fine di identificare eventuali parametri predittori di fallimento al trattamento;

L'analisi è stata effettuata partendo da una popolazione ambulatoriale di pazienti affetti da DMT2 afferenti ad alcune Strutture di Diabetologia del Friuli Venezia Giulia e del Veneto.

Materiali e metodi

Si tratta di uno studio osservazionale retrospettivo, della durata massima di 6 mesi, effettuato su tutti i soggetti adulti affetti da DMT2, afferenti ad alcune Strutture di Diabetologia del Friuli Ve-

nezia Giulia e del Veneto, che soddisfacevano i criteri di utilizzo del trattamento con l'agonista recettoriale del GLP-1, exenatide LAR, secondo gli Standard Italiani per la cura del diabete mellito¹⁰.

I soggetti arruolati sono stati tutti quelli posti in terapia con exenatide LAR, in associazione alla pre-esistente terapia con ipoglicemizzanti orali, nel periodo compreso tra marzo 2014 (periodo in cui si è reso disponibile il farmaco in Italia) e dicembre 2014.

Sono stati esclusi dall'analisi i soggetti con diabete mellito di tipo 1, anamnesi positiva per pancreatite acuta o cronica e insufficienza renale (GFR < 60 mL/min/1,73 mq).

I parametri analizzati sono stati: età, sesso, anni di malattia, peso, BMI, HbA_{1c}, glicemia a digiuno, glicemia post-prandiale, pressione arteriosa sistolica e diastolica. Le visite di follow-up sono state eseguite a 3 e 6 mesi dall'inizio del trattamento con exenatide LAR.

La terapia con exenatide LAR è stata impostata, seguendo le indicazioni AIFA sull'uso del farmaco, alla dose di 2 mg/settimana sottocute, in combinazione con la precedente terapia ipoglicemizzante, considerando la possibilità di ridurne la posologia in caso di aumentato rischio di ipoglicemia.

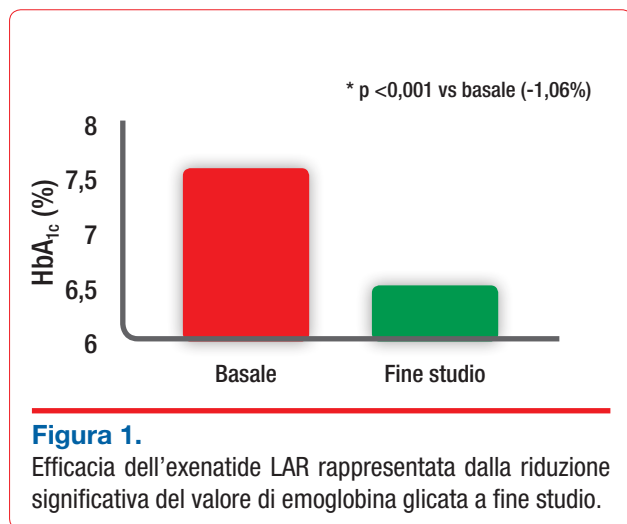
Considerato che l'osservazione era in itinere, non tutti i pazienti inclusi nello studio hanno completato l'osservazione finale a 6 mesi a causa del diverso tempo di inizio di assunzione della terapia. Del totale degli 89 pazienti, 25 sono arrivati al controllo di 6 mesi.

I dati raccolti sono stati registrati su foglio di calcolo Excel di Windows 7. Per ogni variabile continua esaminata si sono calcolati gli indici riassuntivi: media \pm deviazione standard per le variabili con distribuzione normale, mediana e range interquartile per variabili con distribuzione non gaussiana. La normalità delle distribuzioni delle variabili è stata verificata con il test di

Tabella I. Principali caratteristiche cliniche e parametri di laboratorio della popolazione studiata al basale.

Parametri	Totale 89 paz.	Maschi 44 paz. (49,4%)	Femmine 45 paz. (50,6%)
Età (anni)	61 \pm 7	60 \pm 9	62 \pm 8
Peso (kg)	101,2 \pm 17,4	105,7 \pm 16,7	97,3 \pm 17,2
BMI (kg/m ²)	36,0 \pm 5,9	34,9 \pm 5,4	37,0 \pm 6,3†
Glicemia a digiuno (mg/dl)	165 \pm 43	165 \pm 42	165 \pm 44
Glicemia post-prandiale (mg/dl)	185 \pm 44	182 \pm 46	188 \pm 44†
HbA _{1c} (%)	7,72 \pm 0,85	7,9 \pm 0,9*	7,5 \pm 0,8
Durata del diabete (anni)	9,7 \pm 6,5	9,6 \pm 5,5	9,7 \pm 7,4
Durata del follow-up (mesi)	3,2 \pm 2,0	3,1 \pm 2,1	3,3 \pm 1,9
Pressione arteriosa sistolica (mmHg)	138 \pm 14	137 \pm 13	138 \pm 15
Pressione arteriosa diastolica (mmHg)	79 \pm 8	78 \pm 7	78 \pm 9

I dati sono espressi come media \pm DS. * p < 0,01 vs femmine. † p < 0,01 vs maschi.

