



ISSN 2037-6618



**Società Italiana di Medicina Generale**

Volume **tredecim** Numero **quattro** Dicembre **duemilatredici**



**Aggiornamento e Formazione in Diabetologia e Malattie Metaboliche**





## Aggiornamento e Formazione in Diabetologia e Malattie Metaboliche

**Direttori Scientifici**  
*Antonio Ceriello, Gerardo Medea*

**Comitato di Redazione**  
*Umberto Alecci, Nicoletta Musacchio, Marco Passamonti, Gaudenzio Stagno*

**Presidente AMD**  
*Carlo Bruno Giorda*

**Presidente SIMG**  
*Claudio Cricelli*

**Direttore Responsabile**  
Patrizia Alma Pacini

© Copyright by Pacini Editore S.p.A. • Pisa

**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  
Customer Relationship Manager  
Tel. 050 3130217 • mmori@pacinieditore.it

Alice Tinagli  
Junior Advertising Manager  
Tel. 050 31 30 223 • atinagli@pacinieditore.it

**Redazione**  
Lucia Castelli  
Tel. 050 3130224 • lcastelli@pacinieditore.it

**Stampa**  
Industrie Grafiche Pacini • Pisa

**PACINI  
EDITORE  
MEDICINA**

In copertina: Dublino.

### Proporre Articoli alla Rivista Media

La Rivista Media è dedicata all'aggiornamento sulla gestione diagnostica, terapeutica e di assistenza integrata del diabete e delle malattie metaboliche.

Il Comitato Scientifico della Rivista programma annualmente i contenuti per finalizzarli a questo scopo. I Sig.ri Medici interessati a proporre articoli dovranno prima inviare una SINTETICA DESCRIZIONE degli argomenti e delle finalità dell'articolo. Recapito: mmori@pacinieditore.it

Il Comitato scientifico vaglierà tali proposte e comunicherà al richiedente la decisione di procedere o meno all'invio dell'articolo. Gli articoli così pervenuti saranno vagliati ulteriormente dal Comitato scientifico per approvare o meno la pubblicazione.

Finito di stampare presso le Industrie Grafiche della Pacini Editore S.p.A. - Dicembre 2013. 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.

## Editoriale

Metodologia della formazione della malattia diabetica nella Medicina Generale  
*U. Alecci, M.S. Padula, G. Ventriglia* ..... 135

## Sezione di formazione per l'autovalutazione

### Aggiornamento

Strategie di screening del diabete mellito tipo 2. Il ruolo del medico di medicina generale

*T. Iraci*..... 140

Autocontrollo come arma strategica di alleanza di cura e di empowerment nel diabete

*N. Musacchio, A. Giancaterini, A. Lovagnini Scher, I. Ciullo, L. Pessina, S. Maino, R. Gaiofatto, S. Gaudenzio*..... 147

### Governo clinico

Il diabete sommerso. Meglio prima che S.U.B.I.T.O.

*C. Artale*..... 152

### Caso clinico

Malassorbimento della levotiroxina

*G. Saraceno*..... 159

### Perle di pratica professionale

Il dosaggio degli anticorpi nelle tireopatie: come, quando e perché

*E. Motz*..... 162

### Report congressi e convegni

Congresso Regionale SIMG Sicilia, Enna 24-25 maggio 2013

*U. Alecci, M. Passamonti*..... 163

### Una pagina per il paziente

Ipotiroidismo

*C.F. Marulli*..... 164

### Tuttodiabete

La terapia ragionata: antidiabetici nelle patologie epatiche e renali

*D. Genoni*..... 165

### Notizie dal mondo del farmaco

Strategie per migliorare il profilo delle nuove insuline: aspetti molecolari e possibili benefici clinici

*E. Setola, L.D. Monti, V.G. Crippa, P.M. Piatti*..... 170

Metformina in bustine rispetto a metformina nella classica formulazione in compresse: primi risultati di uno studio clinico

*G. Derosa, P. Maffioli*..... 176

### Sezione di autovalutazione

Risposte ai precedenti questionari, vol. 13, n. 3, 2013..... 181

In copertina: Dublino.

### Proporre Articoli alla Rivista Media

La Rivista Media è dedicata all'aggiornamento sulla gestione diagnostica, terapeutica e di assistenza integrata del diabete e delle malattie metaboliche.

Il Comitato Scientifico della Rivista programma annualmente i contenuti per finalizzarli a questo scopo. I Sig.ri Medici interessati a proporre articoli dovranno prima inviare una SINTETICA DESCRIZIONE degli argomenti e delle finalità dell'articolo. Recapito: mmori@pacinieditore.it

Il Comitato scientifico vaglierà tali proposte e comunicherà al richiedente la decisione di procedere o meno all'invio dell'articolo. Gli articoli così pervenuti saranno vagliati ulteriormente dal Comitato scientifico per approvare o meno la pubblicazione.

Finito di stampare presso le Industrie Grafiche della Pacini Editore S.p.A. - Dicembre 2013. 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.



# Metodologia della formazione della malattia diabetica nella Medicina Generale

**Umberto Alecci**  
**Maria Stella Padula**  
**Giuseppe Ventriglia**

Società Italiana Medicina Generale,  
Firenze

## Premessa

La formazione medica in tutti i suoi aspetti rappresenta la sfida più importante della Medicina Generale, il progressivo invecchiamento e la difficoltà delle nuove leve ad accedere alla professione hanno reso indispensabile il patto generazionale tra vecchie e nuove professionalità della Medicina Generale.

Il percorso formativo nei suoi vari aspetti: la formazione pre e post laurea, la formazione continua dei medici di medicina generale (MMG) e il corso di formazione specifico in Medicina Generale rappresentano i tre aspetti del sistema formazione medica.

Se a questo aggiungiamo il continuo appello dell'ENPAM al bilancio negativo tra medici che andranno in pensione nei prossimi anni e nuovi MMG ci rendiamo conto della grande importanza dei metodi formativi in Medicina Generale.

La capacità quindi di fornire ai medici che intendano proseguire la loro attività nella medicina di famiglia, un sistema percorso che dalla pre laurea alla formazione specifica possa fornire gli strumenti per creare e sostenere la Medicina Generale, rappresenta la sfida dei prossimi anni.

Una serie di domande certamente vanno poste:

Quanto sono preparate e formate le nuove leve nella gestione della complessità di cura?

Quanto è chiaro il modello di cronicità come ad esempio il diabete?

Quanto sono in grado integrarsi con le figure territoriali aziendali le nuove leve?

Certamente l'argomento è complesso perché spesso nelle malattie croniche gli obiettivi formativi e i percorsi didattici sono identificati da attività formative indispensabili per conseguire un titolo.

## Formazione pre laurea

### M.S. Padula

L'aumento dell'aspettativa di vita ha determinato la crescita esponenziale di una nuova categoria di malati, soprattutto pazienti anziani, caratterizzati da elevata vulnerabilità per la compresenza di due o più malattie croniche.

Il fenomeno della "multipatologia" rappresenta un'entità ancora poco esplorata sul versante epidemiologico e per l'impatto sui sistemi sanitari.

È noto che la presenza di più malattie croniche nello stesso individuo aumenta il rischio di peggioramento dello stato di salute, e il rischio di incorrere in disabilità, trattamenti inappropriati ed eventi avversi.

I ricoveri sono sempre più brevi, solo per problemi acuti e con alta intensità di cura; mentre la maggior parte dei pazienti è curata nel territorio, nelle case della gente, negli studi dei MMG, nelle nuove organizzazioni della Medicina Generale inserita nelle Cure Primarie.

*Ma, se i pazienti sono soprattutto fuori dell'ospedale, perché gli studenti di Medicina e di Scienze Infermieristiche apprendono le "abilità" solo nelle corsie ospedaliere?*

Come sottolinea Holman in un suo articolo su JAMA <sup>1</sup> "nonostante i grandi mutamenti avvenuti nella società, la modalità di insegnamento nelle scuole mediche non si è sostanzialmente modificata dal 1910. Risultato di ciò è che sia il sistema sanitario che la formazione medica

### CORRISPONDENZA

UMBERTO ALECCI  
umalecci@gmail.com

MARIA STELLA PADULA  
padula.maria.stella@simg.it

GIUSEPPE VENTRIGLIA  
beppe@dag.it

rimangono ancorate agli schemi propri delle malattie acute". La medicina è, infatti, ancora concentrata sulla cura delle malattie in acuzie e singole, in un mondo nel quale, invece, prevalgono le malattie croniche e la multimorbidità.

I programmi didattici degli studenti sono ancora incentrati sulle singole malattie, e il training in Medicina Generale è tuttora sottovalutato rispetto alla formazione specialistica.

C'è bisogno dunque di rafforzare lo sviluppo di conoscenze e competenze nel management della cosiddetta "long-term care" e di stimolare l'interesse della comunità accademica a orientarsi verso percorsi di formazione, di base e continua, a impronta interdisciplinare e interprofessionale.

In Italia, a differenza di altri paesi d'Europa, manca una formazione curriculare dello studente di Medicina e di Scienze Infermieristiche, presso la Medicina del Territorio e le Cure Primarie; nonostante lodevoli esperienze svolte in alcune Università, molti studenti arrivano alla laurea conoscendo solo la medicina praticata in ospedale.

Un'esperienza a sé è quella dell'Università di Modena, dove da 11 anni l'insegnamento della Medicina Generale è inserito nel percorso curriculare di formazione universitaria di tutti i medici; dal 2007 è stato attivato un percorso più ampio, con la Medicina Generale come parte delle Cure Primarie: l'insegnamento è pluriennale, diviso in 4 moduli, dal III al VI anno del Corso di Laurea. Il percorso prevede 133 ore di tirocini e seminari, per apprendere l'approccio alla continuità e alla globalità delle cure, la gestione della cronicità, e l'integrazione fra operatori sanitari nei vari setting.

Si parte al terzo anno di CdL con un tirocinio presso un ambulatorio di Medicina Generale, ove il rapporto medico/studente è di 1 a 1; e si prosegue nei due anni successivi con la frequenza a piccoli gruppi presso un Centro Diurno, un Laboratorio di prevenzione, un Consultorio "salute donna", un ambulatorio pediatrico. Al VI anno, l'esperienza si completa con una di tirocinio individuale presso un MMG, che gli studenti accompagnano anche nelle visite domiciliari ai pazienti cronici e in cure palliative.

Prima di ogni tirocinio si svolge un incontro di briefing, in cui gli studenti sono guidati a scoprire l'importanza di quello che vedranno, e successivamente un "debriefing" fine tirocinio e seminari, in cui si analizzano e si rinforzano le "scoperte" dei nuovi setting di cura frequentati.

### Il progetto "Adotta un Cronico"

Scoprire la cronicità e la continuità di cura: *un viaggio nel tempo con il paziente e la famiglia*: è un progetto nel progetto ... un'esperienza didattica della durata di 3 anni, in cui lo studente "adotta" un paziente e la sua famiglia per *conoscere "praticamente" la malattia, il suo vissuto e il percorso di cura del paziente "cronico", con i suoi problemi, nella sua famiglia, nella sua casa, nel suo contesto.*

Questo per far apprendere e comprendere agli studenti, nel tempo, le modalità e i percorsi di cura delle patologie croniche, e l'importanza degli aspetti familiari, sociali e psicologici per la condizione del paziente.

Durante il primo tirocinio presso il MMG, al terzo anno, il MMG tutor affida allo studente un paziente con problemi di salute e la sua famiglia; lo studente seguirà queste persone per 3 anni, in tutti i momenti del percorso di gestione della malattia, sia nei momenti di stabilità che di scompenso, periodicamente a casa, e durante le visite presso gli specialisti, l'ospedale, i centri di riabilitazione, ecc. Ogni studente seguirà quindi il "suo" paziente nel tempo, con una sorta di "adozione", accompagnandolo nel percorso di cura, non in una singola visita.

Si parte con un incontro di gruppo, degli studenti con il coordinatore del progetto; segue l'incontro fra il MMG tutor, lo studente, il paziente e la famiglia; si ripetono poi gli incontri e i contatti fra studente e famiglia. Gli studenti avranno in seguito incontri di debriefing fra loro e con i tutor, in momenti programmati del percorso di apprendimento, per riflettere insieme e rielaborare quanto sperimentato.

È stato predisposto un "diario di bordo", un manuale con griglie di osservazione (sia del paziente, che dei familiari, del contesto, delle visite e accessi per consulti in ospedale) che aiutano lo studente a inquadrare bene e a riflettere sull'esperienza che sta compiendo.

Gli studenti che stanno concludendo il percorso dei 3 anni, hanno dimostrato di avere colto molti aspetti peculiari della cronicità, riportando nel "diario di bordo" le loro osservazioni (Box: *Le osservazioni degli studenti sulla cronicità*).



**Box. Le osservazioni degli studenti sulla cronicità**

Abbiamo imparato che essere paziente cronico significa:
convivere con la malattia
accettarsi
condividere la propria esperienza emotiva e non isolarsi
... che ogni paziente, insieme alla famiglia, ha un passato, un presente e un futuro, unici e non generalizzabili
... l'importanza di rivolgere attenzione non solo al paziente ma anche al familiare che lo cura, tanto da diventare il familiare stesso il soggetto più importante della relazione di cura ...
... la cronicità non è solo data da una malattia, spesso la vera condizione cronica è rappresentata dall'invecchiamento
... compito del medico è comprendere questo contesto e, insieme al paziente e a chi lo circonda, con l'aiuto dell'intera rete dei servizi, trovare il percorso adatto a garantire la miglior qualità di vita possibile
... la necessità di sostenere il paziente ad accettare la convivenza con una serie di sintomi, di difficoltà che è necessario tenere sotto controllo adattando ogni giorno le proprie abitudini
... è necessaria da parte del paziente la consapevolezza della malattia e la sua collaborazione, con l'adesione alle cure quotidiane e costanti
... la negoziazione dei processi diagnostici e dei trattamenti con il paziente, e a volte solo con il familiare
... è importante prevenire l'insorgenza di improvvisi peggioramenti, perché i problemi acuti, anche se risolti, a volte non permettono un recupero completo, cioè di tornare alla condizione di salute precedente
... nella cronicità, anche se non vi è la ragionevole possibilità di guarire, vi è SEMPRE la possibilità di fare qualcosa
... prevedere anche la morte, e preparare i familiari (e gli studenti, futuri medici) alla morte, non come un insuccesso della Medicina, ma come la "non onnipotenza"
... dobbiamo prendere coscienza come futuri medici dei propri sentimenti e delle proprie emozioni, che influenzano la relazione con il paziente, tanto più essa dura nel tempo; questo aspetto lo abbiamo appreso nella Medicina di Famiglia, perché è tipico di essa

**Formazione specifica in Medicina Generale****U. Alecci**

Per il conseguimento del titolo di MMG, l'attivazione dei Corsi di Formazione Specifica in Medicina Generale (CFSMG) e la determinazione dei posti disponibili per ciascuna Regione avviene d'intesa tra le Regioni e il Ministero della Salute in relazione al fabbisogno previsto e alle risorse disponibili.

Il CFSMG si articola in 3 anni e comporta una frequenza a tempo

pieno con obbligo della frequenza delle attività teoriche e pratiche. La formazione prevede un totale di almeno 4.800 ore di cui 3.200 rivolte ad attività formativa di natura pratica e 1.600 ore rivolte ad attività teoriche.

La formazione è interspecialistica e prevede l'approfondimento nelle seguenti aree (Tab. I).

**Tabella I. Le aree della formazione interspecialistica.**

Medicina Clinica → 6 mesi
Chirurgia Generale → 3 mesi
Pediatria → 4 mesi
Ostetricia e Ginecologia → 2 mesi
Pronto Soccorso → 3 mesi
Medicina dei Servizi e Territoriale → 6 mesi
Ambulatorio Medicina Generale → 12 mesi

Il numero delle borse di studio messe a bando per l'ingresso al Corso di Formazione Specifica in Medicina Generale ha subito dal 2012 al 2013 una riduzione del 6,21%. Tale riduzione risulta di difficile interpretazione se si considera che i tagli sono stati a carico dei contingenti solo di alcune regioni. Scorrendo i numeri e indicizzandoli regione per regione si nota in Sicilia un taglio netto del 50% dei corsisti (da 100 a 50), il Friuli Venezia Giulia un taglio del 20% (da 25 a 20) e l'Emilia Romagna una riduzione del 17,64% (da 85 a 60). A fronte di un incremento del 20% del numero di borse destinate alla regione Puglia.

La realtà dei corsi di formazione regionale pur attingendo a un piano formativo nazionale si presta a variazioni molto ampie, ma nella media l'approccio a malattie croniche a grande impatto sociale quale il diabete trova la necessità di adeguare l'offerta formativa e la qualità della didattica, attraverso una rimodulazione dell'intervento didattico *ospedale versus territorio* e di uniformare il Core curriculum nazionale di conoscenze e competenze da acquisire.

Appare evidente che la casistica della Medicina Generale è diversa da quella che viene rilevata in ambito specialistico e che gli obiettivi diagnostici e terapeutici sono sostanzialmente differenti dal momento che la finalità di diagnosi e cura non è rivolta a problemi unicamente clinici e che anzi una precisa tassonomia diagnostica è spesso inutile, costosa e poco pratica nella attività quotidiana.

I problemi affrontati a livello di cure primarie sono una miscela di situazioni cliniche, relazionali, sociali e organizzative tra loro variamente correlate, quasi mai presenti singolarmente e aventi come collante la richiesta di consiglio o aiuto che il paziente rivolge al medico.

Il medico in formazione quindi ha necessità di apprendere le competenze professionali, la capacità di combinare, in modo autonomo e in uno specifico contesto, i diversi elementi di conoscenza e abilità che un soggetto possiede e utilizza ai fini della propria professione.

La capacità di affrontare situazioni complesse, non sempre prevedibili e non sempre codificabili si correla con l'autonomia, così



come la capacità di applicare le decisioni tenendo conto delle persone, degli ambienti e delle circostanze si correla con l'attitudine al contesto.

Il grado di capacità di muoversi efficacemente in un determinato contesto e il livello di autonomia raggiunto, collegati al grado di conoscenza e di abilità manuali e comportamentali possedute, definiscono il livello di competenza.

