

Il Diabete di Arturo

Un “repentino” scompenso glico-metabolico

Virtù e miracoli dell’insulina

Antefatto

Il signor Arturo mi cerca, preoccupato, da qualche giorno. Non ci conosciamo: è il suo medico di famiglia, un mio collega storico, che lo indirizza a me, preoccupato da un recente scompenso glico-metabolico che non sembra riconoscere nessuna apparente causa.

Ha 56 anni, produttore agricolo stagionale, normopeso, indice di massa corporea (BMI) 26, longilineo, anamnesi sanitaria abbastanza povera di eventi salienti, tranne la comparsa di una forma modesta di diabete mellito tipo 2, scoperta sei anni prima casualmente. Il compenso metabolico è stato, a suo dire, negli anni passati sempre accettabile, tanto che 1500 mg in 3 somministrazioni di metformina erano sufficienti a tenere buoni profili metabolici. In effetti, mostra diverse emoglobine glicate degli anni precedenti che non superano il 6,5%.

Da qualche mese si è accorto di una progressione preoccupante delle glicemie, tanto che nelle ultime settimane sia i valori a digiuno che post-prandiali si sono elevati fino a raggiungere e superare talvolta i 400 mg/dl. Gli esami di laboratorio, richiesti immediatamente dal suo medico di famiglia, rivelano un’emoglobina glicata di 10,50%.

Una richiesta di visita diabetologica urgente presso il Centro Unico di Prenotazione locale toglie ogni illusione al medico e al paziente: la visita non potrà essere espletata se non fra due mesi. A questo punto il curante lo indirizza alle mie cure.

Primo step

Uno scompenso repentino?

L’esame obiettivo mostra chiaramente una riduzione significativa del tessuto adiposo sottocutaneo in tutte le sedi, una cute rugosa e secca, apparato pilifero scarso e rado, un apparato muscolare abbastanza trofico e ben rappresentato. Non accusa stanchezza né, in prima istanza, si lamenta di poliuria, anche se, interrogato specificatamente, riferisce di un progressivo aumento della diuresi negli ultimi mesi, a volte anche con due risvegli notturni per urinare. Non riferisce polifagia.

Interrogato sull’andamento del peso corporeo prima, durante e dopo l’insorgenza del diabete, riferisce di essere lievemente aumentato di peso dai 40 ai 50 anni e di avere perso circa 6 kg negli ultimi 5 anni.

Segue un regime dietetico abbastanza conforme a quello consigliato, senza alcuna pulsione di contravvenire alla dieta assegnata perché non avverte grande appetito.

Non accusa particolari malesseri, forse un po’ di secchezza della bocca, una lieve stanchezza, voglia di frutta.

Corrado Artale

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

Obiettivi

- Saper interpretare le reazioni emotive del paziente in occasione di eventi che rimettono in discussione l’immagine di sé, rivoluzionando lo stile e la qualità di vita
- Saper adattare gli obiettivi terapeutici alle reali esigenze, limiti e aspettative delle persone. Assicurarci l’aderenza alle cure con progetti condivisi che restituiscono speranza
- Conoscere i meccanismi e le caratteristiche dello scompenso glicemico per studiarne le cause e adottare i corretti interventi terapeutici
- Conoscere i “device” di somministrazione insulinica per addestrare velocemente e adeguatamente ogni tipologia di paziente diabetico
- Conoscere pregi e difetti della terapia insulinica intensiva, valutando in tempo i prodromi di un rientro all’equilibrio metabolico
- Conoscere l’ipoglicemia e saper addestrare i pazienti al suo riconoscimento precoce e ai corretti interventi terapeutici

Indirizzo per la corrispondenza

CORRADO ARTALE
c.artale1@virgilio.it

Lo accompagna, preoccupata, la moglie abbastanza più giovane di lui. Approfitto per chiedere se sono presenti difficoltà nelle loro abitudini sessuali. Entrambi mi rassicurano, escludendo ogni anomalia. Sono molto allarmati dalle parole del proprio medico di famiglia e temono, giustamente, per il futuro (Box 1).

Box 1.

È possibile che lo scompenso si sia verificato in pochi mesi o settimane?