**Figura 1.**

Efficacia dell'exenatide LAR rappresentata dalla riduzione significativa del valore di emoglobina glicata a fine studio.

Shapiro-Wilk. Le differenze al basale per ogni variabile continua, sono state valutate con il test di Mann-Withney nel caso di variabili non parametriche o con il test t-Student nel caso di variabili gaussiane. Il livello di significatività è stato fissato per un valore del p-value < 0,05.

Risultati

La popolazione individuata era costituita da 89 soggetti, 45 F (50,6%) e 44 M (49,45), con età anagrafica media di 61 ± 7 anni (range 41-78 anni) e un'età media di malattia di $9,68 \pm 6,52$ anni (range 1-38 anni). Le caratteristiche generali della popolazione al basale sono indicate in Tabella I.

Per tali caratteristiche generali non si sono osservate differenze significative tra maschi e femmine, a parte un valore di HbA_{1c} maggiore nei maschi e un valore di BMI e di glicemia post-prandiale superiori nelle femmine.

Il trattamento con exenatide LAR ha comportato, rispetto al valore basale, una riduzione significativa ($p < 0,01$) del valore medio dell'HbA_{1c} (-1,06%), della glicemia a digiuno (-24 mg/dl) e

di quella post-prandiale (-39 mg/dl) (Fig. 1, Tab. II). Parallelamente al miglioramento del controllo glicemico si è osservata anche una riduzione significativa del peso corporeo, del BMI e della pressione arteriosa sistolica ($p < 0,01$ per tutti i parametri). Mentre non si sono osservate differenze per quanto riguarda la pressione arteriosa diastolica (Tab. II).

L'analisi dei diversi trattamenti associati all'exenatide LAR ha dimostrato che il farmaco era utilizzato nel 58% dei casi in combinazione con sola metformina, nel 29% in triplice associazione con metformina e sulfaniluree, nel 7% con sola sulfanilurea e nel 5% in combinazione con metformina e pioglitazone.

Durante l'osservazione solo 9 degli 89 soggetti non hanno completato il follow-up a 6 mesi: 3 per fallimento farmacologico della exenatide LAR (mancata riduzione dell'emoglobina glicata), 5 per intolleranza (nausea, diarrea e vomito) e 1 per reazione nel sito di iniezione.

Il trattamento con exenatide LAR era associato globalmente a un basso rischio di ipoglicemie (3,4% dei pazienti), che erano a carico esclusivamente dei pazienti che associavano, al GLP-1 agonista, una sulfanilurea.

Infine, la valutazione per sottogruppi dell'efficacia del trattamento, espressa in termini di riduzione di HbA_{1c}, evidenziava come il farmaco fosse tanto più efficace quanto minore era la durata di malattia e questo indipendentemente dal valore di HbA_{1c} al basale (Tab. III). In aggiunta, l'associazione di exenatide LAR con una sulfanilurea era associato a una minor efficacia del farmaco e a una maggior probabilità di andare incontro a un fallimento terapeutico.

Discussione

La terapia con exenatide LAR conferma, nella real life, i dati di efficacia sia in termini di controllo glicemico sia di effetti sul peso corporeo e sul BMI, riportati in letteratura³⁷. La nostra osservazione evidenzia come tale effetto si verifica già nel breve termine (entro 6 mesi dall'inizio del trattamento) e che il trattamento è in grado di ridurre in maniera significativa sia la glicemia a digiuno sia quella post-prandiale. Nella pratica clinica dei

Tabella II. Andamento dei principali parametri in studio al basale e a fine studio.

Parametri	Basale	Fine studio	Differenza
Glicemia a digiuno (mg/dl)	165 ± 43	141 ± 26*	-24
Glicemia post-prandiale (mg/dl)	185 ± 44	146 ± 22*	-29
Peso (kg)	101,2 ± 17,4	97,2 ± 14,8*	-4
BMI (kg/m ²)	36,0 ± 5,9	34,9 ± 5,8*	-1,1
Pressione arteriosa sistolica (mmHg)	138 ± 14	130 ± 11*	-8
Pressione arteriosa diastolica (mmHg)	79 ± 8	78 ± 9	-1

I dati sono espressi come media ± DS. * p < 0,01 vs basale.

Tabella III. Variazioni di emoglobina glicata in relazione alla durata di malattia.