Mai considerazioni così generali trovano poi applicazione nella conoscenza capacità di gestire una malattia complessa che agisce su più organi e apparati evolutiva nel tempo ma spesso silente.

Il processo formativo quindi deve garantire al tirocinante un rapido confronto delle nozioni e dei processi decisionali ma soprattutto deve fornire tutte le metodologie spesso diverse da regione a regione di gestione integrata e di cura della cronicità territoriale.

Non siamo al momento sicuri che, in media, 18 ore di attività didattica d'aula pur con le metodiche proprie della formazione attiva, senza un adeguato supporto di conoscenza delle attività territoriali possano essere un bagaglio sufficiente per la professione di MMG.

## Formazione medica continua

### G. Ventriglia

La formazione continua, obbligatoria anche sul piano deontologico <sup>2</sup> è il fondamentale percorso che ogni professionista, nel nostro caso il MMG, deve seguire durante tutto l'arco della sua vita lavorativa, con l'obiettivo di mantenere aggiornate le conoscenze e le competenze necessarie a rispondere in modo adeguato alle esigenze dei pazienti.

Un percorso che anche in Italia, da qualche anno, è diventato obbligatorio e che è noto a tutti con la sua sigla di ECM.

Senza entrare nei commenti su questo "sistema" la lunga esperienza nel settore ci permette di considerare che l'unico elemento positivo dell'ECM è che sia stata introdotta, mentre grandi sono le criticità ... su tutto il resto e in particolare sulla scarsa attenzione e sulla scarsa (assente?) valutazione degli aspetti didattici di quanto viene quotidianamente erogato, aspetti che dovrebbero costituire garanzia dell'efficacia reale.

Con il risultato che molti (troppi) eventi "formativi" non lo sono nemmeno sulla carta!

Lo svolgimento dei compiti professionali richiede, infatti, il possesso di conoscenze scientifiche "generali" di fondo ma anche della capacità di applicarle al singolo soggetto che di volta in volta il medico si trova di fronte. E queste abilità non sono soltanto tecniche, ma anche relazionali e gestionali.

Competenze pressoché costantemente trascurate dai classici corsi ECM.

Quindi, bisognerebbe superare i limiti del concetto di "formazione continua" almeno come viene interpretato quotidianamente (con attenzione prevalente se non esclusiva agli aspetti cognitivi e di area clinica) e preferire quello di *Sviluppo Professionale Continuo* (inteso come sviluppo complessivo di tutte le conoscenze, abili-

**Tabella II.** Evoluzione degli obiettivi educativi.

1.	Acquisire nozioni (know what) Approccio centrato sul docente Trasferimento (memorizzazione) di conoscenze Lezione come tecnica prevalente
2.	Acquisire abilità (know how) Approccio centrato sul discente Interpretazione e rielaborazione delle conoscenze
3.	Modificare modelli mentali e atteggiamenti (change & do) Sintesi delle conoscenze acquisite Cambiamenti strategie personali di intervento Elaborazione di modelli di intervento nuovi Elaborazione di nuove strategie cognitive

tà e capacità cliniche, gestionali e relazionali comprese nel processo di cura dei pazienti <sup>3</sup>) grazie al quale gli operatori sanitari mantengono aggiornata la loro capacità di rispondere ai bisogni dei pazienti e del Servizio Sanitario.

Il che richiede, punto 2, che vi sia una evoluzione degli obiettivi (Tab. II) e delle strategie formative (Tab. III). Dunque, superare i tradizionali metodi dell'ECM (lezione frontale, studio individuale) e preferire le nuove e diverse strategie e opportunità di crescita professionale (formazione sul campo, audit, ricerca, discussioni tra pari in piccoli gruppi anche interprofessionali), inserite in un percorso che deve durare tutta la vita professionale e non più solo confinate nelle tradizionali aule didattiche che non possono assicurare risultati efficaci in termini di cambiamento delle performance professionali <sup>4</sup>.

E in ogni caso è bene che questi percorsi formativi siano sempre più contestualizzati nel setting professionale degli operatori sanitari coinvolti.

Per tornare al particolare tema di questo editoriale, il "caso" delle persone affette da diabete mellito dipinge perfettamente i cambiamenti epidemiologici osservati tra gli assistiti di un MMG: la sostituzione delle patologie infettive con quelle legate all'invecchiamento e agli stili di vita e la presenza di una folta popolazione di persone "molto avanti negli anni", affette da patologie multiple e in trattamento con molti farmaci.

**Tabella III.** Evoluzione delle strategie formative.

1.	Progetto didattico: approccio "andragogico" non "pedagogico" non sempre "lezioni" ...
2.	Setting "formativo": setting professionale ... non sempre aula
3.	Modelli didattici: i più "vicini" possibile alle situazioni reali della pratica professionale
4.	Contenuti: adeguati ai bisogni emersi e agli obiettivi attesi/desiderabili



## Conclusioni

Il progetto formativo degli studenti prima, e dei medici che vogliono dedicarsi alla medicina territoriale dopo, manifesta indubbe criticità nella gestione delle patologie croniche.

Escluse alcune lodevoli esperienze non esiste un modello univoco di gestione della malattia diabetica, ogni regione attua percorsi autonomi appoggiandosi ai sistemi di gestione territoriale della cronicità.

La formazione continua risente dei limiti oramai atavici di un sistema che non privilegia la metodologia della formazione agli adulti e spesso non riesce a imporre cambiamenti metodologici e clinici.

## Bibliografia

- <sup>1</sup> Bodenheimer T, Lorig K, Holman H, et al. *Patient self-management of chronic disease in primary care*. JAMA 2002;288:2469-75.
- <sup>2</sup> *Il medico ha l'obbligo di mantenersi aggiornato in materia tecnico-scientifica, etico-deontologica e gestionale-organizzativa, onde garantire lo sviluppo continuo delle sue conoscenze e competenze in ragione dell'evoluzione dei progressi della scienza e di confrontare la sua pratica professionale con i movimenti dell'organizzazione sanitaria e della domanda di salute dei cittadini*. (FNOMCeO, Codice di Deontologia medica).
- <sup>3</sup> Gonnella JS. Center for Research in Medical Education. Jefferson Med College, 2007.
- <sup>4</sup> O'Brien MA, Freemantle N, Oxman AD, et al. *Continuing education meetings and workshops: effects on professional practice and health care outcomes*. The Cochrane Database of Systematic Reviews 2006 Issue 3.

## Strategie di screening del diabete mellito tipo 2. Il ruolo del medico di medicina generale

### Riassunto

Gli Standard Italiani per la Cura del Diabete <sup>2</sup> raccomandano che i programmi di screening siano rivolti alle persone ad alto rischio di diabete (screening selettivi) ed effettuati in occasione di un controllo medico (screening opportunistici).

Il medico di medicina generale (MMG) deve attuare una strategia di screening del diabete in due fasi: la prima fase consiste nell'individuare, fra i suoi assistiti, i soggetti ad alto rischio di diabete, la seconda fase prevede l'esecuzione dei test di screening per la diagnosi precoce del diabete mellito tipo 2 (DMT2) e delle altre alterazioni della regolazione glicemica (IFG/IGT). I programmi di screening basati sulla glicemia a digiuno hanno un più favorevole rapporto costo/efficacia rispetto a quelli basati sulla curva da carico orale di glucosio (OGTT) <sup>2</sup>. L'esecuzione dell'OGTT può essere presa in considerazione nei soggetti ad alto rischio, per meglio definire il rischio individuale di diabete. In particolare nei soggetti con alterata glicemia a digiuno, 100-125 mg/dl (IFG), l'OGTT rappresenta il test di riferimento per l'identificazione del diabete misconosciuto e della ridotta tolleranza al glucosio (IGT).

La misurazione della glicemia a digiuno come test di screening di prima scelta, seguita dall'esecuzione dell'OGTT nelle persone con glicemia compresa tra 100 e 125 mg/dl, sembra quindi una ragionevole opzione per ottimizzare il rapporto costo/efficacia dello screening del DMT2.

Un'analisi retrospettiva di dati del database di Health Search, relativi alle procedure di screening del diabete, attuate nell'ambito della Medicina Generale nell'anno 2011, ha evidenziato che dei soggetti ad alto rischio di diabete, in carico al MMG, solamente il 71,4% è stato sottoposto alla misurazione della glicemia a digiuno. Inoltre dei soggetti in cui è stata riscontrata un'alterata glicemia a digiuno (IFG), solamente il 3,79% è stato sottoposto a curva da carico orale di glucosio (OGTT), con la conseguente ridotta intercettazione di soggetti con diabete misconosciuto o IGT.

I suddetti risultati evidenziano quindi la necessità di implementare i programmi di screening opportunistici nei soggetti ad alto rischio di diabete e soprattutto di ricorrere all'OGTT nei soggetti con alterata glicemia a digiuno (IFG).

IFG e IGT rientrano anche tra i criteri diagnostici della sindrome metabolica, un'entità clinica multifattoriale cui è riconosciuto un forte valore predittivo di diabete e malattie cardiovascolari. Il MMG dovrebbe compiere interventi di screening opportunistici anche per la diagnosi della sindrome metabolica.

L'identificazione precoce di IFG/IGT, sindrome metabolica e/o diabete consente, non solo, di attuare strategie di prevenzione, ma anche di avviare un trattamento precoce dei fattori di rischio cardiovascolare associati e, in caso di diabete neodiagnosticato, del diabete stesso.

### Introduzione

I dati epidemiologici internazionali indicano che il DMT2 sta assumendo a livello mondiale un andamento tipicamente epidemico. In Italia vi sono a tutt'oggi oltre tre milioni di persone con diabete noto e almeno un altro milione con diabete non diagnosticato.

La diagnosi clinica di diabete è mediamente preceduta da una fase asintomatica della durata di circa 7 anni, durante i quali l'iperglicemia esercita effetti deleteri a livello dei tessuti ber-

**Iraci Tindaro**

Area Metabolica SIMG Palermo

#### PAROLE CHIAVE

- Soggetti ad alto rischio di DM2 •
- Diabete misconosciuto •
- Alterazioni della regolazione glicemica (IFG IGT) •
- Test di screening (glicemia a digiuno, OGTT) •
- Sindrome metabolica

#### CORRISPONDENZA

IRACI TINDARO  
iraci.tindaro@virgilio.it

saggio, così che alla diagnosi clinica sono spesso già presenti le complicanze della malattia. È verosimile, quindi, che la diagnosi precoce, favorendo l'adozione di tempestivi interventi terapeutici, permetta di raggiungere un compenso glicemico ottimale fin dalle prime fasi della malattia, riducendo il rischio di complicanze. Un atteggiamento proattivo verso l'identificazione precoce della malattia, è ulteriormente supportato dai risultati dello studio di follow-up dell'UKPD<sup>1</sup>, che ha dimostrato che un buon controllo della glicemia fin dall'esordio della malattia può prevenire, o ritardare, lo sviluppo di complicanze croniche a lungo termine. Ciò indica chiaramente la necessità di individuare il diabete misconosciuto che deve essere ricercato attraverso adeguati programmi di screening.

## Strategie di screening del diabete

Gli Standard Italiani per la Cura del Diabete<sup>2</sup> raccomandano che i programmi di screening siano rivolti alle persone ad alto rischio di diabete (screening selettivi) ed effettuati in occasione di un controllo medico (screening opportunistici).

Il MMG, grazie alla capillarità dell'assistenza e ai frequenti contatti che egli ha con i suoi assistiti, è unanimemente considerato l'operatore sanitario con maggiore potenzialità per svolgere interventi di screening opportunistici.

Il MMG deve attuare una strategia di screening del diabete in due fasi:

- la prima fase consiste nell'individuare fra i suoi assistiti i soggetti ad alto rischio di diabete;
- la seconda fase prevede l'esecuzione dei test di screening per la diagnosi precoce di DMT2 e delle altre alterazioni della regolazione glicemica (IFG/IGT).

## Le alterazioni della regolazione glicemica

Il termine alterazioni della regolazione glicemica si riferisce a due condizioni metaboliche: l'alterata glicemia a digiuno (*impaired fasting glucose* o IFG) e la ridotta tolleranza al glucosio (*impaired glucose tolerance* o IGT) (Tab. I).

La categoria dell'alterata glicemia a digiuno (IFG) (glicemia a digiuno compresa tra 100 e 125 mg/dl) indica un valore glicemico a digiuno superiore alla normalità, ma non sufficiente per porre diagnosi di diabete<sup>2,3</sup>.

La categoria della ridotta tolleranza al glucosio (IGT) indica un grado di tolleranza glucidica che, sebbene anormale, non soddisfa i criteri per la diagnosi di diabete mellito e non appare correlata al rischio di complicanze microangiopatiche<sup>4</sup>. L'IGT viene diagnosticato mediante curva da carico orale con 75 g di glucosio (*oral glucose tolerance test* o OGTT) in presenza di un valore glicemico a digiuno inferiore a 126 mg/dl e di un valore glicemico a 2 h dal carico di glucosio compreso tra 140 e 199 mg/dl<sup>2</sup>. Le basi fisiopatologiche di queste due condizioni metaboliche sono differenti<sup>5,6</sup>.

Il controllo della glicemia a digiuno dipende dalla capacità di mantenere un'adeguata secrezione basale d'insulina e dalla pre-

**Tabella I.** Criteri per la diagnosi di diabete e delle altre alterazioni della regolazione glicemica.

DIAGNOSI	CONCENTRAZIONE DEL GLUCOSIO PLASMATICO
NGT ( <i>Normal Glucose Tolerance</i> ) A digiuno OGTT a 2 ore	< 100 mg/dl < 140 mg/dl
IFG ( <i>Impaired Fasting Glucose</i> ) digiuno	100-125 mg/dl
IGT ( <i>Impaired Glucose Tolerance</i> ) A digiuno OGTT a 2 ore	< 126 mg/dl + 140-199 mg/dl
Diabete mellito A digiuno oppure OGTT a 2 ore oppure sintomi + glicemia casuale	≥ 126 mg/dl* ≥ 200 mg/dl* ≥ 200 mg/dl

\* In assenza di sintomi tipici della malattia (poliuria polidipsia, ecc.) la diagnosi di diabete deve essere posta con il riscontro confermato in almeno 2 occasioni.

senza di un'adeguata insulino-sensibilità a livello del fegato, in grado di controllare la gluconeogenesi epatica: anomalie di queste funzioni metaboliche caratterizzano l'IFG.

Il controllo della glicemia dopo carico orale di glucosio richiede un rapido incremento della secrezione insulinica e un'adeguata insulino-sensibilità sia a livello epatico sia a livello muscolare, al fine di garantire un'adeguata captazione del glucosio stesso a livello del fegato e del muscolo scheletrico; nell'IGT è presente, in particolare, un'insulino-resistenza muscolare (il muscolo è, infatti, il principale deposito del glucosio nel periodo post-prandiale).

In Italia, si stima che il 20-25% dei soggetti con IFG e/o IGT sviluppino il diabete nell'arco di 10 anni, con un'incidenza cumulativa più elevata nei soggetti che presentano entrambe le condizioni<sup>7,8</sup>.

## Identificazione dei soggetti a rischio di diabete

Per quanto riguarda la prima fase dello screening, cioè la definizione dei gruppi ad alto rischio l'*American Diabetes Association* (ADA) definisce come maggiori fattori di rischio per diabete un'anamnesi positiva per iperglicemia (tutte le persone con IFG o IGT o pregresso diabete gestazionale o HbA<sub>1c</sub> 6,00-6,49%), l'età, il sovrappeso/obesità, la familiarità di primo grado per diabete, ipertensione arteriosa o dislipidemia, l'evidenza clinica di malattie cardiovascolari e, per le donne, anche la policistosi ovarica e il parto di un figlio macrosomico<sup>9</sup>. Lo screening è, pertanto, consigliato secondo la ADA in tutte le persone al di sopra di 45 anni, specialmente se con sovrappeso/obesità e negli adulti di ogni età in presenza di almeno un altro fattore di rischio.

Gli Standard Italiani per la cura del Diabete 2009-2010 sono in linea con questo documento<sup>2</sup>. Le caratteristiche delle persone ad alto rischio di diabete, nelle quali secondo gli standard di cura

**Tabella II.** Soggetti ad alto rischio di DMT2.

IFG o IGT o pregresso diabete gestazionale o HbA<sub>1c</sub> 6-6,49% (dosaggio allineato al DCCT)

Età ≥ 45 anni, specialmente se con BMI ≥ 25 kg/m<sup>2</sup>

Età < 45 anni e una o più tra le seguenti condizioni:

- inattività fisica
- familiarità di primo grado per DMT2 (genitori, fratelli)
- appartenenza a gruppo etnico ad alto rischio
- ipertensione arteriosa (≥ 140/90 mmHg) o terapia antipertensiva in atto
- bassi livelli di colesterolo HDL (≤ 35 mg/dl)
- e/o elevati valori di trigliceridi (≥ 250 mg/dl)
- nella donna, parto di un neonato di peso > 4 kg
- basso peso alla nascita (< 2,5 kg)
- sindrome dell'ovaio policistico o altre condizioni di insulino-resistenza come l'*acanthosis nigricans*
- evidenza clinica di malattie cardiovascolari

italiani è indicato lo screening per DMT2, sono riportate in dettaglio in Tabella II.

L'identificazione dei soggetti a rischio dovrà quindi necessariamente passare attraverso l'analisi delle banche dati dei MMG, corredate dalla registrazione di alcuni parametri clinici (pressione arteriosa, indice di massa corporea (BMI), circonferenza addominale).

## Test di screening

Gli Standard Italiani per la Cura del Diabete raccomandano, come test di screening di prima scelta, l'impiego della glicemia a digiuno (FPG), riservando l'esecuzione dell'OGTT ai soggetti con rischio particolarmente elevato.

I programmi di screening basati sulla glicemia a digiuno hanno, infatti, un più favorevole rapporto costo/efficacia rispetto a quelli basati su OGTT<sup>2</sup>.