- Malgrado un'emoglobina glicata più recente, datata otto mesi prima del nostro incontro, ammontasse a 6,5%, alcuni segni fisici inducono a pensare che tale condizione si sia realizzata in tempi più lunghi, senza che il paziente abbia avvertito alcunché di anomalo. Un sottocutaneo ipotrofico può essere un segno di invecchiamento, ma può anche essere interpretato come effetto di una lenta perdita di peso. Stessa causa può addursi per la pelle troppo secca e la perdita dei peli cutanei. Di certo, quando le glicemie cominciano a elevarsi stabilmente oltre una media di 200 mg/dl, si intravedono i primi segni di poliuria e nicturia, che vanno aggravandosi con l'ulteriore innalzamento dei valori glicemici.
- È verosimile che la condizione di scompenso si sia verificata con una rapida progressione in occasione di un'infezione o altro evento stressante che il paziente, però, non ricorda e che si sia consolidata in assenza di verifiche glicemiche. In questo senso è sembrata essere di più recente insorgenza quando sono comparse glicemie molto elevate ai controlli sporadici.

Secondo step

Salti mortali, mani grandi e callose e il coraggio che restituisce la speranza

Dalla consapevolezza di essere affetto da una forma lieve di diabete mellito tipo 2, alla proposta di un trattamento insulinico intensivo, direi che vi è un bel salto mortale.

Eppure il signor Arturo, pur impallidendo per la mia proposta, ha la personalità giusta, si rende subito conto della necessità e si presta ad apprendere i rudimenti di una terapia iniettiva impegnativa, sia per l'aspetto tecnico-manuale, sia per quello della gestione del diario glicemico. Ha le mani grandi e rugose, la pelle dura e ruvida di chi lavora la terra sin da ragazzo, la penna per insulina sparisce dentro quelle mani.

L'aver avversione per gli aghi, non aver mai fatto un'iniezione, non gli impedisce di apprendere in pochi minuti come impugnare una penna per insulina, avvitare un ago, saper misurare le unità, fare la prima prova simulata d'iniezione a vuoto, iniettarsi nel sottocute della coscia, da solo, la prima dose di insulina biosimilare ritardata.

Tutto in anteprima nello studio del medico che gli ha appena consigliato il trattamento intensivo.

Sebbene turbato dagli eventi, ha un'adesione completa al mio progetto terapeutico. Gli ho promesso che sarà mia massima cura, se possibile, di sottrarlo al trattamento insulinico intensivo

appena le condizioni glico-metaboliche lo consentiranno. Molta speranza gli dà la mia considerazione terapeutica che un approccio aggressivo e intensivo dello scompenso produrrà in tempi ragionevoli una ripresa della sua funzione pancreatica, evenienza che ci consentirà approcci terapeutici meno stringenti e traumatizzanti, ma altrettanto efficaci. La promessa di una prossima riduzione delle somministrazioni insuliniche, la possibilità di affiancare o sostituire l'insulina con i nuovi farmaci, rende sicuro e robusto il patto di alleanza tra noi. Questo nostro primo incontro, così carico di nubi e foriero di dure e sgradevoli turbative della vita quotidiana del mite signor Arturo, si chiude con il sorriso di gratitudine e la voglia di vincere la propria battaglia. Restituire la speranza è la più grande vittoria per un medico (Box 2).

Box 2.

È corretto l'approccio terapeutico con un regime insulinico intensivo in una situazione clinica di questo tenore?

I valori riscontrati ai controlli domiciliari delle ultime settimane, compresi fra 200 e 400 mg/dl, e il reperto di una glicata così elevata non lasciano spazio ad altra alternativa terapeutica. La magrezza del signor Arturo è un altro indice che vi è un deficit primario d'insulina. Nessun'altra opzione terapeutica può essere attuata in queste situazioni cliniche. Buona parte delle ricorrenze di seguito esposte, riguardanti la necessità di usare subito insulina, si sono tutte verificate in Arturo. Ecco qui esposte le condizioni che impongono l'uso dell'insulina:

- glicemia a digiuno > 250 mg/dl;
- glicemia post-prandiale frequentemente > 300 mg/dl;
- HbA_{1c} > 10%;
- chetonuria;
- diabete sintomatico (perdita di peso, poliuria, polidipsia);
- gravidanza;
- patologie acute che richiedono ospedalizzazione;
- precedente cardiopatia ischemica ¹.

È frequente nei diabetici un'adesione così piena alle cure quando si passa da una terapia orale a bassa intensità e complessità alla terapia insulinica intensiva?