Durata di malattia	HbA _{1c} media al basale (%)	HbA _{1c} media ultimo follow-up (%)	HbA _{1c} delta (%)
< 5 anni	7,98	6,54	-1,44
5-10 anni	8,21	6,95	-1,26
> 10 anni	7,77	7,22	-0,55

nostri Centri la tendenza è quella di iniziare il trattamento con questo farmaco nei pazienti francamente obesi (BMI > 35), con durata di malattia mediamente elevata e controllo glicemico non adeguato, con iperglicemia sia a digiuno sia post-prandiale. Tale atteggiamento prescrittivo è analogo a quello rilevato per un altro GLP-1 agonista, la liraglutide, in un precedente studio effettuato nel 2011 presso i Centri Diabetologici del Friuli Venezia Giulia ¹¹: in sostanza dopo 4 anni i diabetologi tendono a prescrivere gli agonisti recettoriali del GLP1 “long acting” a pazienti con le medesime caratteristiche fenotipiche.

In aggiunta, il comportamento osservato è quello di associare, prevalentemente, in duplice combinazione, l'exenatide LAR, alla terapia con metformina o sulfanilurea o in triplice combinazione con metformina e sulfanilurea.

La riduzione della pressione arteriosa sistolica, da noi rilevata, conferma ulteriormente l'efficacia di questa molecola nel migliorare il rischio cardiovascolare nei pazienti con DMT2.

Confrontando i dati di tollerabilità che emergono dalla letteratura, con quelli osservati nella pratica clinica, emerge come per questo farmaco gli effetti collaterali si verificano in una percentuale molto più bassa nella real life sia per quanto riguarda quelli a livello del tratto gastrointestinale, sia per le reazioni nel sito di iniezione ^{2,9}.

Infine, una bassa percentuale di pazienti è andato incontro alla sospensione del farmaco per fallimento terapeutico, quantomeno nel breve termine.

In conclusione, nella nostra esperienza clinica i dati raccolti confermano i potenziali effetti benefici della exenatide LAR sia sul controllo glicemico, sia sugli altri fattori di rischio cardiovascolare (peso, BMI e pressione arteriosa). A questo si aggiunge la buona tollerabilità e sicurezza del farmaco (solo 6 pazienti hanno sospeso il trattamento per intolleranza). La tendenza a utilizzare il farmaco prevalentemente in pazienti con lunga durata di malattia e associato alle sulfaniluree, fattori questi che aumentano la probabilità di fallimento terapeutico, inducono a rivedere alcuni comportamenti della nostra pratica clinica al fine di sfruttare al meglio le caratteristiche e l'efficacia di tale classe di farmaci. Il proseguimento del monitoraggio, nel tempo, di questi pazienti ci permetterà di definire ancora meglio nel lungo termine l'efficacia e la tollerabilità del farmaco

Bibliografia

- Giorgino F, Leonardini A, Natalicchio A, et al. *Multifactorial intervention in type 2 diabetes: the promise of incretin-based therapies*. J Endocrinol Invest 2011;34:69-77.
- Meier JJ. *GLP-1 receptor agonists for individualized treatment of type 2 diabetes mellitus*. Nat Rev Endocrinol 2012;8:728-42.
- Drucker DJ, Buse JB, Taylor K, et al. *Exenatide once weekly versus twice daily for the treatment of type 2 diabetes: a randomised, open-label, non-inferiority study*. Lancet 2008;372:1240-50.
- Buse JB, Rosenstock J, Sesti G, et al. *Liraglutide once a day versus exenatide twice a day for type 2 diabetes: a 26-week randomised, parallel-group, multinational, open-label trial (LEAD-6)*. Lancet 2009;374:39-47.
- Kapitza C, Forst T, Coester HV, et al. *Pharmacodynamic characteristics of lixisenatide once daily versus liraglutide once daily in patients with type 2 diabetes insufficiently controlled on metformin*. Diabetes Obes Metab 2013;15:642-9.
- Rosenstock J, Raccach D, Koranyi L, et al. *Efficacy and safety of lixisenatide once daily versus exenatide twice daily in type 2 diabetes inadequately controlled on metformin: a 24-week, randomized, open-label, active-controlled study (GetGoal-X)*. Diabetes Care 2013;36:2945-51.
- Buse JB, Nauck M, Forst T, et al. *Exenatide once weekly versus liraglutide once daily in patients with type 2 diabetes (DURATION-6): a randomised, open-label study*. Lancet 2013;381:117-24.
- Pratley RE, Nauck MA, Barnett AH, et al. *Once-weekly albiglutide versus once-daily liraglutide in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on oral drugs (HARMONY 7): a randomised, open-label, multicentre, non-inferiority phase 3 study*. Lancet Diabetes Endocrinol 2014;2:289-97.
- Trujillo JM, Nuffer W, Ellis SL. *GLP-1 receptor agonists: a review of head-to-head clinical studies*. Ther Adv Endocrinol Metab 2015;6:19-28.
- AMD-SID. *Standard italiani per la cura del diabete mellito 2014*.
- Candido R, Pellegrini MA, Felace G, et al. *Ruolo di Liraglutide nella gestione dei pazienti con diabete tipo 2: l'esperienza della Regione Friuli Venezia Giulia*. In: Atti del Congresso Nazionale della Società Italiana di Diabetologia, Torino, 23-26 maggio 2012. Il Diabete 2012:97.