La misurazione della glicemia a digiuno è, infatti, più semplice da effettuare, meno costosa e più riproducibile, tuttavia non permette di identificare i soggetti con IGT e quelli con diabete caratterizzato da elevazione della glicemia solo nella fase post-prandiale. La curva da carico orale di glucosio (OGTT) è invece considerata il test di riferimento nei soggetti con IFG, per meglio definire il rischio individuale di diabete e quindi per l'identificazione sia dei casi di diabete misconosciuto che delle persone con IGT.

Più recentemente è stato proposto anche l'impiego dell'emoglobina glicata (HbA<sub>1c</sub>) per lo screening e la diagnosi del diabete. L'emoglobina glicata è una misura integrata di esposizione glicemica, è il test di riferimento per la valutazione dell'iperglicemia cronica, può essere misurata indipendentemente dall'assunzione di cibo ed è caratterizzata da minore variabilità analitica rispetto alla glicemia. Rappresenta quindi un test di screening potenzialmente più interessante della glicemia.

Tuttavia anche questo test non è esente da limiti. L'emoglobina glicata è, infatti, influenzata da alcune condizioni cliniche (emo-

lisi, anemia sideropenia, emoglobinopatie, uremia, ipertrigliceridemia severa), che inducono un errore di misurazione<sup>10</sup>. Inoltre in Italia il test è molto più costoso della glicemia e il programma nazionale di standardizzazione della misurazione è ancora in fase di implementazione.

Limitatamente allo screening, nella maggior parte degli studi l'HbA<sub>1c</sub> si è rivelata un test meno sensibile e più specifico rispetto alla glicemia e all'OGTT, cioè molte persone con IFG o IGT hanno HbA<sub>1c</sub> normale e quindi non vengono identificate come a rischio<sup>15</sup>.

Sulla base di queste considerazioni gli Standard Italiani per la Cura del Diabete 2009-2010, pur non indicando l'emoglobina glicata come il test di prima scelta, includono la misurazione dell'HbA<sub>1c</sub>, insieme alla glicemia a digiuno e all'OGTT, tra i metodi per la diagnosi di diabete, indicando come soglia diagnostica un valore di HbA<sub>1c</sub> ≥ 6,5% per il diabete e di 6-6,49 per le persone ad alto rischio di diabete<sup>2</sup>.

## Un algoritmo per lo screening e il follow-up

Sulla base di queste considerazioni viene mostrato nella Figura 1 un algoritmo che disegna la strategia di screening del DMT2 e di follow-up dei soggetti a rischio.

Nei soggetti ad alto rischio di diabete deve essere effettuata, come primo test, la misurazione della glicemia a digiuno: in caso di glicemia ≥ 126 mg%, confermata in almeno 2 diverse occasioni se sono assenti i sintomi tipici della malattia, si farà neodiagnosi di *diabete* e si procederà alla tempestiva definizione del programma terapeutico.

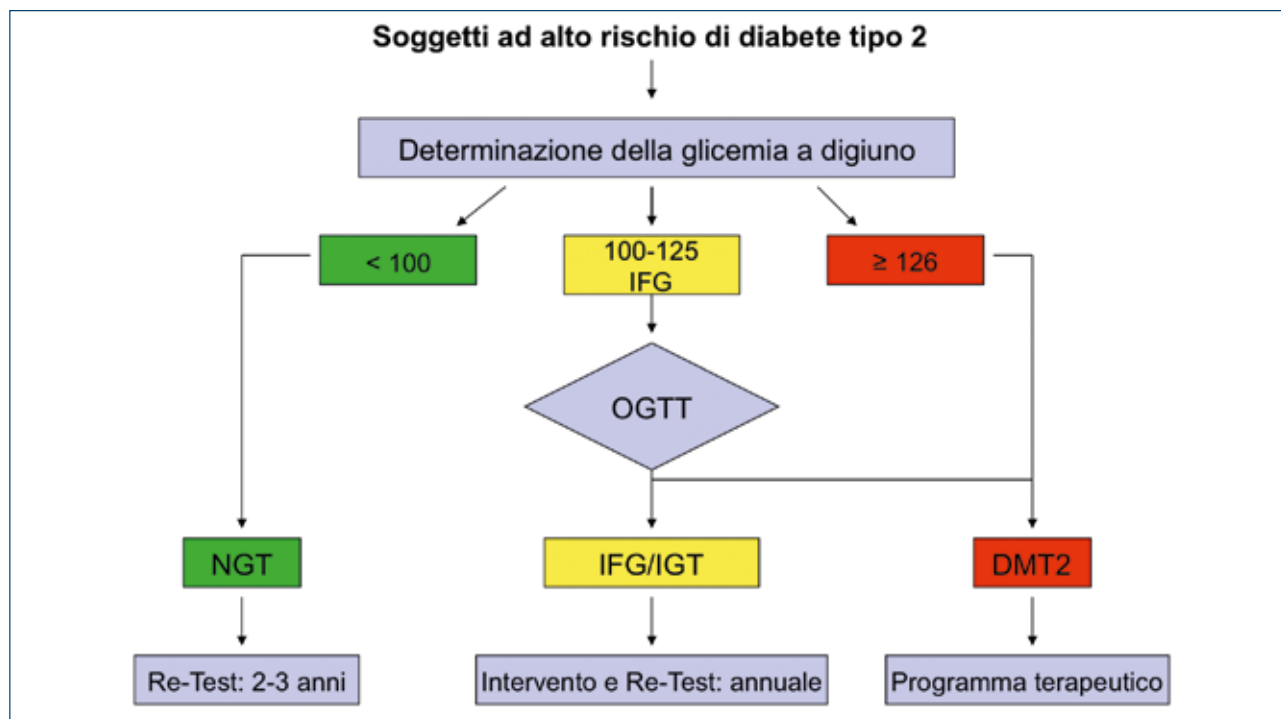
Se la glicemia sarà compresa tra 100 e 125 mg% (IFG), dovrà, invece, essere effettuata la curva da carico orale di glucosio (OGTT). Questo è un punto cruciale, infatti, l'OGTT rappresenta il mezzo più efficace per l'identificazione del *diabete misconosciuto* e delle altre alterazioni della regolazione glicemica (sia IFG, sia IGT).

In caso di glicemia < 100 mg% permane l'iniziale condizione di rischio di diabete, con normale tolleranza al glucosio (*Normal Glucose Tolerance*, NGT).

Un efficace piano di *screening* deve prevedere inoltre la messa a punto di un follow-up attivo dei soggetti inclusi in tale programma. I soggetti IFG/IGT, per l'elevato rischio di andare incontro al diabete, devono essere richiamati per il Re-Test con intervallo almeno annuale. I soggetti risultati normali, NGT, dovranno essere invece rivalutati dopo 2-3 anni in base al grado di rischio. Inoltre a questi soggetti dovranno essere fornite indicazioni utili a modificare lo stile di vita e a ridurre i fattori di rischio di diabete presenti.

## Come sta operando la Medicina Generale?

Da un'analisi retrospettiva dei dati registrati, nell'anno 2011, nel database di Health Search, in particolare nel campione dei migliori 700 medici ricercatori, si evidenzia quanto segue.



**Figura 1.** Screening del DMT2 e follow-up dei soggetti a rischio.

I soggetti ad alto rischio di diabete che sono stati sottoposti alla misurazione della glicemia a digiuno erano 361.722 pari al 71,44% (Tab. III). Questo valore non indica un livello ottimale di performance. Il MMG deve, pertanto, migliorare le procedure di individuazione, fra i suoi assistiti, dei soggetti ad alto rischio di diabete e sottoporli poi a screening opportunistico, agendo con un approccio proattivo secondo i criteri della medicina d’iniziativa.

Tra i soggetti sottoposti a screening, attraverso la misurazione della glicemia a digiuno, quelli con almeno un valore compreso tra 100 e 125 mg% erano 107.782 pari al 29,80%. Poco meno

di un terzo, dei soggetti sottoposti a screening, presentava, quindi, almeno un’alterata glicemia a digiuno “IFG” (Tab. IV).

Infine dei soggetti IFG, (con glicemia compresa tra 100 e 125 mg%), solamente 4.079, pari al 3,79%, sono stati sottoposti a OGTT nei 6 mesi successivi al riscontro dell’alterata glicemia a digiuno (Tab. V).

Quest’ultimo dato rappresenta una criticità che la Medicina Generale deve inevitabilmente affrontare.

Non sottoporre, infatti, a OGTT, i soggetti ad alto rischio di diabete con glicemia a digiuno compresa tra 100 e 125 mg%, significherebbe incorrere in una condizione di inerzia clinica, con possibile

**Tabella III.** Soggetti ad alto rischio di diabete\* che sono stati sottoposti alla misurazione della glicemia a digiuno (Health Search anno 2011).

ANALISI GEOGRAFICA	SOGGETTI SOTTOPOSTI A MISURAZIONE DELLA GLICEMIA A DIGIUNO	
	N	%
Nord	175.093	72,17
Centro	62.713	73,74
Sud e Isole	123.916	69,35
Analisi per genere		
Maschi	156.314	67,51
Femmine	205.408	74,75
Totale	361.722	71,44

\* Soggetti con Intolleranza al glucosio o pregresso diabete gestazionale o malattie coronariche, o età > 45 anni o età < 45 anni e uno o più dei seguenti fattori di rischio (familiarità per diabete o ipertensione arteriosa, o HDL < 35 mg% o trigliceridi > 250 mg%, o ovaio policistico o *acantosis nigricans*).

**Tabella IV.** Soggetti ad alto rischio di diabete sottoposti alla misurazione della glicemia a digiuno, con almeno un valore compreso tra 100 e 125 mg% "IFG" (Health Search Anno 2011).

ANALISI GEOGRAFICA	SOGGETTI CON GLICEMIA COMPRESA TRA 100 E 125 MG% "IFG"	
	N	%
Nord	54.547	31,15
Centro	16.608	26,48
Sud e Isole	36.626	29,56
Analisi per genere		
Maschi	56.046	35,85
Femmine	51.736	25,19
Totale	107.782	29,80

**Tabella V.** Soggetti a rischio per diabete con IFG, che sono stati sottoposti a OGTT, nei 6 mesi successivi al riscontro di alterata glicemia a digiuno (Health Search Anno 2011).

ANALISI GEOGRAFICA	SOGGETTI IFG SOTTOPOSTI A OGTT	
	N	%
Nord	2.212	4,06
Centro	404	2,43
Sud e Isole	1.463	3,99
Analisi per genere		
Maschi	2.215	3,95
Femmine	1.865	3,60
Totale	4.079	3,79

mancata intercettazione di soggetti con diabete misconosciuto o IGT, condizioni che richiederebbero nuovi o diversi interventi terapeutici.

È quindi auspicabile da parte della Medicina Generale, un'implementazione del programma di screening opportunistico dei soggetti ad alto rischio di diabete e soprattutto il ricorso all'OGTT nei soggetti con alterata glicemia a digiuno.

La sindrome metabolica

La glicemia a digiuno > 100 mg% rientra, secondo la classificazione dell'ATP3<sup>12</sup> tra i criteri diagnostici della sindrome metabolica, un'entità clinica multifattoriale caratterizzata dalla presenza di alterazione della tolleranza glucidica, ipertensione arteriosa, dislipidemia aterogena (basso HDL, ipertrigliceridemia) obesità, soprattutto quella viscerale, tutte anomalie metaboliche che hanno un fattore causale comune che è l'insulino-resistenza e sono riconosciute come fattori di rischio per lo sviluppo sia DMT2<sup>13</sup> sia di malattie cardiovascolari<sup>14</sup>.

A tal proposito è utile ricordare l'algoritmo per lo screening della sindrome metabolica in Medicina Generale proposto della Società Italiana per la Prevenzione Cardiovascolare SIPREC (Fig. 2).

Il MMG dovrebbe effettuare interventi di screening opportunistici per la diagnosi precoce di sindrome metabolica. Per ogni assistito che accede in studio per qualsiasi motivo il MMG deve misu-

rare la circonferenza addominale, la PAO, la glicemia a digiuno, la trigliceridemia, il colesterolo HDL.

In particolare deve ricercare la presenza di circonferenza addominale >102/88 rispettivamente nell'uomo e nella donna, PAO > 130/85 mmHg, glicemia > 100 mg%, trigliceridi > 150 mg%, HDL < 40 o 50 mg% rispettivamente nell'uomo e nella donna. Quando coesistono 3 o più di questi condizioni si è in presenza di sindrome metabolica.

In questi soggetti il MMG deve adottare misure correttive sullo stile di vita e/o farmacologiche sui singoli fattori di rischio cardiometabolico.

## Conclusioni

Gli Standard Italiani per la Cura del Diabete raccomandano come test di screening di prima scelta la misurazione della glicemia a digiuno, riservando l'esecuzione dell'OGTT ai soggetti con rischio particolarmente elevato, in particolare ai soggetti con alterata glicemia a digiuno (IFG.) Effettuando lo screening del diabete è possibile individuare non soltanto i soggetti con IFG e IGT, ma anche casi di diabete misconosciuto. Tutti questi soggetti presentano anche un elevato rischio di malattie cardiovascolari. La loro identificazione consente, non solo, di attuare strategie di prevenzione con interventi sullo stile di vita, ma



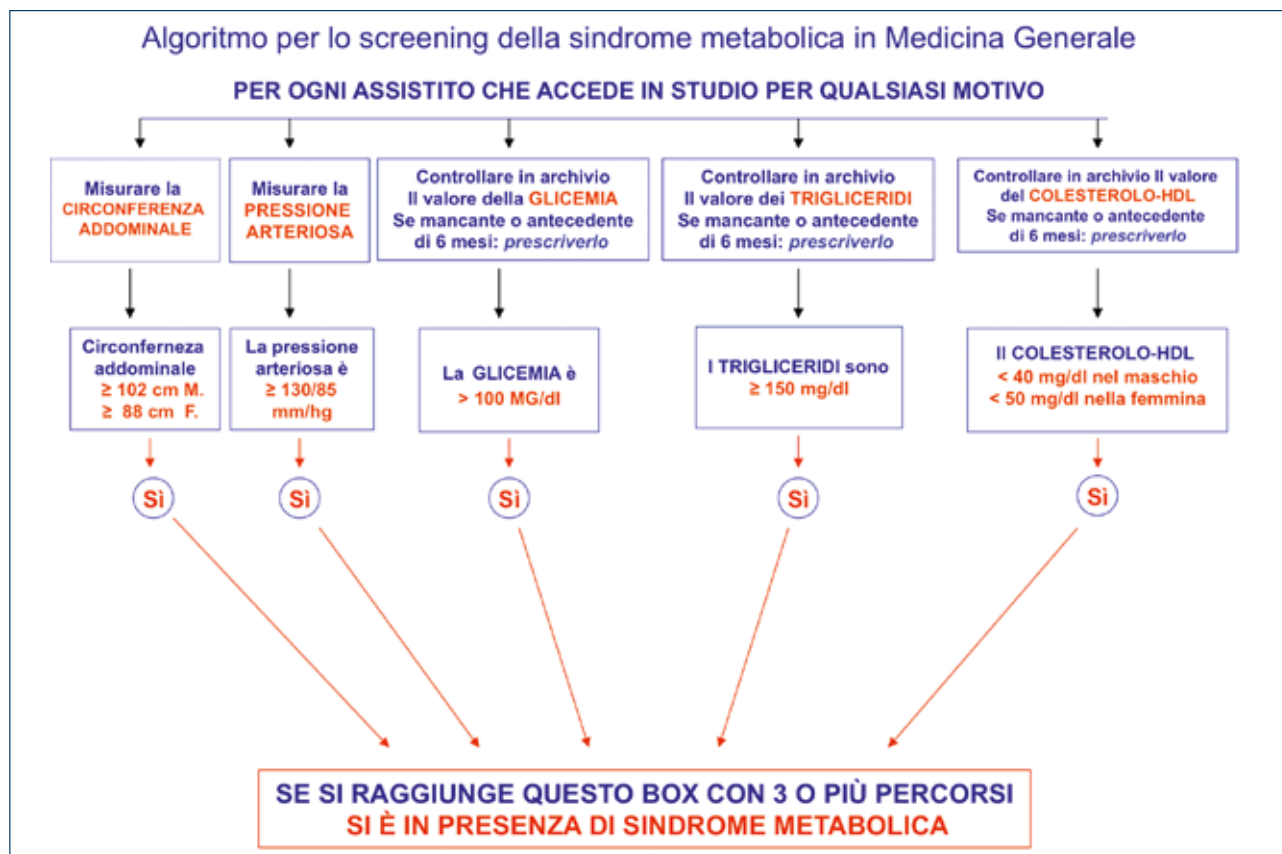


Figura 2.

Algoritmo per lo screening della sindrome metabolica in Medicina Generale.

anche di avviare un trattamento precoce dei fattori di rischio cardiovascolare associati e, in caso di diabete neodiagnostica- to, del diabete stesso.

## Bibliografia

- Holman RR, Paul SK, Bethel MA, et al. 10-Year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;359:1577-89.
- AMD. *SID Standard italiani per la cura del diabete mellito 2009-2010*. [http://www.infodiabetes.it/standard\\_di\\_cura/2010\\_linee\\_guida.pdf](http://www.infodiabetes.it/standard_di_cura/2010_linee_guida.pdf); [http://www.siditalia.it/documenti/2010\\_linee\\_guida.pdf](http://www.siditalia.it/documenti/2010_linee_guida.pdf)
- American Diabetes Association. *Standards of Medical Care in Diabetes - 2011*. *Diabetes Care* 2011;34(suppl. 1):S12-S14.
- Bonora E, Brangani C, Vaccaro O. *Dibattito: uso della emoglobina glicata per la diagnosi di diabete*. In: *opinioni a confronto*. *Il Diabete* 2011;2:55-62.
- Cowie C, Rust K, Byrd-Holt DD, et al. *Prevalence of diabetes and high risk for diabetes using A1c criteria in the US population in 1988-2006*. *Diabetes Care* 2010;33:562-68.
- Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001;285:2486-97.
- Ford ES, Li C, Sattar N. *Metabolic syndrome and incident diabetes: current state of the evidence*. *Diabetes Care* 2008;31:1898-904.
- Dekker JM, Girmar C, Rhodes T, et al. *Metabolic Syndrome and 10-year cardiovascular disease risk in the Horn study*. *Circulation* 2005;112:666-73.
- Cowie C, Rust K, Byrd-Holt DD, et al. *Prevalence of diabetes and high risk for diabetes using A1c criteria in the US population in 1988-2006*. *Diabetes Care* 2010; 33:562-68.
- sand risk factors for type 2 diabetes in caucasians: the Bruneck Study. *Diabetes* 2004;53:1782-9.
- Vaccaro O, Ruffa G, Imperatore G, et al. *Risk of diabetes in the new diagnostic category of impaired Fasting glucose a prospective analysis*. *Diabetes Care* 1999;22:1490-3.