- Assolutamente no.
- Troppo spesso si verifica una reazione di sconforto nel paziente e una resistenza all'adattarsi alle iniezioni 4 volte al dì e al monitoraggio domiciliare della glicemia.
- Ciò avviene, soprattutto, quando la condizione di scompenso è pauci-sintomatica come in questo caso, vi siano dei vissuti esperienziali negativi rispetto all'insulina, avversione per le iniezioni, regimi lavorativi scomodi e lontani dalle condizioni igieniche raccomandate per determinare la glicemia capillare a orari stabiliti e praticare le iniezioni sottocutanee d'insulina. Non è infrequente che vi sia, nei pazienti meno istruiti, ancor viva l'antica leggenda metropolitana che l'insulina porti alla cecità o che sia l'ultima spiaggia per il diabete tipo 2 o una scelta terapeutica irreversibile.
- È proprio la conoscenza di questi fattori che rende difficile l'azione educativa del medico fornendo, nel contempo, una strategia di aggiramento delle prevenzioni e di coinvolgimento in un progetto terapeutico motivato e condiviso.

(continua)

Box 2 (segue).**Quanto è importante per il paziente un addestramento precoce, preciso e verificato al riconoscimento delle ipoglicemie, quando si decide per un regime insulinico intensivo?**

Nessuna terapia insulinica va intrapresa senza un adeguato programma di istruzione del paziente e dei suoi familiari. Non solo vanno indicate le varie forme cliniche dell'ipoglicemia, ma anche la loro prevedibilità in relazione all'azione tipica delle insuline, alla qualità dei pasti, all'attività fisica del paziente. Egli e i familiari devono essere in grado di sapere cosa fare in caso d'ipoglicemia ².

Terzo step**Una rapida virata del compenso**

Dieci giorni dopo la prima visita Arturo è puntualissimo con il suo diario glicemico e, dopo qualche piccolo aggiustamento dell'analogo insulinico rapido pre-prandiale, avvenuto per telefono, ha ottenuto che tutte le glicemie si tengano al di sotto dei 200 mg.

La settimana successiva Arturo torna a trovarmi. Ha avuto un modesto incremento ponderale, si sente molto bene, come da tempo non avveniva, la cute appare più distesa e idratata, ha acquistato una grande sicurezza nel gestire le iniezioni e mostra molta gratitudine.

Le glicemie sono ulteriormente migliorate, nessuna di esse supera i 150 mg/dl, cominciano a comparire valori inferiori ai 100 mg/dl nel primo pomeriggio.

Procuro un rinforzo educativo sui criteri da seguire in caso d'ipoglicemia e programma una modesta riduzione delle unità d'insulina.

Si sente rassicurato dai risultati e dalla riduzione delle dosi.

Una settimana più tardi compaiono delle ipoglicemie postprandiali (63, 58, 68 mg/dl) che il paziente non coglie, ma che sono oggetto di una nuova rivalutazione delle dosi e di un rinnovato fervore nell'istruzione sul come riconoscerle ed evitarle.

Nelle settimane che seguiranno il paziente riferisce di non aver alcun problema, di non aver mai rilevato glicemie superiori a 130 a digiuno e 140 dopo i pasti. Un mese e mezzo dopo torna per controllo clinico con un lieve incremento ponderale (2 kg in tutto dall'inizio del trattamento insulinico).

Sebbene non si siano verificate ipoglicemie, molti valori del diario glicemico sono inferiori ai 100 mg/dl. La somma delle unità insuliniche, somministrate in forma di analogo rapido, prima dei 3 pasti è di 18 U, fermo restando 8 U di insulina glargine biosimilare praticate prima di andare a letto.

È il momento di tentare uno svezzamento dall'insulina rapida e di reintrodurre la metformina. Lo invito a riprendere 3 compresse al dì da 500 mg di metformina dopo ogni pasto e di praticare 12 U la sera di glargine biosimilare. Raccomando di fare un solo controllo al dì della glicemia capillare, variando tra glicemia a digiuno mattutina e 2 ore dopo colazione, pranzo e cena.

Arturo mi guarda con gratitudine e comprende che inizia una valutazione cruciale per la sua malattia. Entrambi non possiamo

essere certi che la sua funzione beta insulare sarà in grado di assicurare ormone a sufficienza, dopo questa importante "de-faillance" incretiva del pancreas.

Ciononostante, il nostro esperimento terapeutico prosegue vittorioso. I diari glicemici sono soddisfacenti, le puntate postprandiali non superano i 140 mg/dl, le glicemie a digiuno sono tranquillizzanti (Box 3).