Autocontrollo Glicemico nel paziente con diabete mellito

Graziano Di Cianni
Emilia Lacaria

UOC Diabetologia e Malattie del Metabolismo,
ASL 6 Livorno

Il diabete mellito rappresenta un rilevante problema sanitario e il suo progressivo aumento nella nostra popolazione espone a conseguenze potenzialmente devastanti per l'organizzazione sanitaria del paese.

Componente essenziale della gestione del diabete è l'autocontrollo glicemico (SMBG). Questo termine fa riferimento alla misurazione strutturata della glicemia capillare, all'interpretazione dei risultati glicemici ottenuti e ai conseguenti interventi terapeutici coerenti a migliorarli ¹.

Il monitoraggio della glicemia capillare riveste un'importanza fondamentale seppur differente nella cura dei diversi tipi di diabete mellito. L'autocontrollo quotidiano è indispensabile nella gestione della malattia diabetica tipo 1, sia per ottenere un buon controllo glicometabolico, sia per ridurre il rischio di ipoglicemia ²⁻⁶. L'importanza del ruolo dell'automonitoraggio glicemico e la frequenza dei controlli nella cura del diabete mellito tipo 2 appare, invece, ancora non ben definito. Esso rappresenta tuttavia, la modalità più efficace per il controllo dell'iperglicemia postprandiale e, quindi, per l'adozione della terapia più appropriata e personalizzata del singolo paziente ^{1 7-9}.

È fondamentale quindi fare una distinzione tra ruolo del SMBG nel diabete tipo 1 piuttosto che nel diabete tipo 2:

- nel diabete mellito tipo 1, la maggior parte degli studi clinici ha evidenziato il ruolo centrale dell'autocontrollo nel raggiungimento di un buon controllo glicemico. Il monitoraggio glicemico domiciliare nel paziente diabetico tipo 1 deve essere eseguito prima di ogni iniezione di insulina in modo tale da aggiustarne eventualmente il dosaggio, sia in base al valore della glicemia, sia al contenuto di carboidrati del pasto. Nei pazienti in terapia intensiva multiiniettiva e/o con microinfusore il controllo delle glicemie capillari, secondo le raccomandazioni ADA (*American Diabetes Association*), dovrebbe essere eseguito sistematicamente prima dei pasti e degli spuntini, occasionalmente dopo i pasti principali, prima di andare a letto e prima di un esercizio fisico, sempre nel sospetto di ipoglicemia, dopo la correzione delle ipoglicemie, prima di guidare. In questi pazienti l'automonitoraggio glicemico rappresenta uno strumento fondamentale finalizzato ad adeguare la dose di insulina in rapporto all'attività fisica e a ridurre il rischio di ipoglicemia, e per tale motivo esso deve essere considerato come un componente essenziale dell'autogestione quotidiana di questo tipo di pazienti. L'uso dell'autocontrollo per raggiungere un obiettivo glicemico il più possibile vicino alla normalità consente di ridurre il rischio di complicanze microangiopatiche nel diabete tipo 1 ^{2 3};
- le evidenze inerenti l'automonitoraggio glicemico nel diabete mellito tipo 1 sono verosimilmente trasferibili anche al paziente diabetico tipo 2 in trattamento insulinico intensivo. Inoltre l'automonitoraggio a digiuno si è dimostrato essenziale anche per il raggiungimento di un buon controllo glicemico nel diabetico tipo 2 in trattamento con

Indirizzo per la corrispondenza

GRAZIANO DI CIANNI
g.dicianni@usl6.toscanan.it

antidiabetici orali associati a un'insulina a lunga durata d'azione¹⁰;

- nel diabete tipo 2 non insulino-trattato, il ruolo dell'autocontrollo è ancora controverso. A favore del monitoraggio glicemico sono i risultati emersi dallo studio PRISMA, che sottolineano come un monitoraggio intensivo strutturato eseguito in soggetti diabetici tipo 2 non in terapia insulinica (4 misurazioni/die per 3 gg/settimana) determini una riduzione dell'HbA_{1c} significativamente maggiore rispetto ai soggetti che non eseguivano tale monitoraggio^{11 12}.

L'ultima metanalisi pubblicata dalla Cochrane¹³ evidenzia, inoltre, che l'autocontrollo glicemico nei soggetti non insulino-trattati di nuova diagnosi, al follow-up a 1 anno, si traduce in una riduzione significativa dei livelli di HbA_{1c} rispetto al gruppo di controllo. Tale dato sottolinea quindi come l'inizio di un precoce intervento educativo, entro il primo anno dalla diagnosi, permetta di ottenere un migliore effetto a lungo termine¹⁴.