## Sezione di autovalutazione

### 1. Quali tra queste categorie sono considerate a rischio di diabete secondo gli Standard Italiani per la Cura del Diabete?

- IFG o IGT o HbA<sub>1c</sub> 6,00-6,49% (dosaggio allineato al metodo DCCT) o pregresso diabete gestazionale
- età ≥ 45 anni, specialmente se con BMI ≥ 25 kg/m<sup>2</sup>
- età < 45 anni, e una o più tra le seguenti condizioni: inattività fisica, familiarità di primo grado per DMT2; ipertensione arteriosa. Basse concentrazioni di colesterolo HDL (≤ 35 mg/dl) e/o ipertrigliceridemia (≥ 250 mg/dl). Nella donna, parto con feto macrosomico > 4 kg; ovaio policistico
- tutte le precedenti

### 2. Quale fra questi criteri diagnostici è corretto?

- IFG viene diagnosticata in presenza di glicemia a digiuno tra 100-125 mg/dl
- IGT viene diagnosticata mediante OGTT in presenza di un valore glicemico a digiuno < 126 mg/dl e di un valore glicemico a 2 h dal carico di glucosio compreso tra 140 e 199 mg/dl
- il diabete mellito viene diagnosticato, in assenza di sintomi, dopo il riscontro in almeno 2 occasioni di glicemia a digiuno > 126 mg/dl, oppure glicemia > 200 mg/dl, 2 ore dopo carico orale di glucosio (eseguito con 75 g)
- tutte le precedenti

### 3. Quali di queste procedure di screening opportunistico per la diagnosi precoce di DMT2, sono raccomandate dagli Standard Italiani per la Cura del Diabete?

- per lo screening del diabete è consigliato l'uso della glicemia capillare
- i programmi di screening basati sulla glicemia plasmatica a digiuno hanno un più favorevole rapporto costo/efficacia rispetto a quelli basati su OGTT
- l'esecuzione dell'OGTT può essere presa in considerazione nei soggetti ad alto rischio, in particolare con IFG, per meglio definire il rischio individuale di diabete e di malattie cardiovascolari
- b + c

### 4. Quali di queste condizioni non rientra tra i criteri diagnostici della sindrome metabolica, secondo i criteri del NCEP ATPIII?

- glicemia a digiuno > 100 mg/dl o diabete noto
- circonferenza addominale ≥ 102 cm nell'uomo e ≥ 88 cm nella donna
- circonferenza addominale ≥ 94 cm nell'uomo e ≥ 80 cm nella donna
- pressione arteriosa sistolica ≥ 130 e/o diastolica ≥ 85 mmHg

PACINI  
EDITORE  
MEDICINA

Verifica subito le risposte on line  
[www.pacinimedica.it](http://www.pacinimedica.it)  
nuova sezione dedicata al DIABETE



## Autocontrollo come arma strategica di alleanza di cura e di empowerment nel diabete

**Nicoletta Musacchio<sup>1</sup>**  
**Annalisa Giancaterini<sup>1</sup>**  
**Augusto Lovagnini Scher<sup>1</sup>**  
**Ilaria Ciullo<sup>1</sup>**  
**Laura Pessina<sup>1</sup>**  
**Silvia Maino<sup>1</sup>**  
**Rosana Gaiofatto<sup>1</sup>**  
**Stagno Gaudenzio<sup>2</sup>**

<sup>1</sup> Unità Operativa Cure Croniche e Diabetologia Territoriale, Azienda Ospedaliera Istituti Clinici di Perfezionamento, Milano;

<sup>2</sup> Servizio di Diabetologia, ASP 5, Ospedale di Palmi, Reggio Calabria

### PAROLE CHIAVE

Autocontrollo • Empowerment • Diabete

### Introduzione

La cura, nella cronicità, necessita una disciplina quotidiana, richiede tempo ogni giorno, interferisce con la vita “di tutti i giorni” e richiede un “cambiamento “ dello stile di vita di ogni singolo paziente.

La capacità di adattamento alle richieste del medico permetterà al paziente di modificare il proprio stile di vita in funzione dei “bisogni” della malattia e del suo nuovo livello di salute. Purtroppo, però, l’assunzione regolare di un farmaco, la percezione di modifiche dello stato di salute, la prospettiva di un inevitabile peggioramento, rappresentano un freno alla capacità di proiettarsi nel futuro che gioca un ruolo importante in tutti i processi di cambiamento e di adattamento a nuove situazioni.

Per accettare un trattamento a lungo termine il paziente deve arrivare a pensare che la malattia e le sue conseguenze possano essere gravi e reali; essere convinto che seguire il trattamento avrà degli effetti benefici; pensare che i benefici controbilancino gli svantaggi della terapia e, soprattutto, arrivare ad assumersi e condividere la *responsabilità* della terapia e del suo stato di salute.

In qualche modo deve arrivare a ricostruirsi una nuova identità intesa come immagine di un sé comunque integro.

*Per accettare un trattamento a lungo termine il paziente deve:*

- arrivare a pensare che la malattia e le sue conseguenze possano essere gravi e reali;
- essere convinto che seguire il trattamento avrà degli effetti benefici;
- pensare che i benefici controbilancino gli svantaggi della terapia;
- arrivare ad assumersi e condividere la *responsabilità* della terapia e del suo stato di salute.
- In qualche modo deve arrivare a ricostruirsi una nuova identità intesa come immagine di un sé comunque integro.

Tutto ciò sta a significare che il paziente deve affrontare un percorso che preveda una corretta e precisa informazione sulla malattia e il trattamento; la riformulazione di un nuovo concetto di integrità, in considerazione delle sue precedenti rappresentazioni di salute e malattia e arrivare a una accettazione attiva della malattia. Solo in questo modo potrà convincersi a curarsi e ottenere i risultati auspicati.

Nella cronicità, quindi, il medico deve imparare a controllare la malattia *attraverso* il paziente arrivando a *un'alleanza terapeutica* che è uno degli obiettivi fondamentali della terapia educativa. Per la nostra cultura la malattia è negazione, immagine di “morte”, perché la vita continua a essere rappresentata solo dalla salute assoluta; è perdita di sé perché l’unica identità che ci viene proposta è l’uomo sano, efficiente, produttivo, gestore del suo futuro. Affidarsi come malato al tecnico della salute significa perdere ogni controllo sul proprio corpo, per certi versi sulla propria vita (Ongaro Basaglia 1982, p. 8). Nella nostra società la malattia viene in qualche modo “ospedalizzata”, allontanata dalla responsabilità del paziente” e trasformata in patologia, cioè ridotta alla sola dimensione biologica, che appartiene per competenza non più al malato, ma a chi ne cura l’organismo, il corpo intaccato non più integro. Il paziente “consegna “ il problema, si affida e attende. E con lui tutte le persone che gli sono intorno (Zannini, p. 167).

### CORRISPONDENZA

NICOLETTA MUSACCHIO  
 nicoletta.musacchio@gmail.com

Se questa strategia può essere vincente in una situazione di medicina acuta risulta frequentemente fallimentare nella cronicità. Dal punto di vista del paziente cronico è evidente che solo una accettazione attiva della malattia gli consentirà di fare propria una strategia di cura, di accettare la sua parte di responsabilità delle scelte e del successo della terapia.

*Il paziente deve affrontare un percorso che preveda:*

- una corretta e precisa informazione sulla malattia e il trattamento;
- la riformulazione di un nuovo concetto di integrità, in considerazione delle sue precedenti rappresentazioni di salute e malattia;
- arrivare a un'accettazione attiva della malattia.

Nella cronicità il medico deve imparare a controllare la malattia attraverso il paziente arrivando a un'*alleanza terapeutica*.

## La cura del paziente cronico: una diversa strategia di intervento

In questa logica il medico non solo deve essere in grado di garantire o quantomeno tendere al miglior controllo per ogni paziente, ma anche essere capace di attivare e governare tutte le strategie che facilitino il percorso di accettazione attiva della malattia e la motivazione alla cura nel tempo che diventano obiettivi terapeutici di eguale rilevanza.

Logica conseguenza è che alla capacità tecnica di gestione dei dati clinici e al corretto utilizzo della strumentazione biomedica sempre più sofisticata ed efficace dobbiamo aggiungere l'apprendimento e l'appropriato utilizzo di strumenti quali:

- *la terapia educativa;*
- *la relazione terapeutica medico/paziente;*
- *le fasi di metabolizzazione del lutto e l'accettazione di malattia;*
- *l'"empowerment" del paziente, cioè la capacità di renderlo consapevolmente autonomo, la legittimazione ad agire nei confronti della sua malattia.*

*La conoscenza biomedica* rimane il primo dovere di ogni operatore sanitario. Siamo sempre chiamati a rispondere alla domanda di salute e di cura e il nostro cammino professionale deve prevedere il continuo aggiornamento professionale. La risposta più coerente che il mondo sanitario ha scelto è quella della medicina della Qualità e delle prove di efficacia, l'"Evidence Based Medicine". Con essa la professione, utilizzando i nuovi strumenti dell'epidemiologia clinica, del trial clinico randomizzato, della meta-analisi, delle Consensus Conference, si fornisce di strumenti adeguati per la fondatezza scientifica della pratica clinica. Le linee guida delle Società Scientifiche, la continua verifica e revisione della qualità dell'assistenza, sono la risposta culturale della medicina alle richieste di diritto alla salute.

*La terapia educativa* deve essere intesa come *processo di insegnamento con una precisa finalità terapeutica (Assal 1998)*. Gli obiettivi di un intervento educativo sono sempre mirati a:

- migliorare la conoscenza (sapere);
- migliorare l'abilità pratica della gestione della cura (saper fare);
- indurre modifiche del comportamento, così da integrare conoscenza e addestramento in nuove corrette abitudini (saper essere).

Questo presuppone acquisire abilità nell'ambito dell'insegnamento e della formazione (l'ascolto attivo, la riformulazione dei concetti espressi, la comunicazione efficace, il linguaggio comune, l'approccio per obiettivi, il problem solving, la verifica in *process* dell'apprendimento).

*La relazione del medico con il paziente*, quando correttamente gestita diventa un atto terapeutico. Rappresenta l'elemento di supporto in una battaglia che diventa un vero gioco di squadra in cui si costruiscono strategie, sinergie, alleanze.

È necessario averne la consapevolezza e anche conoscere le regole che ne permettono il salto di qualità:

- *l'intenzionalità a ottenere il cambiamento.* Ogni incontro può essere caratterizzato da passaggi di informazioni e indicazioni pratiche che non garantiscono, però, di per sé l'apprendimento, cioè un cambiamento. Ogni incontro medico/paziente deve, invece, essere formulato con l'intenzione di impartire informazioni, abilità e conoscenze in modo di permettere un cambiamento comportamentale o attitudinale. L'intenzionalità e la consapevolezza degli obiettivi di apprendimento fanno sì che una relazione educativa diventi una relazione di cura;
- *l'empatia*, cioè basare l'incontro sull'accettazione dell'altro, l'assenza di giudizio, l'assenza della ricerca del colpevole. Ricercare il significato che la malattia assume nella storia del paziente, accettare la specificità di ogni individuo e le sue diverse modalità di reazione alle indicazioni terapeutiche secondo le proprie priorità;
- *il patteggiamento* tra i bisogni della malattia e del paziente, cioè imparare a indagare e a tenere in considerazione tutte le dimensioni coinvolte (necessità biologiche, psicologiche, sociali) quando si sceglie e si raccomanda un intervento terapeutico. Ricercare un'adesione oggettiva, soggettiva ed emotiva alla scelta terapeutica;
- *la gestione positiva dell'errore* che vuol dire identificare le possibili situazioni a rischio, lavorare sul sentimento di frustrazione che si genera dopo uno sbaglio, proporre soluzioni alternative, identificare obiettivi semplici e accessibili, operare per la risoluzione dei problemi. Valorizzare l'esperienza del paziente, sottolineare e riconoscere nell'altro il vero esperto della situazione analizzata;
- *la capacità di integrazione* delle richieste del medico nel progetto di vita del paziente *cioè* imparare a proporre a ogni paziente un contratto terapeutico, un patto di alleanza che implichi l'identificazione di obiettivi realizzabili da negoziare con il paziente e tali da garantirgli un benessere fisico e biologico e un'accettabile qualità di vita.

Accettare una malattia significa riorganizzare la propria vita tenendo conto di un handicap personale: questo processo è doloroso e richiede tempo. Impegnarsi a cercare una strategia di terapia che preveda diverse tappe di intervento garantisce al pa-

ziente la possibilità di adattarsi e al medico di personalizzare le sue richieste. Per una cura efficace è necessario organizzare le nuove esperienze nel quadro delle conoscenze precedenti, mutare il proprio rapporto con il mondo e quindi agire (Maldonato et al., 1998, p. 51).

## Le fasi di accettazione di malattia

L'impatto con la diagnosi di una malattia cronica determina sempre delle forti reazioni emotive di perdita, lutto, con le quali ogni individuo deve confrontarsi e arrivare a metabolizzare per tornare a trovare un nuovo equilibrio emotivo. L'accettazione di una malattia cronica è un lungo processo di maturazione che ognuno affronta secondo tempi e modalità del tutto personali e che ha una grande influenza sulla capacità di reazione all'evento, ma soprattutto sulla gestione della cura. È importante che il medico conosca le fasi che il paziente attraversa per adattarsi alle reali necessità di ogni paziente.

La teoria della metabolizzazione del lutto di Kubler-Ross è stata egregiamente rivisitata da Assal e adeguata al paziente diabetico e ancora oggi descrive con molta precisione le fasi emotive alle quali il paziente va incontro e quali possono essere gli atteggiamenti terapeutici più utili in ogni fase descritta (Gfeller e Assal, 1979).

Le fasi di accettazione di malattia:

1. lo shock;
2. il rifiuto;
3. la rivolta;
4. la negoziazione;
5. l'accettazione.

Lo *shock iniziale* al momento della diagnosi è caratterizzato da confusione e paura, il paziente fatica a comprendere cosa realmente è accaduto e cosa potrà succedere. La relazione basata sull'empatia, l'accoglienza senza richieste, gli permetterà di sentirsi preso in cura, accudito e servirà a sedare il panico. Questo è il momento di ascoltare, di lasciarlo esprimere liberamente in modo di cominciare a capire che tipo di individuo sia, che rappresentazioni di salute ha, quale fosse il suo progetto di vita.

La *fase di rifiuto* è caratterizzata da sentimenti di minaccia e di fuga. Il paziente è arrabbiato con tutti e con nessuno, può essere utile aiutarlo a identificare UN solo nemico; canalizzare la rabbia verso un obiettivo, magari piccolo, ma modificabile per iniziare a fargli prendere coscienza che in ogni caso qualcosa si può fare può essere una soluzione applicabile.

La *fase di rivolta* è il momento dell'aggressività, della ricerca di un possibile un colpevole che nella realtà non esiste. La malattia va inquadrata nella giusta dimensione: si inizia a ragionare in termini di consapevolezza.

La *fase di negoziazione* è il primo segnale di apertura e di collaborazione da parte del paziente ed è importante a questo punto cercare di integrare la malattia in un suo possibile nuovo progetto di vita. È la dimostrazione che esiste un futuro e le richieste del medico si possono collocare nella sua vita quotidiana. Diventa possibile l'ipotesi dell'autogestione.

La *fase di depressione* è il momento della tristezza e dell'isolamento: l'unica strategia praticabile è la condivisione, riuscire a far capire che, comunque il paziente si senta, noi ci siamo e condividiamo il suo cammino anche aspettando il momento in cui si senta pronto di agire.

L'*accettazione attiva* è il momento dell'equilibrio, dell'azione e della consapevolezza. Il paziente è pronto ad assumersi e a condividere la responsabilità della terapia e della sua salute.

## L'empowerment: il processo di autonomizzazione e di legittimazione

Come abbiamo già detto, la buona cura, efficace nel tempo, presuppone il totale coinvolgimento del paziente alla terapia. Questo non vuol dire lasciare libero il paziente di sostituirsi al medico, ma di coinvolgerlo nella scelta dimostrando continuamente come le informazioni e le prescrizioni siano basate sulle migliori conoscenze scientifiche e personalizzate al suo caso, alla sua storia, alle sue esigenze (Spinsanti, 2000).

Il paziente diventa autonomo quando conosce, comprende, condivide, accetta di agire e di verificare.

L'empowerment rappresenta il prodotto e il processo di una relazione di cura che permette, attraverso corretti approcci educativi, la progettazione di un percorso di "uscita" dalla malattia. E concludo citando Mattingly che identifica il rapporto medico/paziente come "una struttura narrativa dentro un tempo clinico, la quale prevede azioni terapeutiche in una più ampia storia di cura" (Mattingly, 1994).

## L'autocontrollo come strumento essenziale di cura

In questo delicato percorso assistenziale la conquista della consapevolezza diventa *conditio sine qua non* per una corretta gestione della cura e in questa logica tutti gli strumenti che facilitano e permettono una presa di coscienza della propria situazione da parte del paziente, diventano indispensabili. Per portare un esempio pratico di come strumenti clinici possano essere utilizzati come strumenti di empowerment e di terapia educativa vi proponiamo una discussione sull'utilizzo dell'autocontrollo glicemico nel diabete. La scelta di questo ambito è ovviamente legata alla nostra estrazione professionale di diabetologi, ma l'esempio può essere facilmente trasportato in altri ambiti: ipertensione/controllo pressorio, dialisi peritoneale/controllo parametri metabolici e strumentali.

## L'autocontrollo nel diabete: il cardine di una terapia ragionevole e ragionata

Nella cura nel lungo periodo di ogni paziente diabetico l'autocontrollo glicemico si inserisce come *un'arma strategica essenziale*



per attuare uno schema di terapia ragionata e ragionevole perché studiata ad hoc per e con ogni singolo paziente.