Box 3.**Quali sono i benefici conseguenti all'instaurazione di una terapia precoce con insulina in un paziente come Arturo?**

- In questo modo abbiamo assicurato migliori livelli insulinemici sia basali sia postprandiali, ottenendo un controllo glicemico a lungo termine ottimale. Intenzione primaria è quella di avere rispetto della riserva beta-cellulare.
- L'uso precoce dell'insulina riduce i fenomeni di gluco e lipotossicità, migliora l'insulino sensibilità, sopprime la produzione epatica di glucosio ³⁻⁷ interrompe i fenomeni endoteliali dell'effetto memoria metabolica ⁸.

È frequente che il rientro all'equilibrio metabolico avvenga precocemente e rimanga stabile dopo un primo episodio di scompenso?

- Tale condizione si verifica quando lo scompenso è motivato da fattori contingenti quali stress, infezioni, traumi e non è inveterato. La sua comparsa è sempre legata a un deficit incretivo insulinico che si svela per la situazione contingente. Se la condizione causale viene a cessare e la produzione spontanea di insulina raggiunge livelli accettabili, lo squilibrio metabolico può essere abbastanza velocemente reversibile, tanto da poter ridurre l'apporto esogeno insulinico e, nei primi episodi, consentire il ritorno agli ipoglicemizanti orali in tempi variabili, ma ragionevolmente bassi.
- È quanto avviene in Arturo, fino a pochi mesi prima ben controllato. La rapidità con la quale le glicemie si assestano e la loro relativa stabilità nel tempo, il mantenimento delle stesse pur con la progressiva riduzione delle unità insuliniche praticate, la comparsa di glicemie troppo basse nel postprandiale anche a dosi insuliniche pediatriche, costituiscono segni sicuri di una ripresa della funzione spontanea beta-insulare.

Perché la scelta di una terapia combinata con insulina ritardo?

- Nel trattamento del paziente diabetico tipo 2 la terapia insulinica non dovrebbe essere considerata come un'opzione finale, ma dovrebbe essere instaurata quanto prima possibile, soprattutto in un caso come quello di Arturo. Nei pazienti diabetici tipo 2 la combinazione di insulina basale con ipoglicemizanti orali garantisce un controllo glicemico migliore della sola terapia orale.
- La scelta, inoltre, di una insulina basale a lunga durata di azione e priva di un picco notturno, permette di evitare crisi ipoglicemiche e raggiungere gli obiettivi raccomandati sul controllo glicemico, quindi, di prevenire la comparsa delle complicanze del diabete ¹.

Epilogo**Dubbi, speranze e liste d'attesa**

Né io né Arturo sappiamo quanto durerà l'efficacia di questo approccio terapeutico combinato metformina-insulina ritardata.

Certo il verificarsi di uno scompenso, apparentemente repentino e non sostenuto da eventi noti, non deprime per una riserva insulinare residua sufficiente e duratura. Il recente fallimento terapeutico verosimilmente, prima o poi, si ripeterà. Io e Arturo attendiamo con ansia la valutazione del Centro antidiabetico, liste d'attesa permettendo. Si aprono incoraggianti scenari con i "nuovi farmaci" che la medicina generale italiana non può utilizzare. Arturo lo sa e aspetta con fiducia, anche se, clinicamente, sta già al sicuro.

Bibliografia

- ¹ Associazione Medici Diabetologi. *Standard Italiani per la Cura del Diabete Mellito - 2016*.
- ² Artale C. *Come riconoscere l'ipoglicemia*. MeDia 2013;13:28-9
- ³ Bossi AC. *Le sfide della terapia con insulina: obiettivi e limiti*. Il Giornale di AMD 2012;15;3-9.
- ⁴ Pastorelli R, Maffettone A, Campanini M, et al. *L'appropriatezza nella gestione dell'iperglicemia nel paziente ospedalizzato: schemi di orientamento*. It J Med 2016;4:1-26.
- ⁵ Monge L. *Un'appropriata titolazione dell'insulina come strumento per migliorare l'efficacia e l'aderenza della terapia insulinica nel diabete tipo 2*. MeDia 2012;12:93-9.
- ⁶ Consoli A, Nicolucci A. *L'impatto del diabete in Europa e in Italia*. Italian Barometer Diabetes Report 2013.
- ⁷ Gentile S, Giancaterini A, Cucco L, et al. *Raccomandazioni per una corretta tecnica iniettiva e per la prevenzione delle lipodistrofie e del rischio di punture accidentali. Tavolo di lavoro AMD-OSDI-SID*. Il Giornale di AMD 2015;18:209-17.
- ⁸ Ceriello A. *La "memoria metabolica": la nuova sfida nella terapia del diabete*. Il Diabete 2008;20:205-14.