Autocontrollo strutturato e personalizzato

Il termine autocontrollo "strutturato" si riferisce sostanzialmente all'esecuzione del test glicemico capillare con la giusta frequenza, al momento giusto e nella giusta situazione. La frequenza dei controlli glicemici deve essere determinata su base individuale tenendo conto del tipo di diabete e dello schema di terapia.

Alla luce di quanto sopra, le raccomandazioni ADA e gli Standard Italiani per la Cura del Diabete Mellito^{7 15} hanno individuato cinque classi di pazienti, in funzione della terapia e del quadro clinico.

1. *Pazienti in trattamento insulinico intensivo (trattamento multi-iniettivo o microinfusore)*: sono necessari, di regola, 5 controlli/die ma è possibile effettuare 4 controlli/die in condizioni di controllo glicemico stabile. Per i pazienti in terapia con microinfusore, per le pazienti con diabete pregestazionale in gravidanza e per i soggetti con età inferiore a 18 anni sono suggeriti 6-8 controlli/die; un controllo più stretto può essere necessario nei bambini più piccoli. Anche per i pazienti che iniziano il trattamento insulinico è auspicabile un numero maggiore di controlli (6-7/die) per il primo trimestre. È consigliato un numero illimitato di controlli in condizioni di squilibrio glicemico o malattie intercorrenti, per periodi limitati alla risoluzione dell'evento.
2. *Pazienti in trattamento insulinico non intensivo o in trattamento combinato*: si consiglia un numero di controlli quotidiani pari al numero di iniezioni +20% in condizioni di controllo glicemico stabile. Nei pazienti che presentano un rischio elevato di ipoglicemia o conseguenze potenzialmente gravi dell'ipoglicemia (coronaropatia, vasculopatia cerebrale, retinopatia proliferante) e nei soggetti che svolgono professioni in grado di esporli a un rischio potenzialmente grave di ipoglicemie è consigliabile un monitoraggio più

stretto (2-4 controlli/die). Per i pazienti che iniziano il trattamento insulinico possono essere utili un numero maggiore di controlli (2-4/die) per il primo trimestre. È consigliato un numero illimitato di controlli in condizioni di squilibrio glicemico o malattie intercorrenti, per periodi limitati alla risoluzione dell'evento.

3. *Pazienti in trattamento con ipoglicemizzanti orali secretagoghi (sulfaniluree, glinidi)*: si consiglia un numero di controlli pari a un profilo settimanale su 6 punti in condizioni routinarie e fino a 2 controlli/die in presenza di rischio elevato di ipoglicemia o conseguenze potenzialmente gravi dell'ipoglicemia e nei soggetti che svolgono professioni in grado di esporli a un rischio potenzialmente grave di ipoglicemie. Per i soggetti diabetici non insulino-trattati è raccomandato un automonitoraggio più intensivo, concentrato in brevi periodi di tempo (3-6 mesi), alla diagnosi e periodicamente, soprattutto quando viene modificata la terapia, per raccogliere dati che facilitino l'identificazione degli andamenti della glicemia nel corso della giornata. È consigliato un numero illimitato di controlli in condizioni di squilibrio glicemico o malattie intercorrenti, per periodi limitati alla risoluzione dell'evento.
4. *Pazienti in trattamento dietetico e/o con farmaci insulinosensibilizzanti e/o incretino-mimetici e/o antiperglicemici*: viene suggerito un automonitoraggio concentrato in brevi periodi di tempo, all'inizio della malattia e periodicamente, per raccogliere dati che facilitino l'identificazione degli andamenti della glicemia nel corso della giornata, ad esempio un profilo a 6 punti al mese, o un profilo per 6 giorni ogni trimestre. È consigliato un numero illimitato di controlli in condizioni di squilibrio glicemico o malattie intercorrenti, per periodi limitati alla risoluzione dell'evento.
5. *Pazienti con diabete gestazionale*: la frequenza dei controlli suggerita per le donne con diabete gestazionale in trattamento dietetico è di 2 controlli/die. Si deciderà per l'eventuale intensificazione del monitoraggio in relazione alle singole situazioni cliniche, fino allo schema a 7-8 punti/die per le pazienti in trattamento insulinico intensivo.

L'autocontrollo glicemico è uno strumento fondamentale nella gestione quotidiana della malattia diabetica. Esso non è solo un mero strumento di monitoraggio, ma rappresenta un aspetto importante nell'ambito dei programmi di educazione terapeutica.

L'efficacia dell'autocontrollo glicemico dipende anche e soprattutto dalla capacità del personale sanitario di trasferire al paziente le abilità necessarie. La formazione di personale qualificato è dunque fondamentale nel favorire lo sviluppo delle capacità del paziente, che dovrebbe quindi essere educato ad avere le abilità necessarie per effettuare la rilevazione della propria glicemia, saper interpretare i risultati, percepire il nesso fra specifici comportamenti alimentari e comportamentali e i risultati della misurazione glicemica e, infine, essere in grado di attuare comportamenti correttivi in risposta ai risultati dell'automonitoraggio.