Infatti i valori glicemici possono essere utilizzati sia dal medico che dal paziente, consentono una comunicazione bidirezionale medico-paziente aperta e onesta, con una scelta dei mezzi appropriata alle risorse culturali e tecnologiche disponibili nel singolo caso: dal diario compilato manualmente combinato con tabelle di correzione delle dosi all'uso di memorie per la registrazione combinate con algoritmi gestiti da software.

In altri termini il diario diventa un formidabile strumento che permette l'incontro, lo scambio, la reciproca conoscenza, l'inizio e il rafforzamento di una relazione terapeutica corretta.

Ma per poter affermare che l'autocontrollo possa essere considerato un vero strumento di cura dobbiamo arrivare a dimostrare come ci permetta di raggiungere obiettivi tali da garantire il miglioramento soggettivo e oggettivo di una persona affetta da diabete.

Riflettendo, ognuno di noi, non è difficile affermare che un'attenta lettura delle glicemie in generale permette:

- *la valutazione immediata del compenso*: mi rendo conto della dimensione del problema, identifico lo "scenario" nel quale devo agire;
- *l'impostazione di una terapia personalizzata*: identifico e correggo problemi specifici; individuo, per rispettarle, le necessità particolari del paziente; suggerisco possibili soluzioni. L'analisi delle diverse glicemie mi permette uno scambio di informazioni più semplici da comprendere perché suscitate da esempi pratici di vita reale del paziente e consente la costruzione di un linguaggio comune;
- *una migliore gestione della prestazione clinica*: l'analisi nel dettaglio del controllo glicemico mi consente una terapia mirata e più efficace. E il paziente può cogliere l'evidenza della reale necessità di un cambiamento;
- *una migliore gestione del tempo dedicato*: la visione complessiva della situazione permette un minore spreco di tempo e risorse anche economiche e mi permette una maggiore efficacia ed efficienza della prestazione.

Ma soprattutto l'autocontrollo, nello specifico, rende possibile la definizione, il controllo, il miglioramento e il raggiungimento di obiettivi clinici ed educativi personalizzati permettendo che ogni consultazione diventi un incontro di cura secondo il significato che abbiamo sin qui proposto: il miglioramento non solo della malattia, ma del paziente con il *SUO* diabete.

## Obiettivi specifici clinici

*L'autocontrollo permette al medico di:*

1. stabilire i livelli glicemici da raggiungere e mantenere (goal terapeutici), i migliori possibili per *quel* paziente;
2. fornire raccomandazioni per la terapia;
3. valutare l'efficacia della terapia impiegata e l'impatto delle abitudini alimentari e di vita sul compenso glicemico;
4. istruire il paziente a interpretare i valori glicemici e a intervenire per modificarli sia in condizioni ordinarie sia in condizioni

particolari (episodi acuti, malattie intercorrenti, assunzione di farmaci in grado di influenzare la glicemia);

5. modificare il piano terapeutico in rapporto a variazioni dell'attività fisica o in rapporto a particolari esigenze;
6. identificare l'ipoglicemia "silente" e pianificare le strategie per il riconoscimento e l'intervento.

*L'autocontrollo permette al paziente di:*

1. affrontare e scegliere modifiche dell'alimentazione e dell'attività fisica con appropriate variazioni della terapia;
2. identificare e trattare le urgenze (es. ipoglicemia);
3. prevenire e/o controllare episodi di scompenso metabolico;
4. gestire efficacemente situazioni a rischio (es. malattie intercorrenti);
5. correggere in tempo reale eventuali errori;
6. gestire la terapia con appropriatezza.

## Obiettivi specifici educativi

*L'autocontrollo permette al paziente di:*

- *capire perché sta male*: visualizzare una glicemia elevata, nonostante l'assenza di sintomi e la sensazione di benessere, permette al paziente di prendere coscienza di una reale alterazione che necessita un intervento correttivo;
- *riflettere su dati precisi* permette al paziente di identificare nella glicemia il vero nemico e a superare più facilmente il senso di colpa e di diversità che si genera al momento della diagnosi;
- *rendersi conto di come va il controllo*: la modifica dei valori glicemici dimostra che la cura è efficace, permette di identificare le situazioni a rischio e aiutare a risolverle e prevenirle. Il paziente impara a scegliere obiettivi semplici e accessibili, a negoziare e scegliere il problema da risolvere, ma soprattutto capisce che può *migliorare sbagliando*;
- *imparare ad "aggiustare il tiro"*: può esprimere e patteggiare con il medico tra i suoi bisogni e quelli della malattia, sperimentare soluzioni alternative. Sentirsi "artefice" di scelte condivise;
- *sentirsi libero di agire*: acquisisce la consapevolezza di essere in grado di governare, seppur guidato, il suo controllo glicemico e quindi si facilita l'integrazione della malattia in un nuovo progetto di vita e si permette al paziente di riconoscere e accettare un diverso possibile livello di salute e di benessere.

*L'autocontrollo permette al medico di:*

- *impostare una efficace relazione terapeutica*. Ogni consultazione diventa "palestra" di incontro, confronto, conoscenza, scelta;
- *patteggiare tra i bisogni della malattia e del paziente*: a dimostrazione della reale volontà di ascolto, considerazione delle sue esigenze, capacità tecnica di risolvere problemi;
- *dimostrare le situazioni a rischio*: dare evidenza di reali emergenze cliniche, seppur misconosciute (es. ipoglicemie silenziose), e impegnarsi a proporre suggerimenti e soluzioni;



- *lavorare sul sentimento di frustrazione* che si genera dopo un errore valorizzando le correzioni adeguate che il paziente ha messo in atto in altre occasioni colte dal diario stesso;
- *identificare obiettivi semplici e accessibili*: pianificare gli interventi e le richieste per piccole tappe realizzabili nell'immediato;
- *operare per la risoluzione dei problemi*: impegnarsi a cercare e accettare soluzioni alternative e innovative utilizzando il diario come strumento di verifica e di convalida della strategia decisa.

## L'autocontrollo strumento strategico

Appare evidente, da quanto sin qui esposto, che l'autocontrollo si inserisce come risorsa irrinunciabile in ogni momento del nostro processo di cura inteso nella sua globalità.

Inoltre, in una malattia come il diabete caratterizzata dall'assenza di sintomi soggettivi, dalla frequente assenza di segni rilevabili dall'esame obiettivo, viene a mancare al diabetologo un'importante arma di cura. Nell'immaginario collettivo, infatti, il processo di guarigione inizia al momento della visita: il medico è colui che spoglia, ispeziona, palpa, ausculta, identifica il problema e agisce. In un'atmosfera che, nonostante la migliore conoscenza dei principi di medicina di quasi tutta la popolazione e l'alta tecnologia alla quale siamo arrivati, rimane frequentemente "intima e magica". L'attenzione all'autocontrollo ci permette di prendere "possesso", di analizzare, misurare, interpretare, scegliere, verificare, modificare, in qualche modo "toccare", entrare in contatto con il paziente e il suo diabete e di ricreare quella situazione di "intimità clinica" che in altro modo ci sarebbe negata.

## Bibliografia

Assal JP. *Traitement des maladies de longue durée: de la phase aigue au stade de la chronicité. Une autre gestion de la maladie, un autre processus de la prise en charge.* Encycl Med Chir Thérapeutique 1996, 25-005-A-10.

Assal JP, Golay A, Jacquement S. *L'educazione terapeutica del paziente. Considerazioni sui metodi della medicina tradizionale.* Arco di Giano 1998;18:15-28.

D'Ivernois JF, Gagnayre R. *Educare il paziente.* Mediserve 1998.

Gfeller R, Assal JP. *Le vecu du malade diabetique.* Folio Psychomata 1979.

Kubler-Ross E. *Le derniers instants de la vie.* Labor et Fides 1975.

La Croix A, Assal JP. *L'education therapeutique des patients.* Vigot 1998.

Marsicano S. *La fabbrica dei sogni. Dall'idealismo del curare al prendersi cura.* Franco Angeli Milano 2000.

Maldonato A, et al. *Diabetes mellitus: lessons from patient education.* Patient education and counseling 1995;26:57-66.

Maldonato A, Bloise D, Balzelli A. *La terapia educativa del paziente diabetico.* Arco di Giano 2010;18:47-61.

Musacchio N, Rocca A, Sergi A, et al. *Educazione e piede diabetico.* In: *Il piede diabetico vascolare.* Kurtis 1997.

Musacchio N. *L'educazione terapeutica come momento fondamentale per la cura e l'autogestione del diabete.* Giornale Italiano di Diabetologia 1999;19(2 suppl).

Musacchio N. *Motivation in the AT-RISK Patient as effective prevention.* Stroke Prevention Education Atherosclerosis Research 2000;2(1).

Ongaro Basaglia F. *Salute/Malattia. Le parole della Medicina.* Einaudi Torino 1982.

Zannini L. *Salute, malattia e cura.* Franco Angeli 2003.

## Il diabete sommerso. Meglio prima che S.U.B.I.T.O.\* Una valutazione precoce della malattia nelle fasi precliniche. Un'area d'intervento e un'abilità elettiva della Medicina di Famiglia che si può affinare

### Riassunto

Il diabete sommerso rappresenta un'area d'intervento della Medicina Generale che può cambiare gli scenari futuri dell'epidemia diabetica. Sono stati individuati e proposti una serie d'indicatori che consentono al medico generale di intercettare la patologia nelle fasi precoci, in modo semplice, efficace, altamente predittivo. Si è dimostrato come, già prima che si delinei la malattia manifesta, il medico può mettere in opera dei presidi di efficacia provata, idonei a ritardare il processo fisiopatologico che sottende la malattia diabetica nelle sue fasi precliniche. Il profitto sociale di un progetto che riesca, agendo efficacemente e a costi ridottissimi nella fase del prediabete, è del 1200% rispetto ai costi iniziali. Si dimostra, infatti, in modo incontrovertibile che la soluzione del problema più grave che si profila per la tenuta dei servizi sanitari sta esclusivamente nel prevenire il diabete tipo due, una delle patologie più prevenibili fra le malattie croniche. Per la prima volta, inoltre, si pubblicizza l'uso della metformina, proposto dall'ADA nei primi mesi del 2013 già nella fase del prediabete.

### Introduzione

In questo articolo si vuole esplorare la condizione del prediabete ed entrare nel campo minato della diagnosi precoce della malattia, mettendo allo scoperto quelle aree di valori di glicata che, seppur non diagnostiche di diabete clinicamente manifesto, nascondano alterazioni metaboliche e inducano rischio di complicanza, pur in assenza della consapevolezza d'essere ammalato per il paziente e di poter curare e prevenire, per il medico. Si ribadisce l'importanza delle glicemie postprandiali elevate, ignorate a lungo ma responsabili di complicanze macrovascolari precoci.

Su queste basi si vogliono individuare una serie d'indicatori che consentano al medico generale di intercettare la patologia nelle fasi precoci, in modo semplice, efficace, altamente predittivo. Far sì che, già prima che si delinei la malattia manifesta, il medico metta in opera dei presidi di efficacia provata, idonei a ritardare il processo fisiopatologico che sottende la malattia diabetica nelle sue fasi precliniche. Proprio come si propone di dimostrare il progetto S.U.B.I.T.O., che, con stringente tempestività tratta con efficacia la malattia agli esordi, ritarda e sposta in terza età la comparsa delle complicanze tipiche, l'intervento nello stadio prediabete assicura ai futuri diabetici una senescenza assimilabile a quella dei non diabetici. Il bassissimo costo dei presidi e la precoce schedatura fra i soggetti a maggior rischio cardiovascolare, produce alla lunga una notevole riduzione di costi legati alle complicanze e una qualità di vita in età avanzata tale da ridurre la necessità di assistenza in generale. Non ultima per importanza, poi, la possibilità di dimostrare che la medicina generale trova efficaci comportamenti di prevenzione, sfruttando la conoscenza della familiarità di queste affezioni e la capacità di seguire nel tempo l'evoluzione degli individui nelle varie età della vita.

\* Progetto AMD: *Safe Uniform Behavioral and Drug Intensive Treatment for Optimal Control*

### Corrado Artale

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

#### PAROLE CHIAVE

Prediabete • Costi sociali del diabete •  
Prevenzione del diabete

#### CORRISPONDENZA

CORRADO ARTALE  
corrado.artale@gmail.com

## Individuare il sommerso conoscendo il prediabete

È noto che la diagnosi di diabete è una questione di livelli dei valori glicemici e dell'emoglobina glicata.

La diagnosi di diabete manifesto si fa con glicemie superiori a 126 mg/dl, riscontrate in due prelievi distinti, oppure con una glicemia superiore a 200 due ore dopo una curva (OGTT) con 75 g di glucosio.

La diagnosi di prediabete si fa con glicemie a digiuno comprese fra 100 e 125 mg/dl oppure con una glicemia compresa tra 140 e 199 mg/dl due ore dopo il carico di 75 g di glucosio.

I criteri aggiunti dell'ADA (*American Diabetes Association*) ci fanno fare diagnosi di diabete con emoglobine glicate superiori a 6,5%<sup>1</sup>.

Per il prediabete i valori diagnostici di glicata sono compresi tra 5,7 e 6,4%.

Ecco che si apre una prima importante questione da dirimere.

Normalmente, per la condizione di prediabete, si fa riferimento ai soggetti con IFG (*Impaired Fasting Glucose* - alterata glicemia a digiuno) e a quelli con IGT (*Impaired Glucose Tolerance* - alterata tolleranza al glucosio).

Accade che il dato dell'emoglobina glicata dei soggetti con alterata tolleranza a digiuno, spesso e nelle fasi iniziali, non sia compreso tra 5,7% e 6,4% ma sia inferiore.

Per questo motivo il solo dato della glicata non è sufficiente a identificare come prediabetici quei soggetti che hanno la glicemia alterata a digiuno. Come si sa, questo tipo di prediabetico (IFG) subisce più tardivamente lesioni tipiche della malattia rispetto a chi soffre di IGT, in cui la condizione d'insulino-deficienza è più marcata e precoce<sup>2</sup>.

Sembra, perciò, opportuno rilevare che quando un medico voglia individuare lo stato di prediabete in una persona, deve poter disporre di una o più glicemie a digiuno e del valore dell'emoglobina glicata.

Nei soggetti con IFG prevale il fenomeno dell'insulino-resistenza su quello del deficit incretino. La resistenza all'insulina è più epatica che muscolare. La curva da carico in questi soggetti osserva un picco alla prima ora con un buon recupero alla seconda ora, a testimoniare che si conserva una discreta capacità di produrre insulina.

Nel caso dell'IGT la resistenza all'insulina è presente più a livello muscolare che epatico e prevale l'insulino-deficienza. Nella curva da carico, infatti, si osservano valori più elevati sia alla prima sia alla seconda ora.

Sembra molto conveniente ricondurre alla condizione del prediabete i soggetti che possiamo definire affetti da sindrome metabolica. Dall'accumulo di tessuto adiposo viscerale deriva, infatti, una serie di segnali metabolici responsabili della comparsa di una condizione di resistenza insulinica, a livello sia epatico sia periferico, e di una riduzione della secrezione insulinica.

Diabete, prediabete, obesità e sindrome metabolica riconoscono come elementi causali, insieme con indiscussi fattori genetici, un eccesso d'introduzione calorica e un difetto di attività fisica.

Dato l'enorme onere per la salute pubblica rappresentato dall'e-

pidemia globale di diabete tipo 2 (DM2), l'intervento in fase di pre-diabete sembra l'approccio più ragionevole<sup>3</sup>.

In questo modo si è dimostrato possibile bloccare o ritardare la comparsa del diabete tipo due e delle sue relative complicanze vascolari. Ragioni di sostenibilità economica dei sistemi sanitari, dove esistano, impongono urgenti soluzioni proprio in quest'ambito.

## Il prediabete potrebbe avere una caratterizzazione nosografica?

Sembra opportuno riportare la valutazione recentissima dell'IDF (*International Diabetes Federation*) che dichiara che da qui al 2030 avremo mezzo miliardo di prediabetici in tutto il pianeta. Sommati ai diabetici manifesti che ci saranno, tra quindici anni avremo quasi un miliardo di persone con malattie del metabolismo del glucosio.

Pur non potendo assumere che nel prediabete si debba caratterizzare una nuova condizione di malattia, è opportuno evidenziare che durante questa fase si possono verificare delle alterazioni micro- e macrovasali.

Sia l'IFG sia l'IGT, quest'ultima in modo più evidente, rappresentano un fattore di rischio per la comparsa di complicanze macroangiopatiche che possono precedere la comparsa del diabete.

Il prediabete può associarsi anche allo sviluppo di micro-angiopatia. Depongono in questo senso i dati desunti dal *Diabetes Prevention Program* (DPP), secondo cui il 7,9% dei soggetti con IGT presentava segni evidenti di retinopia<sup>5</sup>.

Si vuole qui sottolineare come i danni maggiori anche nel prediabete siano sempre associati alla condizione di IGT. L'evidenza più convincente della correlazione tra IGT e aumentato rischio cardiovascolare è stata però documentata dallo studio DECODE, che ha analizzato i dati di oltre ventiduemila soggetti europei<sup>6,8</sup>. Il *German Diabetes Intervention Study*<sup>9</sup> è lo studio d'intervento che ha dimostrato nel modo più completo come il controllo dell'iperglicemia post-prandiale abbia maggior impatto (rispetto al controllo della glicemia a digiuno) sulla mortalità cardiovascolare e sulla mortalità da tutte le cause.

Come nel diabete anche nel prediabete la variabilità glicemica è da ricercare e da riconoscere. A essa si correlano i danni endoteliali, micro- e macrovascolari. Proprio quelli che ci fanno trovare le complicanze già all'esordio della malattia<sup>10</sup>.

## Il diabete è una delle malattie più prevenibili

La transizione dal prediabete al diabete può impiegare diversi anni, ma può essere anche assai rapida. Quel che è certo è che all'incirca il 70% dei prediabetici svilupperà il diabete in un tempo più o meno lungo.