Scelta del glucometro: differenti strumenti e differenti pazienti

Nella scelta di uno strumento rispetto a un altro è necessario in prima battuta prendere in considerazione le caratteristiche del paziente e la situazione ambientale in cui viene utilizzato (Tab. I). In commercio sono presenti differenti modelli di glucometro e ciascuno di essi si caratterizza per molteplici aspetti, la maggior parte dei quali sono riassunti nella Tabella I.

La facilità di utilizzo del glucometro rappresenta un aspetto fondamentale per lo stesso operatore sanitario (diabetologo, medico di medicina generale, infermiere specializzato) in quanto, per la valutazione nel tempo dell'autocontrollo, è importante che le informazioni ottenute siano recuperabili con semplicità dalla memoria. Vi sono delle funzioni base all'interno della memoria del glucometro (glicemia, data, ora) dalle quali non si può prescindere, ed eventuali caratteristiche più avanzate sono da considerarsi un valido aiuto in relazione all'intensità della terapia e al grado di compliance e autogestione del singolo paziente. Alcuni strumenti sono inoltre in grado di registrare e analizzare i dati dell'autocontrollo dopo download in diversi formati analitici (grafici, indici di variabilità glicemica, ecc.), consentendo quindi una migliore gestione della terapia e disponendo di uno strumento obiettivo ai fini della valutazione delle ipoglicemie.

Le Aziende Sanitarie devono garantire la disponibilità di scelta tra modelli diversi in relazione alle caratteristiche dei singoli pazienti. L'evoluzione tecnologica ha ampiamente favorito la semplicità d'uso dei *devices* e la prevenzione di errori di utilizzo degli stessi ¹⁵.

Accuratezza glucometro - Norme ISO

La scelta del glucometro deve rispettare le esigenze, le caratteristiche e le capacità manuali ed intellettive del singolo paziente. Nelle raccomandazioni a cura di un gruppo di lavoro intersocietario AMD-SID-SIEDP-OSDI-SIBioc-SIMel ¹⁶ sono stati definiti i requisiti qualitativi minimi e quelli desiderabili relativamente alle prestazioni analitiche, quale strumento guida fondamentale per operare una scelta accurata dello strumento di monitoraggio glicemico da adottare. Le raccomandazioni esplicitate nel documento sono allineate a quelle proposte dallo standard ISO 15197 (2003) ma, più di recente, sono state pubblicate ¹⁷ le nuove norme ISO che prevedono requisiti più stringenti per la valutazione della performance dei dispositivi in termini di accuratezza e precisione (ISO/FDIS 15197). Oltre ad aver definito criteri maggiormente stringenti di accuratezza sono stati introdotti, inoltre, criteri di valutazione di accuratezza per l'utente e di valutazione dell'interferenza e dell'ematocrito.

In Italia sono ancora poco diffusi i programmi di Valutazione Esterna di Qualità (VEQ) dedicati esplicitamente agli strumenti portatili e quelli operativi presentano problemi ancora non risolti di commutabilità dei materiali. Appare tuttavia auspicabile che le strutture di riferimento diabetologico e di laboratorio scelgano una strategia a questo proposito, basata su un programma di VEQ o su confronto tra dati.

Nell'ambito del controllo di qualità è importante distinguere un controllo interno da uno esterno. L'esecuzione del controllo di qualità interno, che dovrebbe essere eseguito dal personale infermieristico competente e in collegamento con la struttura del laboratorio dedicata alle analisi decentrate, è fondamentale per la valutazione della precisione e dunque della riproducibilità nel

Tabella I.

Paziente	Glucometro
Età	Dimensioni dello strumento
Tipo e intensità della terapia	Tipo di enzima e le interferenze
Stile di vita	Tecnologia di misura (elettrochimico, riflettometrico)
Eventuale tipo di attività sportiva	Riferibilità della calibrazione (sangue o plasma), caratteristiche analitiche, modalità di calibrazione
Condizioni/temperatura dell'ambiente domestico	Facilità d'uso, modalità d'inserzione ed espulsione della striscia (impatto ambientale-sicurezza), il display e la sua leggibilità
Compliance all'esecuzione dell'automonitoraggio	Possibile determinazione di altri test o parametri calcolati
Capacità di attuare comportamenti correttivi in risposta ai risultati dell'automonitoraggio	Capacità di interagire via bluetooth o wireless con la pompa insulinica
Grado di informatizzazione	Capacità di memorizzare i valori glicemici e di eseguire lo scarico dei dati in ambulatorio
Limitazioni manuali o visive	Possibile funzione di suggerimento bolo (per i pazienti in terapia insulinica intensiva)

tempo. La finalità del controllo di qualità interno è quindi quella di identificare tendenze alla deriva o instabilità ed errori di conservazione dei materiali o di gestione dell'analisi. È comunque importante consultare la competenza del laboratorio per la pianificazione del programma sulla base del contesto operativo locale. Obiettivo principale di questo tipo di controllo sono certamente i pazienti in terapia insulinica intensiva, particolarmente esposti a rischi connessi a errori di determinazione della glicemia e quindi della dose di insulina.