La restante quota del 30% rimarrà immutata o vedrà il ritorno a una condizione di normo-tolleranza glucidica.

Come da tutti risaputo, la malattia diabetica offre la possibilità di mettere in atto efficaci sistemi di prevenzione che possono ri-

tardare di molti anni la comparsa dell'affezione in sé e delle sue complicanze.

Numerosi studi sono stati condotti proprio per dimostrare quest'assunto.

Per brevità saranno citati i più rilevanti con una sintesi stringata dei risultati ottenuti.

Le pietre miliari della prevenzione del diabete sono essenzialmente lo studio MALMÖ (Svezia), in cui sinteticamente si dimostra che interventi sullo stile di vita diminuiscono l'incidenza del diabete e la mortalità cardiovascolare.

Nello studio DA QING (Cina) si conferma che dieta ed esercizio fisico proteggono dal diabete fino a venti anni dopo dalla comparsa della condizione di IGT <sup>7</sup>.

Importantissimi e ritenuti studi fondamentali, il *Diabetes Prevention Study* (DPS, Finlandia) e il *Diabetes Prevention Program* (DPP, Usa) hanno molte somiglianze e concludono allo stesso modo <sup>5</sup>. Accorpandone i risultati, si può affermare che, in base alle conclusioni di questi studi, una perdita di peso del cinque per cento (DPS) o del sette per cento (DPP) ottenuta con una dieta ipolipidica, ricca in fibre e accompagnata da un'attività fisica condotta per trenta minuti al giorno, portano ad una riduzione di nuovi casi di diabete del 58%.

Sebbene i risultati più clamorosi si siano ottenuti tramite l'uso di presidi dietetici e di stile di vita, molto si è studiato utilizzando alcuni farmaci che assicurano un'azione nella riduzione di nuovi casi di diabete tipo 2-.

Nel braccio metformina dello studio DPP si è ottenuta una riduzione di nuovi casi di diabete del 31%, utilizzando metformina 850 mg due volte al dì ai pasti principali.

Con lo studio STOP-NIDDM si dimostra come il trattamento con acarbiosio riduca le nuove diagnosi del 25% <sup>11 12</sup>.

Con lo studio CAPPP si evidenzia un 33% di riduzione di comparsa di nuovo diabete nei soggetti prediabetici trattati con captopril. Lo stesso risultato (-33%) si ottiene per il ramipril nello studio HOPE, e con il losartan (-33%) con lo studio LIFE.

Un discorso a parte meriterebbe lo studio ACT NOW del professor De Fronzo, il quale ha utilizzato il pioglitazone per la prevenzione del diabete tipo due, ottenendo una riduzione di nuovi casi del 72%.

Già dal 2012 l'ADA (*American Diabetes Association*) emette una raccomandazione sull'uso di metformina da associare alle prescrizioni dietetiche e di stile di vita, quando il medico ravvisa nel paziente, oltre la condizione di prediabete (IFG, IGT, sindrome metabolica), anche altri fattori di rischio, come l'obesità o affezioni che rendano il rischio cardiovascolare più alto. Spetta al giudizio del medico e a un'accurata valutazione della gravità del disordine metabolico, della velocità della sua progressione e delle caratteristiche cliniche dei singoli soggetti, stabilire il possibile impiego di altri farmaci che, negli studi controllati, hanno mostrato efficacia e una sufficiente sicurezza d'impiego.

Basti pensare come l'aggiunta di ACE-inibitore (ramipril) o un sartano (losartan), qualora il soggetto sia iperteso o cardiopatico, di per sé riduca di un ulteriore 33% la progressione a diabete.

Si aprono così nuove possibilità per arginare l'epidemia di diabete che la classe medica italiana non può non cogliere, stante la

prevalenza di diabete in progressione soprattutto nelle regioni del centro sud e il progressivo abbandono delle sane abitudini della dieta mediterranea.

Ecco ancora che nel 2013 sempre l'ADA emette un nuovo standard di cure che s'indirizza alle persone con prediabete e che si può così riassumere:

- le persone con IFG e IGT, con glicate da 5,7 a 6,4%, vanno indirizzate a un programma intensivo di perdita di peso (-7%) e di attività fisica (150 min. a settimana);
- usare la metformina se queste persone sono obese ed hanno meno di sessanta anni;
- in queste persone è raccomandato di individuare e curare subito ipertensione, dislipidemia, obesità.

È opportuno ricordare che l'uso della metformina in Europa in queste indicazioni è "off-label" e necessita un consenso informato, addebitando il modestissimo costo del farmaco al paziente.

## Il concetto di inerzia terapeutica esteso al prediabete?

Facendo opportunamente notare che il diabete sommerso può essere contenuto e individuato nei database del medico di Medicina Generale, quale istituto, se non la Medicina di Famiglia, può accedere con cognizioni di causa ai nominativi, condizioni cliniche, lavorative, dati antropometrici e di laboratorio, dati anamnestici e di familiarità?

L'identificazione dei candidati al diabete tipo due è nelle capacità e possibilità dei medici di medicina generale.

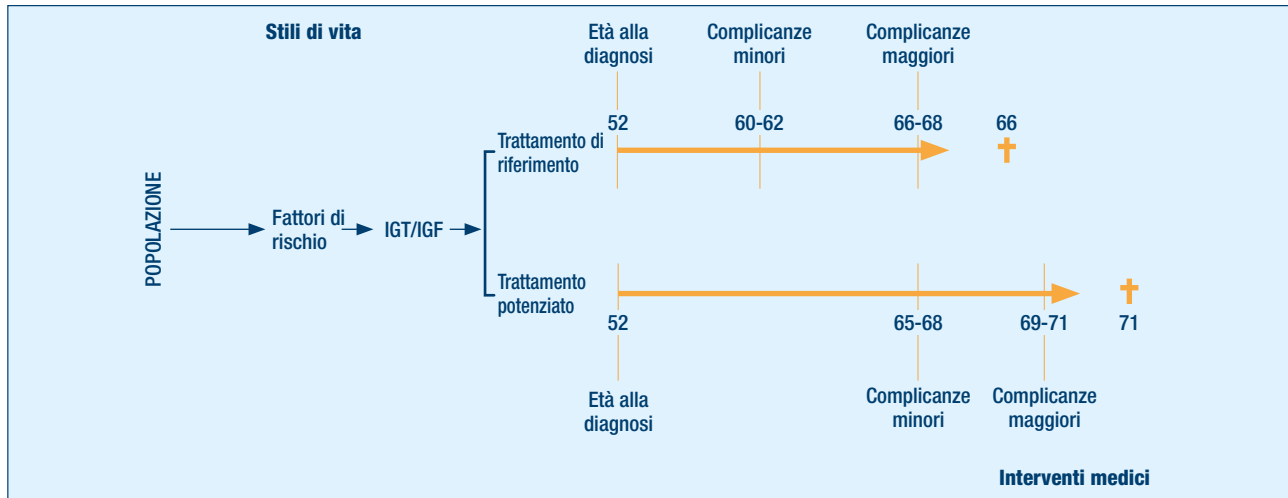
La raccomandazione dell'ADA 2013 è di effettuare lo screening per i soggetti a rischio di diabete nelle seguenti condizioni:

- età superiore a quarantacinque anni;
- *body mass index* (BMI) superiore a 25, associato ad una delle condizioni appresso indicate.
- sedentarietà;
- eredo-familiarità per diabete, macrosomia fetale e diabete gestazionale;
- ipertensione arteriosa con valori superiori a 140/90 mm-Hg, oppure già in cura con farmaci anti-ipertensivi;
- reperto di laboratorio con colesterolo-HDL inferiore a 35 mg/dl e/o con trigliceridemia superiore a 250 mg/dl;
- diagnosi, in prove precedenti, di IGT o IFG o emoglobina glicata con valori superiori a 5,7%;
- storia precedente di malattie cardiovascolari o affezioni correlate all'insulino-resistenza (sindrome dell'ovaio policistico.)

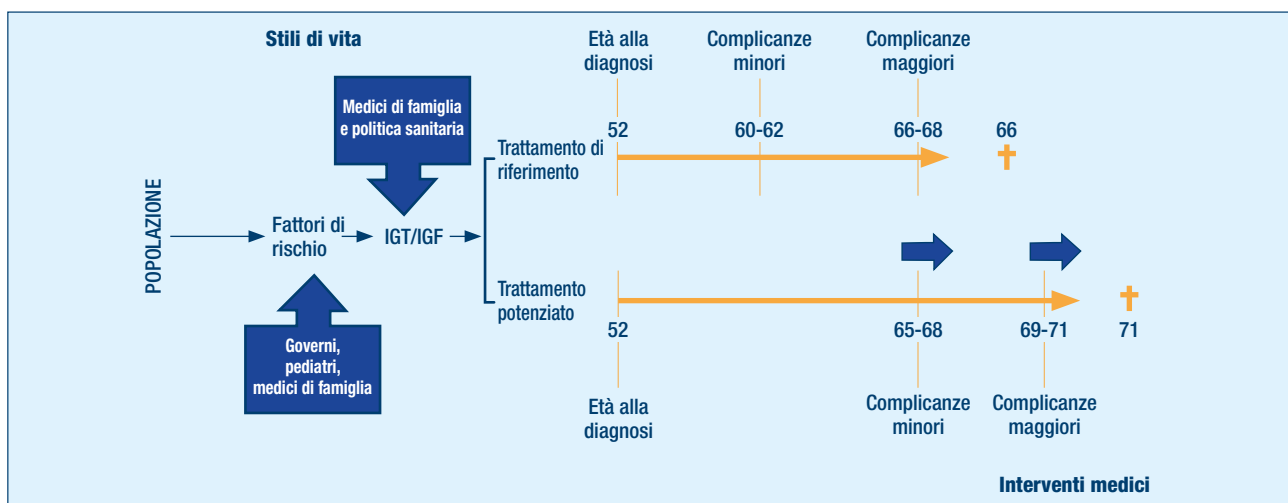
Se è vero che un trattamento aggressivo del diabete neo-diagnosticato determina una prognosi favorevole, quanto cambierebbe lo scenario globale della malattia se intercettassimo i predestinati, arrestando la progressione verso il diabete?

Oggi è possibile, con un piccolo aumento dei costi iniziali, cambiare il destino degli ammalati di diabete, spostando le complicanze maggiori verso età molto avanzate.

Il progetto AMD S.U.B.I.T.O. si propone di dimostrare che un intervento precoce, attento ed efficace sulla malattia diabetica fin dall'esordio ne riduce le complicanze e assicura una sopravvivenza e uno stato di salute assimilabile a quella dei non diabetici.

**Figura 1.**

Storia naturale della malattia ed effetti di un potenziamento dell'intervento preventivo su sopravvivenza e complicanze. In questa immagine si nota la differenza tra soggetti diabetici curati con metodi tradizionali e con trattamenti potenziati: in questi ultimi si ha uno slittamento significativo delle complicanze minori e maggiori verso età più avanzate, con un rispetto dell'autonomia personale ed una diminuzione dei bisogni sanitari (da Medea e Cricelli, 2011, mod.)<sup>13</sup>.

**Figura 2.**

Scenario ipotizzato in conseguenza di un forte intervento politico-sanitario nelle fasi del prediabete. In questa immagine si osserva come, con la diagnosi precoce e un intervento potenziato, già nella fase del prediabete, si possano spostare in avanti la comparsa delle complicanze minori della malattia diabetica e altrettanto in avanti quelle maggiori, facendo in modo che lo stato di salute e la necessità di cure dei predisposti alla malattia siano sovrapponibili a quelle dei soggetti sani, con una riduzione degli interventi medici e dei bisogni sanitari (da Medea e Cricelli, 2011, mod.)<sup>13</sup>.

Volendo estendere lo stesso concetto al prediabete si otterrebbe una serie di vantaggi sulla sopravvivenza, sulla qualità di vita, sui costi enormi che l'epidemia diabetica infligge alle comunità (Figg. 1, 2, 3, 4).

Pur alla luce di tali dimostrazioni, la cura dei soggetti nella condizione di diabete sommerso o prediabete si scontra con le difficoltà ben note di tutti quegli interventi di medicina preventiva che comportino una rivoluzione negli stili di vita. La quantità d'insuccessi a distanza di mesi o anni a tutt'oggi rimane elevata, verificandosi frequentemente un recupero del

peso già perduto e un progressivo ritorno alle abitudini di vita precedenti.

Come rilevato dall'Osservatorio ARNO Diabete 2012, non saranno tanto i costi dei farmaci e delle visite diabetologiche a far saltare i conti di sistemi sanitari, quanto invece il mortale abbraccio fra i costi delle complicanze e comorbidità legate alla malattia principale, che si aggirano attorno al 95% della spesa totale per diabete.

Il prof. M. Franco (Univ. Alcalà, Spagna) e un gruppo di ricercatori internazionali, analizzando un esperimento naturale verificatosi



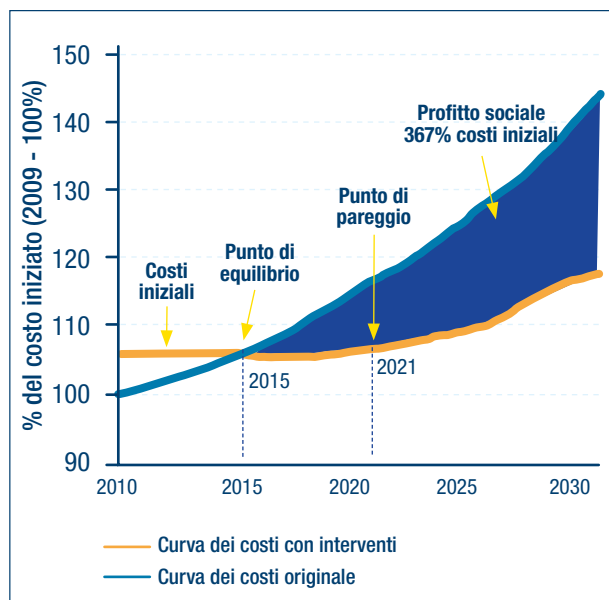


Figura 3.

Secondo scenario alternativo: si ipotizza che, oltre ai migliori trattamenti del primo scenario, si investa sulla diagnosi precoce, aumentando così il numero di pazienti per il quale è possibile evitare l'insorgere di complicanze. I costi iniziali sono superiori, ma per via della maggior riduzione delle complicanze, il costo totale del trattamento risulta inferiore a quello dei due scenari precedenti e si raggiunge prima il punto di pareggio dei maggiori costi (da Medea e Cricelli, 2011, mod.)<sup>13</sup>.

a Cuba durante una crisi economica prolungatasi dal 1980 al 2010, con una generalizzata – seppur modesta – perdita di peso, accompagnata da un minor ricorso all'uso di mezzi di trasporto motorizzati, spesso sostituiti da bicicletta o piedi, hanno potuto documentare una marcata diminuzione della mortalità per diabete di tipo due e coronaropatie.

Sono bastati 4-5 kg in meno per dimezzare la mortalità per diabete e ridurre di un terzo quella per coronaropatie.

Il governo cubano, nel periodo peggiore della crisi economica, alimentare, politica ed energetica fece un investimento che contribuì ai risultati di prevenzione: fornì alla popolazione un milione di biciclette<sup>14</sup>.

Queste osservazioni scientifiche dimostrano che nulla si può ottenere senza investire risorse nel cambiamento. I costi potranno anche essere contenuti ma vanno sostenuti, se si vuole modificare il corso degli eventi. Inutile, quindi, saper scrivere e congegnare un Piano Nazionale contro il Diabete se non s'individuano le risorse utili ed efficaci da impiegare per scardinare la progressione della patologia.

Ogni riforma che si illuda di investire nelle forze del cambiamento con l'intenzione di mantenere invariati i costi è destinata a restare lettera morta, a meno che non si decida di spostare risorse, sottraendole dalla cura della patologia diabetica e impiegarle massivamente nella prevenzione (Fig. 5). Appunto perché il diabete è una delle malattie più prevenibili.

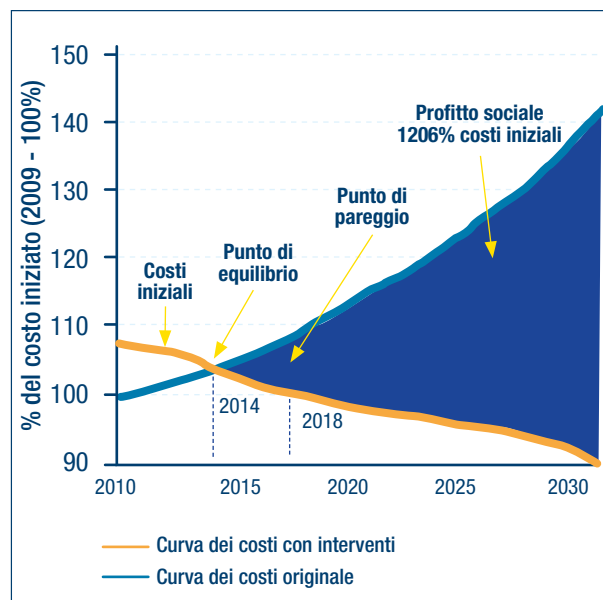


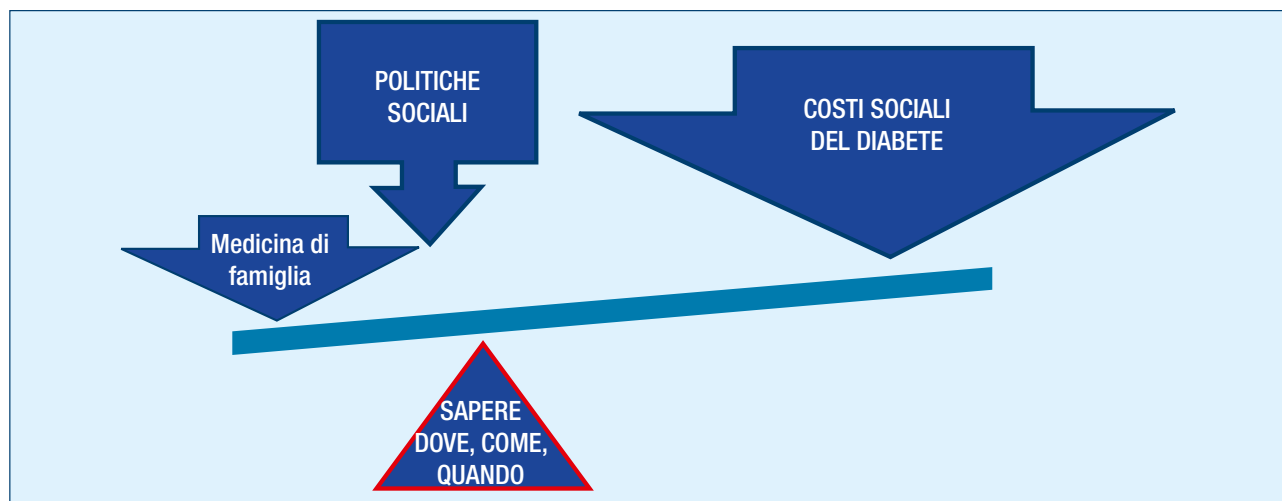
Figura 4.

Terzo scenario alternativo: si parte dall'osservazione che, se i soggetti a rischio di diabete di tipo 2 vengono identificati in tempo, è possibile porre in essere efficaci interventi di prevenzione, come dimostrato da vari studi, ad esempio quello americano DPP (*Diabetes Prevention Program*). In questo scenario la potenziale incidenza annuale del diabete, pari al 2%, diventa al contrario una riduzione del 2% nei nuovi casi di diabete. In questo modo il punto di pareggio dei maggiori costi viene raggiunto nettamente prima che negli altri scenari. In questa figura si dimostra come si possano avere enormi risparmi (-1.200%) quando si riesca a intervenire con tutti i mezzi possibili nella fase della diagnosi e del trattamento precoce del prediabete, rivoluzionando la storia naturale della malattia, azzerando i costi sanitari e sociali del diabete nelle decadi successive. (da Medea e Cricelli 2011, mod.)<sup>13</sup>.

## Bibliografia

- 1 ADA - American Diabetes Association, 2013 .
- 2 American Diabetes Association - 71<sup>st</sup> Scientific Sessions 2011.
- 3 Rosenstock J. *Reflecting on type 2 diabetes prevention: more questions than answers!* Diabetes Obes Metab 2007;9(Suppl. 1):3-11.
- 4 *Diabetes management guidelines from the International Diabetes Federation (IDF)* - 2013.
- 5 The Diabetes Prevention Program Research Group. *The Diabetes Prevention Program: design and methods for a clinical trial in the prevention of type 2 diabetes.* Diabetes Care 1999;22:623-34.
- 6 The DECODE Study Group. *Gender difference in all-cause and cardiovascular mortality related to hyperglycaemia and newly-diagnosed diabetes.* Diabetologia 2003;46:608-17.
- 7 Pan X, Li GW, Hu YH, et al. *Effects of diet and exercise in preventing NIDDM in people with impaired glucose tolerance. The Da Qing IGT and Diabetes Study.* Diabetes Care 1997;20:537-44.
- 8 The DECODE Study Group. *Prediction of the risk of cardiovascular mortality using a score that includes glucose as a risk factor. The DECODE Study.* Diabetologia 2004;47:2118-28.





**Figura 5.**

In questa figura si dimostra come la medicina di famiglia (l'unica a sapere su chi, dove, come, quando intervenire), se corroborata da politiche sanitarie e sociali potenti e lungimiranti, può ridurre l'impatto dei costi sociali dell'epidemia di diabete. Se, al contrario, nessuno investirà su questa rivoluzionaria possibilità d'intervento, saranno i costi sociali del diabete a scardinare l'impianto di ogni tipo di servizio sanitario, impedendone la sostenibilità.

<sup>9</sup> Hanefeld M, Fischer S, Julius U, et al. *Risk factors for myocardial infarction and death in newly detected NIDDM: the Diabetes Intervention Study, 11-year follow-up.* Diabetologia 1996;39:1577-83.

<sup>10</sup> Ceriello A, Esposito K, Piconi L, et al. *Oscillating glucose is more deleterious to endothelial function and oxidative stress than mean glucose in normal and type 2 diabetic patients.* Diabetes 2008;57:1349-54.

<sup>11</sup> Lindstrom J, Louheranta A, Mannelin M. *The Finnish Diabetes Prevention Study (DPS): life style intervention and 3-year results on diet and physical activity.* Diabetes Care 2003;26:3230-6.

<sup>12</sup> Chiasson JL, Josse RG, Gomis R, et al., STOP-NIDDM Trial Research

Group. *Acarbose for prevention of type 2 diabetes mellitus: the STOP-NIDDM randomised trial.* Research Centre, Centre Hospitalier de l'Université de Montréal, Hôtel-Dieu, Department of Medicine, University of Montreal, Quebec, Canada.

<sup>13</sup> Medea G, Cricelli C. *Italian Changing Diabetes Barometer Project Statement: una road map per il diabete in Italia.* MeDia 2011;11:9-15.

<sup>14</sup> Franco M, Bilal U, Orduñez P, et al. *Population-wide weight loss and regain in relation to diabetes burden and cardiovascular mortality in Cuba 1980-2010: repeated cross sectional surveys and ecological comparison of secular trends.* BMJ 2013;346:f1515.

## Sezione di autovalutazione

- 1. Per prevenire il diabete tipo due nel 58% delle persone prediabetiche è sufficiente ridurre il proprio peso corporeo del:**
  - a. 5-7%
  - b. 10-12%
  - c. 12-15%
  - d. 15-20%.
- 2. Le emoglobine glicate che devono far pensare a una condizione prediabetica sono comprese tra:**
  - a. 6,00-7,00%
  - b. 5,00-6,50%
  - c. 5,7-6,4%
  - d. 5,5-7,00%
- 3. L'uso di due dosi quotidiane ai pasti di metformina 850 mg nei prediabetici riduce la comparsa di diabete manifesto del:**
  - a. 15%
  - b. 23%
  - c. 31%
  - d. 50%
- 4. Somministrare ramipril, captopril, losartan nei prediabetici riduce la comparsa di nuovi casi di diabete tipo due del:**
  - a. 5%
  - b. 9%
  - c. 20%
  - d. 33%

PACINI  
EDITORE  
MEDICINA

Verifica subito le risposte on line  
[www.pacini medicina.it](http://www.pacini medicina.it)  
nuova sezione dedicata al DIABETE



## Malassorbimento della levotiroxina

### Giovanna Saraceno

Università di Messina, Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale

#### OBIETTIVI

- **Comprendere le varie cause di malassorbimento patologiche e non**
- **Individuare il corretto timing e la corretta modalità di assunzione della levotiroxina (L-T4)**
- **Non trascurare dati anamnestici apparentemente trascurabili ma alquanto rilevanti in determinate condizioni**
- **Stabilire quale sia la dimensione del fenomeno del malassorbimento della L-T4 in termini di costi**

#### CORRISPONDENZA

GIOVANNA SARACENO  
giosar1980@yahoo.it

### Step 1

Una giovane donna di 40 anni giunge per la prima volta presso il nostro ambulatorio di Endocrinologia perché desidera avere un secondo parere sulla sua patologia tiroidea.

Circa 15 mesi prima la donna aveva infatti avvertito un senso di fatica, apatia e uno strano "cardiopalmò", per cui su indicazione del proprio medico di base si era sottoposta a una serie di esami ematochimici di routine, risultati nei limiti della normalità.

Di rilevante all'esame anamnestico svolto presso il nostro ambulatorio: familiarità positiva per tireopatia (una sorella aveva avuto il morbo di Basedow da cui era guarita); segni clinici di vitiligo (esordita almeno venti anni prima). Oltre a ciò, circa otto mesi prima, dopo un lutto in famiglia (morte della madre della paziente dopo lunga malattia), seguito dall'esordio di una importante sintomatologia veniva posta diagnosi di Sindrome di Sjogren, che aveva richiesto anche il trattamento con steroidi, seguito da miglioramento della sintomatologia e successiva sospensione della terapia steroidea. La signora lamenta comunque un "discomfort" a livello oculare, confessando che teme di andare incontro a un nuovo peggioramento e aggiunge inoltre che il reumatologo di riferimento le aveva prospettato la possibilità di effettuare in futuro, qualora necessario, un trattamento con farmaci biologici (Rituximab) per combattere la sindrome di Sjogren. Oltre a ciò, lo stesso reumatologo aveva posto indicazione alla valutazione morfo-funzionale tiroidea.

Il primo dosaggio ormonale effettuato dalla paziente era compatibile con una condizione di ipotiroidismo: TSH 11,2 uIU/ml (vn 0,3-4,2); FT4 7 pmol/L (vn 9-16); FT3 2,5 pg/ml (vn 2,2-4,2). Nell'attesa del successivo appuntamento presso il Centro di Reumatologia la signora aveva deciso di consultare il proprio medico di base, che riscontrando la condizione di ipofunzione tiroidea aveva richiesto ulteriori indagini a completamento diagnostico: una ecografia tiroide effettuata poche settimane dopo: "Tiroide di normale volume e morfologia. Ecostruttura lievemente ipoecogena e disomogenea come da flogosi, senza lesioni focali nel contesto del parenchima" e un dosaggio degli AbTg (negativi) e degli AbTPO risultati positivi ad alto titolo. Il sanitario di fiducia poneva dunque diagnosi di "Ipotiroidismo da tiroidite cronica linfocitaria" suggerendo alla paziente di intraprendere la terapia con levotiroxina (L-T4) alla posologia iniziale di 100 mcg/die e rinviandola quindi alla nostra attenzione.

Alla visita: peso 52 kg, obiettività cardiaca nella norma (FC 76 bpm, PA 110/60mmHg); addome, torace e mammelle: obiettività negativa; collo: tiroide palpabile di consistenza aumentata, non noduli palpabili. Qualche linfadenopatia reattiva in sede latero-cervicale bilateralmente.

Al colloquio con la paziente mi rendo presto conto che la signora sembra davvero poco convinta del quadro generale. Avverte una sensazione di ansia generalizzata: teme che il quadro patologico tiroideo le impedisca di intraprendere il trattamento con i farmaci biologici e, inoltre, a conferma delle sue perplessità mi riferisce un modesto calo ponderale (-3 kg in circa due mesi) che attribuisce all'assunzione della levotiroxina. Quello che si vince, insomma, è soprattutto un rifiuto della patologia tiroidea, che è visto per lei in questo momento come un ostacolo: appare infatti poco convinta della effettiva necessità del trattamento farmacologico. Mi fa molte domande, cercando anche una conferma da parte mia circa i possibili effetti collaterali del trattamento con la levotiroxina, che mi dice di aver letto sul bugiardino.

Cerco di rassicurarla, spiegandole comunque che la terapia con levotiroxina è effettivamente ne-

cessaria, dimostrandomi del tutto concorde con il suo medico di base, ma non capisco come mai in effetti lei trovi inutile il trattamento. A quel punto la paziente mi fa vedere l'esito degli esami richiesti a distanza di due mesi dall'inizio del trattamento e capisco che qualche effettiva perplessità sia quanto meno "giustificabile": TSH 9 uUI/ml, FT4 9,0 pmol/L, FT3 2,5 pg/ml (stessi intervalli di riferimento).

### Domanda

Sareste d'accordo con l'origine autoimmune dell'ipotiroidismo primitivo, come primo sospetto clinico?

### Risposta

La tiroidite autoimmune, tiroidite di Hashimoto, è la causa più frequente di Ipotiroidismo primitivo nelle aree iodosufficienti. Come le altre autoimmunopatie tiroidee, la tiroidite di Hashimoto è caratterizzata da infiltrazione del parenchima ghiandolare da parte di linfociti T attivati e dalla presenza nel siero di autoanticorpi specifici contro antigeni tiroidei. Come per le altre patologie tiroidee autoimmuni, anche la tiroidite di Hashimoto si stima che sia 5 volte più frequente nelle donne, rispetto agli uomini <sup>1</sup>.

E inoltre ormai da più parti documentata la possibile associazione tra più patologie autoimmuni. Essendo, dunque, comune la base patogenetica è possibile anche l'associazione fra la tiroidite di Hashimoto e una o più patologie autoimmuni, compresa la Sindrome di Sjogren <sup>2</sup> e la vitiligo che la paziente presentava già al momento della nostra osservazione.

### Domanda

La paziente riporta degli esami che mettono in evidenza un TSH non ancora a target tre mesi dopo l'inizio del trattamento con tiroxina (peso corporeo: 55 kg; dose L-T4 somministrata: 1,92 mcg/kg/die). È sufficiente suggerirle semplicemente un incremento della posologia oppure bisogna indagare la causa di un possibile malassorbimento?

### Risposta

È comune l'accordo sulla necessità del trattamento sostitutivo con il L-T4 in pazienti che presentano ipotiroidismo con livelli di TSH > 10 uUI/ml <sup>1</sup>.

La correzione dell'ipotiroidismo è possibile solo mediante somministrazione di levotiroxina ad una dose che sicuramente dipende dalla gravità dell'ipotiroidismo stesso, oltre che dall'età e dal peso del paziente. Non c'è un comune accordo tra i vari studi pubblicati, comunque è comunemente accettato che una dose di L-T4 in media pari a 1,6 mcg/kg/die consente il ripristino dell'eutiroidismo <sup>1</sup>. Tuttavia non sempre la dose somministrata corrisponde alla dose assorbita. Condizioni patologiche gastriche e intestinali (morbo celiaco, malattie infiammatorie croniche intestinali, intolleranza al lattosio, gastrite cronica Hp correlata e gastrite cronica atrofica) possono interferire con l'assorbimento della levotiroxina <sup>3</sup>.

Nel nostro caso si poteva sospettare una sottostante autoimmu-

nopatia a carico del tratto gastrointestinale. In casi simili, è doveroso ricercare i segni clinici, non sempre così evidenti anche per lungo tempo, di una celiachia e/o di una gastrite atrofica <sup>4,5</sup>.

## Step 2

Dopo il riscontro del TSH non ancora normale al secondo dosaggio, il medico di base della nostra signora ha posto indicazione all'incremento della posologia della L-T4 a 125 mcg/die (2,4 mcg/die), nell'attesa della visita specialistica programmata presso il nostro Centro.

Al momento in cui la paziente si presentava presso il nostro Centro erano trascorsi solo pochi giorni dalla modifica della posologia della L-T4. Nell'attesa di valutare correttamente il quadro biochimico dopo il prossimo dosaggio ormonale, già in programma poche settimane dopo, penso comunque che sia utile aggiungere anche la ricerca degli anticorpi anti-endomisio (EMA), anti-transglutaminasi (TGA), anti-gliadina (AGA) e anti-parietal cell (APCA), considerando la storia clinica della nostra paziente. Passati circa due mesi e mezzo la paziente torna per la visita di controllo programmata presso il nostro ambulatorio. Mi sembra ancora perplessa, come l'avevo vista al primo incontro. Le domando subito: "Signora, come sta?" lei mi risponde: "dottorressa, guardi: Non ci capisco più nulla... lo ho fatto tutto quello che lei mi ha prescritto, ma ho l'impressione di avere un problema per cui non esiste alcuna soluzione!"

Sono a questo punto oltremodo interessata a vedere i nuovi esami esibiti dalla paziente:

- ab EMA, TGA, AGA e APCA negativi.
- TSH ancora pari a 8,9 uUI/ml, con FT3 e FT4 nella norma.

### Domanda

A quali altre cause di malassorbimento della levotiroxina bisogna pensare, se esistono?

### Risposta

Non bisogna dimenticare che alla base di un supposto malassorbimento della levotiroxina vi sono comunque anche condizioni non patologiche. Il normale assorbimento della levotiroxina avviene a livello del digiuno e dell'ileo <sup>6</sup>. Succhi di frutta a base di pompelmo e/o fibre assunte a colazione possono ridurre la biodisponibilità della levotiroxina <sup>3</sup>. Inoltre, come già altrove dimostrato <sup>7,8</sup>, il caffè agisce a livello del piccolo intestino con effetto "sequestrante" la levotiroxina, che viene assunta al mattino a digiuno (quindi appena prima della colazione, se a base di caffè). Bisogna sottolineare che anche sostanze di natura farmacologica assunte in momenti differenti della giornata possono essere altrettanto responsabili di episodi di malassorbimento riducendo la biodisponibilità della levotiroxina oppure formando con essa complessi insolubili e non assorbibili <sup>3</sup>. Per questo motivo, anche sulle linee guida relative alla gestione dell'ipotiroidismo nell'adulto <sup>1</sup> viene fornito un elenco delle sostanze interferenti che comprende una serie di farmaci di frequente prescrizione: sequestranti degli acidi biliari, sucralfato, resine a scambio ioni-

co, inibitori di pompa protonica, solfato ferroso, calcio carbonato, orlistat, antagonisti del recettore H2.

### Step 3. Eureka! Mai sottovalutare il valore di un'anamnesi approfondita ...

Chiedo dunque alla paziente se nell'ultimo periodo ha assunto altri farmaci, se ha acquistato ad esempio dei prodotti da banco, se presenta sintomatologia correlata a pirosi epigastrica. La sig.ra nega sintomatologia correlata (non epigastralgia, né pirosi). Non ha assunto antiacidi non assorbibili, né inibitori di pompa protonica. Non assume, al momento alcuna altra terapia ad eccezione della levotiroxina. Chiedo dunque nel dettaglio quali siano le abitudini, per stabilire se altre sostanze possano causare l'interferenza con la L-T4, oppure se è scorretto il timing di assunzione della L-T4 stessa: "A che ora assume la compressa di L-T4? Dopo quanto tempo fa colazione? La sua colazione è a base di? Per caso assume il caffè?"

La signora confessa che effettivamente di recente è stato modificato l'orario di lavoro: pochi mesi addietro le è stato chiesto di presentarsi in ufficio un'ora prima, rispetto al consueto orario, per ottemperare ad una nuova mansione. Il cambiamento le comporta qualche sacrificio e costretta ad assumere la levotiroxina a breve distanza di tempo dal caffè. Mi dice anche "e, a volte, per la fretta, devo deglutire la compressa senza acqua e ingerisco subito dopo il caffè ...".