Il controllo di qualità esterno è finalizzato, invece, alla misura dell'inesattezza e va gestita in diretta collaborazione con la struttura del laboratorio delegata alla gestione delle analisi decentralizzate, elaborando una strategia gestionale idonea allo specifico contesto locale. L'orientamento è quello di mantenere il sistema analitico allineato ai criteri minimi proposti dalla norma ISO 15197.

La riferibilità di ogni tipologia di glucometro può essere ottenuta attraverso il dosaggio periodico di materiali di controllo interni. Nella gestione dei risultati di tale programma devono essere definiti a priori i limiti di accettabilità e le eventuali azioni correttive.

Conclusioni

In conclusione, come riportato negli Standard Italiani per la Cura del Diabete Mellito SID e AMD del 2014, l'autocontrollo glicemico deve essere inteso come un vero e proprio strumento terapeutico da prescrivere secondo precise indicazioni e con la scelta degli strumenti ritenuti più idonei da parte del diabetologo e/o del medico di medicina generale dove sia stato istituito un regime di assistenza integrata; tale prescrizione deve quindi essere preceduta da un addestramento pratico strutturato del personale sanitario e accompagnata da un sistema di distribuzione capillare assimilabile, per efficienza, a quello dei farmaci¹⁵.

I risultati sul beneficio dell'autocontrollo e la sua importanza nell'ambito di una strategia globale di cura sono evidenti nel trattamento del diabete mellito tipo 1 e anche nel diabete mellito tipo 2 non insulino-trattato molti studi hanno dimostrato come il SMBG si associ ad un miglioramento del compenso glicometabolico.

La scelta del glucometro non deve essere casuale ma appare necessario selezionare il device in base alle necessità del singolo paziente e, soprattutto, in grado di rispondere a requisiti specifici di qualità (ISO 15197).

Bibliografia

- ¹ Cavalot F, Pagliarino A, Valle M, et al. *Postprandial blood glucose predicts cardiovascular events and all-cause mortality in type 2 diabetes in a 14-year follow-up: lessons from the San Luigi Gonzaga Diabetes Study*. Diabetes Care 2011;34:2237-43.
- ² The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. *The*

effect of intensive treatment of Diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. N Engl J Med 1993;329:977-86.

- ³ White NH, Cleary PA, Dahms W, et al. *Beneficial effects of intensive therapy of Diabetes during adolescence: outcomes after the conclusion of the Diabetes Control and Complications Trial (DCCT)*. J Pediatr 2001;139:804-12.
- ⁴ Weissberg-Benchell J, Antisdel-Lomaglio J, Seshadri R. *Insulin pump therapy: a meta-analysis*. Diabetes Care 2003;26:1079-8. Diabetes Control and Complications Trial Research Group. *Effect of intensive Diabetes treatment on the development and progression of long-term complications in adolescents with insulin-dependent diabetes mellitus: Diabetes Control and Complications Trial*. J Pediatr 1994;125:177-188
- ⁵ *The absence of a glycemic threshold for the development of long-term complications: the perspective of the Diabetes Control and Complications Trial*. Diabetes 1996;45:1289-1298
- ⁶ Coster S, Gulliford M, Seed P, et al. *Monitoring blood glucose control in diabetes mellitus: a systematic review*. Health Technol Assess 2000;4:i-93
- ⁷ American Diabetes Association-*Standards of Medical Care in Diabetes 2015*.
- ¹⁰ Pozzilli P, Leslie RD, Chan J, et al. *The A1C and ABCD of glycaemia management in type 2 diabetes: a physician's personalized approach*. Diabetes Metab Res Rev 2010;26:239-244
- ⁹ Ceriello A, Gallo M, Armentano V, et al.; Associazione Medici Diabetologi. *Personalizing treatment in type 2 diabetes: a self-monitoring of blood glucose inclusive innovative approach*. Diabetes Technol Ther 2012;14:373-8.
- ¹⁰ White RD. *The treat-to-target A1C approach to control type 2 diabetes and prevent complications*. Adv Ther 2007;24:545-59
- ¹¹ Scavini M, Bosi E, Cerriello A, et al. *Prospective, randomized trial on intensive SMBG management added value in non-insulin-treated T2DM patients (PRISMA): a study to determine the effect of a structured SMBG intervention*. Acta Diabetol 2013;50:663-72.
- ¹² Giorgino F. *L'automonitoraggio glicemico nel diabete tipo 2 non trattato con insulina: il contributo dello studio PRISMA*. G It Diabetol Metab 2012;32:53-5.
- ¹³ Malandas UL, Welschen LMC, Riphagen II, et al. *Self monitoring of blood glucose in patients with type 2 diabetes mellitus who are not using insulin*. Cochrane Database Syst Rev 2012;1:CD005060
- ¹⁴ Hemmingsen B, Lund S, Gluud C, et al. *Intensive glycaemic control for patients with type 2 diabetes: systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis of randomised clinical trials*. BMJ 2011;343:d6898.
- ¹⁵ AMD-SID. *Standard italiani per la cura del diabete mellito 2014*. www.standarditaliani.it.
- ¹⁶ AMD-SID-SIEDP-OSDI-SIBioc-SIMel. *Raccomandazioni per l'autocontrollo della glicemia nel paziente diabetico - 2012*. www.siditalia.it/pubblicazioni/raccomandazioni.html
- ¹⁷ International Diabetes Federation. *IDF Guideline on self-monitoring of blood glucose in non-insulin treated type 2 diabetes - 2008*. http://www.idf.org/guidelines/self-monitoring.

Risposte ai precedenti questionari 2015, vol. 15, n. 2

Stile di vita ancestrale e collisione evolutiva . Parte 3 – L'acido urico: un'amicizia finita male • F. Gregorio, M. Sudano, D. Gregorio, N. Musacchio

- 1) Il silenziamento dell'uricasi è presente:
 - a. in tutte le scimmie
 - b. solamente nelle grandi scimmie**
 - c. solamente nell'uomo
 - d. in tutti i mammiferi del nuovo mondo
- 2) Il silenziamento dell'uricasi determina livelli di acido urico mediamente:
 - e. inferiori ai 3 mg/dl nelle popolazioni primitive**
 - f. superiori a 6 mg/dl in tutte le grandi scimmie
 - g. non modifica sensibilmente i livelli di acido urico rispetto ai mammiferi che esprimono l'enzima
 - h. sempre superiori ai 6 mg/dl
- 3) L'aumento dei livelli di acido urico potrebbe aver determinato vantaggi evolutivi tranne:
 - a. l'aumento dell'attività antiossidante
 - b. l'aumento della massa e della potenza muscolare**
 - c. un effetto neuroprotettivo sul sns
 - d. un effetto lipogenetico a livello epatico
- 4) L'acido urico è in grado di determinare:
 - a. una riduzione della pressione arteriosa
 - b. un aumento della pressione arteriosa assolutamente sodio-indipendente
 - c. un aumento della pressione arteriosa solo inizialmente sodio-indipendente**
 - d. non ha effetti sulla pressione arteriosa

La chirurgia bariatrica nel paziente con diabete mellito tipo 2 • L. Busetto

- 1) Secondo gli standard dell'ADA, qual è il livello di BMI sopra il quale la chirurgia bariatrica dovrebbe essere considerata in un paziente diabetico?
 - e. > 50 kg/m²
 - f. > 40 kg/m²
 - g. > 35 kg/m²**
 - h. > 30 kg/m²
- 2) Quale di queste procedure chirurgiche ha la minore mortalità operatoria?
 - a. diversione bilio-pancreatica
 - b. by-pass gastrico
 - c. bendaggio gastrico**
 - d. sleeve gastrectomy

3) Qual è il numero di pazienti che è necessario operare (NNT) per prevenire un caso di diabete nei successivi 10 anni nei pazienti con pre-diabete arruolati nello studio SOS?

- e. 1,3**
- f. 7,0
- g. 13,0
- h. 17,0

4) Quale di questi fattori clinici è risultato aumentare la probabilità di remissione del diabete dopo chirurgia bariatrica?

- a. maggiore presenza di retinopatia diabetica
- b. maggiore durata del diabete
- c. minore durata del diabete**
- d. presenza contemporanea di ipertensione arteriosa

Acromegalia: uno studio di prevalenza in Sicilia • S. Cannavò, S. Puglisi, O.R. Cotta, S. Inferrera, S. Marino, U. Alecci

- 1) L'acromegalia è causata più frequentemente da:
 - a. un macroadenoma ipofisario**
 - b. un microadenoma ipofisario
 - c. un tumore neuroendocrino
- 2) Negli studi epidemiologici più recenti basati su registri di malattia, la prevalenza di acromegalia è intorno a:
 - a. 1000 casi x milione di abitanti
 - b. 500 casi x milione di abitanti
 - c. 100 casi x milione di abitanti**
- 3) L'acromegalia clinicamente silente si può riscontrare più facilmente nei pazienti con:
 - a. gozzo
 - b. prolattinoma**
 - c. malattia di Cushing
- 4) La cosecrezione di TSH in un adenoma GH secernente:
 - a. maschera gli effetti clinici dell'ipersecrezione di GH**
 - b. esalta gli effetti clinici dell'ipersecrezione di GH
 - c. non modifica gli effetti clinici dell'ipersecrezione di GH
- 5) Nei pazienti con acromegalia clinicamente silente i livelli di IGF-1 sono in genere:
 - a. molto elevati
 - b. moderatamente elevati**
 - c. normali