Chiedo alla signora se è a conoscenza della nota interferenza esercitata dal caffè sull'assorbimento della levotiroxina. Appare sorpresa e mi confessa che, avendo avuto dubbi riguardo alle modalità di assunzione della levotiroxina, aveva consultato il bugiardino contenuto nella confezione delle compresse di levotiroxina. Aveva dunque letto ciò che era semplicemente consigliato: cioè "di assumere il farmaco preferibilmente a digiuno". Il fatto che fosse scritto "preferibilmente" le aveva fatto pensare che non fosse così importante la modica quantità di caffè che lei assumeva a colazione.

Sono alquanto sorpresa. In effetti nessuno, me compresa, aveva pensato di spiegare alla paziente quali fossero le modalità di assunzione della levotiroxina. Probabilmente il mio iter diagnostico è stato condizionato dalla coesistenza di altre patologie autoimmuni, che mi ha indotto a pensare per prima cosa all'ipotesi del malassorbimento da causa patologica (celiachia e/o gastrite autoimmune). Spiego alla signora che il caffè ha un effetto sequestrante gli ormoni tiroidei a livello intestinale, pertanto riduce l'assorbimento della levotiroxina sintetica.

A questo punto supponendo di aver individuato la causa del malassorbimento, appare necessario correggere l'ipotiroidismo sub-clinico che si è determinato, eliminando la causa sottostante il malassorbimento stesso: il timing dell'assunzione della compressa di levotiroxina. Suggesto dunque alla paziente di assumere il caffè a opportuna distanza (45 minuti) dall'assunzione della levotiroxina.

La signora, piuttosto stupita dalla informazione fornita, tuttavia mi assicura che seguirà questa indicazione perché vuole assolutamente risolvere la sua problematica tiroidea e vorrebbe ottenere la normalizzazione del profilo ormonale.

Riportando dunque la posologia della L-T4 a 100 mcg/die, chiedo solamente una nuova verifica del dosaggio degli indici di funzione tiroidea dopo 6 settimane.

Dopo un paio di mesi rivedo nuovamente la paziente in ambulatorio. Questa volta la paziente entra in ambulatorio lasciandomi intuire che, finalmente il nostro obiettivo è stato raggiunto. Sorridendo mi dice: "Dottorssa, questa volta ce l'abbiamo fatta!".

Il dosaggio che esibisce in effetti dimostra che il TSH è finalmente a target. TSH 1,9 uIU/ml con quote libere (FT3 e FT4) nel range medio della norma.

#### Domanda

Quanta rilevanza può avere il fenomeno del malassorbimento?

#### Risposta

L'entità del problema è probabilmente sottostimata. Un nostro precedente lavoro, il cui obiettivo era quello di quantificare l'interferenza causata da altri farmaci con l'assorbimento della L-T4, ha dimostrato che circa il 7% dei pazienti afferenti a studi di medicina generale assume levotiroxina sintetica [Alecci U., dati non pubblicati, Firenze SIMG novembre 2012]. Di questi, almeno la metà assume anche una nota sostanza interferente farmacologica. In seguito all'assunzione della L-T4 insieme con l'interferente il valore del TSH non è ottimale, motivo per cui sono richiesti più frequenti aggiustamenti di dose, incrementando spesso la dose di L-T4 ingerita e costringendo a monitoraggi con dosaggi ormonali ripetuti più volte, con ricadute in termini di costi sul SSN.

#### Bibliografia

- Garber JR, Cobin RH, Gharib H, Het al.; American Association of Clinical Endocrinologists and American Thyroid Association Taskforce on Hypothyroidism in Adults. *Clinical practice guidelines for hypothyroidism in adults: cosponsored by the American Association of Clinical Endocrinologists and the American Thyroid Association*. Endocr Pract 2012;18:988-1028. Erratum in: Endocr Pract 2013;19:175.
- Alfaris N, Curiel R, Tabbara S, et al. *Autoimmune thyroid disease and Sjogren Syndrome*. J Clin Rheumatol 2010;16:146-7.
- Liwanpo L, Hershman JM. *Conditions and drugs interfering with thyroxine absorption*. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab 2009;23:781-92.
- Virili C, Bassotti G, Santaguida MG, et al. *Atypical celiac disease as cause of increased need for thyroxine: a systematic study*. J Clin Endocrinol Metab 2012;97:E419-22.
- Centanni M, Gargano L, Canettieri G, et al. *Thyroxine in goiter, Helicobacter pylori infection, and chronic gastritis*. N Engl J Med 2006;354:1787-95.
- Benvenega S, Bartolone L, Squadrito S, et al. *Delayed intestinal absorption of levothyroxine*. Thyroid 1995;5:249-53.
- Benvenega S, Bartolone L, Pappalardo MA, et al. *Altered intestinal absorption of L-thyroxine caused by coffee*. Thyroid 2008;18:293-301.
- Vita R, Saraceno G, Trimarchi F, et al. *A novel formulation of L-thyroxine (L-T4) reduces the problem of L-T4 malabsorption by coffee observed with traditional tablet formulations*. Endocrine 2013;43:154-60.

## Il dosaggio degli anticorpi nelle tireopatie: come, quando e perché

Gli anticorpi anti-tiroide attualmente in uso clinico sono 3: anti-tireoperossidasi (Ab-TPO), anti-tireoglobulina (Ab-Tg), e anti-TSH recettore (TRAb).

In laboratori avanzati i TRAb possono essere distinti in Ig stimolanti o bloccanti il recettore.

Ab-TPO e Ab-Tg circolanti sono marker di tireopatia autoimmune, di per sé sprovvisti di ruolo patogeno, che acquisiscono solo "armando" linfociti autoreattivi intratiroidei.

TRAb hanno ruolo patogeno diretto, stimolando la funzione tiroidea a dare ipertiroidismo nel Morbo di Basedow/Graves (MB), o bloccandola in forme di tiroidite atrofica; inoltre inducono la flogosi orbitaria dell'orbitopatia basedowiana, trovando in tale sede un Ag crociato con il recettore del TSH.

Ab-TPO/-Tg hanno buona sensibilità e specificità quali marker di tiroidite autoimmune: cronica "di Hashimoto" (TH), la più comune causa di ipotiroidismo, e subacuta linfocitaria "silente" (TS), con la sua frequente forma "post-partum", caratterizzata da fase tireotossica seguita da fase ipotiroidea, senza dolore locale o febbre a differenza della tiroidite subacuta granulomatosa di De Quervain.

Nella TH la sensibilità dell'esame è circa 90% se dosati entrambi, poco meno per il solo Ab-TPO, minore per il solo Ab-Tg che tuttavia è positivo in 10% di casi con Ab-TPO neg.

Un titolo elevato e/o crescente di Ab-TPO ha valore prognostico relativamente alla cronicizzazione di una TS, e si associa a maggiore probabilità di sviluppo di ipotiroidismo franco nella TH. Dosare Ab-TPO/-Tg può pertanto essere utile nei casi di ipotiroidismo acquisito, di gozzo, e di sospetta TS, per diagnosi etiologica e con un certo valore prognostico.

Se però nel processo diagnostico è prevista l'ecografia tiroidea, che produce anche dati morfologici utili come la misura del volume tiroideo, l'identificazione e la valutazione di eventuali noduli non raramente associati alla tiroidite, questa spesso può rilevare aspetti ecostrutturali patognomonici delle tireopatie autoimmuni, e elementi prognostici di maggior valore (grado di ipoecogenicità), che rendono del tutto superfluo dosare Ab-TPO e Ab-Tg.

È generalmente inutile ripeterne più volte il dosaggio, controllare piuttosto direttamente la funzione tiroidea dosando TSH.

Ab-TPO/-Tg sono spesso positivi nel Morbo di Basedow/Graves (MB), ma qui poco utili.

Nell'ipertiroidismo e nell'orbitopatia da MB sono spesso (> 60 e fino a 90%) positivi nel sangue circolante i TRAb, tuttavia il loro dosaggio non è abitualmente necessario per la diagnosi. I TRAb sono strumento diagnostico/prognostico di uso specialistico nella diagnostica differenziale in alcuni casi di ipertiroidismo, nei casi di orbitopatia sospetta basedowiana in soggetti "eutiroidi", e nelle tireopatie in gravidanza.

Il diabetologo può ricercare una tireopatia autoimmune nei diabetici tipo 1, nell'ambito di s. polighiandolari autoimmuni, ma una forma latente di tireopatia è di scarso interesse pratico, al contrario della celiachia o dell'insufficienza surrenalica; nella tireopatia è essenzialmente utile identificare una effettiva disfunzione tiroidea, dunque dosare TSH; inoltre la sensibilità di Ab-TPO/-Tg è minore nei bambini e adolescenti.

**Enrico Motz**

Clinica Medica, Azienda  
Ospedaliero-Universitaria, Udine

**CORRISPONDENZA**

ENRICO MOTZ

motz.enrico@aoud.sanita.fvg.it



## Congresso Regionale SIMG Sicilia, Enna 24-25 maggio 2013

**Umberto Alecci<sup>1</sup>,  
Marco Passamonti<sup>2</sup>**

<sup>1</sup> Area Formazione, Società Italiana  
Medicina Generale, Firenze;

<sup>2</sup> Medico di Medicina Generale,  
Collaboratore Area Metabolica SIMG

Il IX Congresso Regionale della SIMG siciliana si è svolto a Enna il 24-25 maggio 2013 nella cornice dell'Università KORE.

Da molti anni la Società Italiana di Medicina Generale siciliana ha voluto creare un forte legame con i settori istituzionali regionali della formazione e del governo della salute.

Avere raggiunto il traguardo dei nove congressi e di aver portato la società in tutte le province siciliane rappresenta il traguardo ambizioso che la dirigenza siciliana si è posta in questi anni. Il congresso come abitudine ha spaziato nei settori più pregnanti della Medicina Generale apportando il contributo scientifico e di politica sanitaria dei medici generali siciliani.

Nelle aree d'interesse della rivista poniamo l'accento sulla sessione dedicata al farmaco con l'incontro a tre voci dell'industria farmaceutica, con il dott. De Crescenzo, l'assessorato alla sanità, dott. Cananzi, la ricerca universitaria, prof. Caputi.

La risorsa farmaco è stata analizzata in maniera completa valutando innovazione farmaceutica, la farmacoeconomia, la discrepanza tra consumi e realtà clinica nelle patologie croniche, quali il diabete, il dubbio dei medici di medicina generale, confortato dai dati di ricerca sul territorio che la prevalenza e l'incidenza della malattia diabetica sia sottostimata nella regione Sicilia.

Fondamentale è stato l'intervento dell'Assessore regionale alla salute, dott.ssa. Lucia Borsellino, che ha voluto sottolineare la forte sinergia che il governo regionale vuole attuare con medicina del territorio.

Efficacia e appropriatezza nell'uso del farmaco identificazione dei generatori di spesa processo di coinvolgimento del medico di medicina generale nella complessa gestione della terapia rappresentano i cardini dell'intervento dell'assessorato.

La progressiva e costante verifica del processo prescrittivo rappresenta per l'assessore il modello da attuare per razionalizzare risorse e utilizzare i risparmi per l'innovazione.

Questo modello di concertazione rappresenta per la SIMG siciliana un obiettivo condiviso e da sostenere in tutte le sedi istituzionali come fortemente sostenuto dal Presidente regionale, dott. Spicola.

La sessione metabolica ha ovviamente seguito questo percorso con gli interventi sui modelli di cura del paziente cronico in Italia, dott. Comaschi, sui nuovi farmaci nella cura del diabete, prof. Cucinotta, e sull'analisi dell'uso dell'insulina nella cura del diabete, dott. Borzi.

Particolare interesse per la Medicina Generale il lavoro presentato dal dott. Artale sul "Diabete sommerso". Il Diabete Sommerso rappresenta un'area d'intervento della Medicina Generale che può cambiare gli scenari futuri dell'epidemia diabetica, mettendo allo scoperto quelle aree di valori di glicemia che, seppur non diagnostiche di diabete clinicamente manifesto, nascondano alterazioni metaboliche e inducano rischio di complicanza, pur in assenza della consapevolezza d'essere ammalato per il paziente e di poter curare e prevenire, per il medico. Si prevede quindi la valutazione di un nuovo approccio fisiopatologico al paziente diabetico, come ribadito dal dott. Crisafulli, in grado di modificare gli interventi di salute pubblica sul diabete.

Appuntamento al 21-22 maggio 2014 a Siracusa per il 10 Congresso della SIMG Sicilia.

**CORRISPONDENZA**

UMBERTO ALECCI  
umalecci@gmail.com

## Ipotiroidismo

### **Sintomi**

Il trattamento dell'ipotiroidismo consiste nella somministrazione di ormone tiroideo sintetico, in forma di compresse. Accertata una condizione di ipotiroidismo è necessario effettuare una terapia per tutta la vita, per sostituire la funzione della tiroide. Alla sospensione della terapia, quindi ricompaiono i sintomi di ipotiroidismo non essendo sintomi specifici legati alla sospensione del trattamento.

Può comparire sensibilità:

- al freddo
- rallentamento delle funzioni cerebrali
- umore tendenzialmente depresso
- aumento della frequenza cardiaca
- affaticabilità
- rallentamento della parola
- stipsi
- aumento di peso
- aumento del colesterolo.

### **Come condurre la terapia**

La terapia è costituita da levotiroxina.

Il farmaco va assunto al mattino a digiuno mezz'ora prima della prima colazione in quanto il suo assorbimento è fortemente influenzato dalla contemporanea assunzione di cibo (riduzione del 50-60%): evitare la contemporanea somministrazione di caffè e di cibi ricchi di fibre come i cereali integrali.

L'assorbimento della levotiroxina è ridotto anche in condizioni di gastrite cronica o per assunzione di farmaci che riducono la secrezione di acido nello stomaco (antiacidi, ferro, ormoni, antiepilettici e altri (chiedere al proprio medico curante).

Questi effetti sono particolarmente presenti per la formulazione di l-tiroxina in compresse mentre risultano meno importanti per la formulazione di l-tiroxina solubile; studi hanno infatti dimostrato che l'assorbimento della soluzione è risultata più rapida e questo anche nei pazienti con riduzione dell'acidità gastrica sia da farmaci che da patologie.

Anche per l'interazione con il cibo la soluzione orale pare assicurare un migliore assorbimento.

**Carlo Fedele Marulli**

marulli.carlo.fedele@gmail.com

*copia per il tuo paziente*

## La terapia ragionata: antidiabetici nelle patologie epatiche e renali

**Daniela Genoni**

Azienda Ospedaliera di Legnano,  
Distretto Cuggiono (MI)

### Introduzione

A fronte dell'elevato numero di farmaci per la cura del diabete, sia tradizionali che di nuova generazione, si fa sempre più emergente la necessità di porre attenzione al loro corretto utilizzo nel paziente affetto da comorbidità, perché possono a loro modo influenzarne l'emivita e la metabolizzazione. Ci si riferisce nello specifico a 2 grandi categorie di pazienti: quelli affetti da epatopatie (dalla NASH fino alla cirrosi) e da nefropatie.

### Il paziente affetto da NAFLD

L'epatopatia steatosica non alcolica (NAFLD) ha una prevalenza del 60-70% nei soggetti affetti da diabete di tipo 2, dove si associa anche a un maggior rischio di progressione verso i suoi stadi istologici più avanzati (NASH, cirrosi, epatocarcinoma). Alla base di questa stretta associazione di patologie, il "primum movens" è rappresentato dall'insulino-resistenza, l'anomalia metabolica che sottende alla patogenesi di entrambi i suddetti disordini.

### Il paziente affetto da NASH

#### *Quali sono le terapie efficaci in queste condizioni?*

La scelta del trattamento deve tenere conto sia della gravità del compenso glucidico che del quadro epatico, per evitare un ulteriore danneggiamento del fegato, attuando un attento monitoraggio del compenso metabolico ed epatico.

In associazione al cambiamento dello stile di vita, alcune categorie di farmaci anti-diabetici sono considerate non solo innocue ma altresì benefiche nei pazienti affetti da NASH: nello specifico la metformina, ipoglicemizzante orale considerato di prima scelta nell'inizio di una terapia farmacologica, in virtù della sua azione insulino-sensibilizzante, ha dimostrato di migliorare tutti gli stadi della NASH e, in alcuni casi, di aver ridotto l'incidenza di epatocarcinoma. In virtù della medesima modalità d'azione, sebbene agendo come ligandi del PPAR- $\gamma$  e quindi di insulino-sensibilizzanti, i tiazolidinedioni (nello specifico il pioglitazone) sono considerati un'ottima opzione terapeutica, grazie anche agli effetti pleiotropici sul profilo lipidico e il rischio cardiovascolare (CV) (aumentato nella NAFLD) nonché alla loro capacità, dimostrata in studi scientifici, di ridurre il contenuto epatico di TGL con favorevoli effetti anche sul quadro istologico.

L'acarbose, inibitore delle alfa-glicosidasi intestinali, appare innocuo e privo di effetti collaterali (rari e aneddotici i casi di tossicità epatocellulare farmaco-correlata).

Ben poco spazio in tal senso viene riservato ai farmaci "secretagoghi" (sulfaniluree e repaglinide), metabolizzati in misura più o meno importante, per via biliare oltre che associati a una loro intrinseca epato-tossicità.

Pochi dati in letteratura suffragano invece l'utilizzo delle incretine in questa condizione morbosa (benché esistano alcuni studi che hanno dimostrato un beneficio sui parametri di funzionalità epatica nei pazienti in terapia con sitagliptin).

La terapia considerata priva di importanti effetti collaterali risulta in tal senso l'insulina, nonostante il suo effetto mitogeno, sfavorevole nella NAFLD.

#### **CORRISPONDENZA**

**DANIELA GENONI**

danielagenoni@libero.it

## Il paziente affetto da cirrosi

Considerando che il 30% dei pazienti cirrotici sono anche affetti da diabete mellito, possiamo affermare che l'anello di congiunzione sembra anche in tal caso rappresentato dall'insulino-resistenza: nello specifico, l'infezione da HCV sembra legarsi ad alterazioni nel "signalling" post-recettoriale della funzione dell'ormone che, in associazione a genotipi virali predisponenti (3 e 1b) nonché a liberazione di citochine infiammatorie, condurrebbero al progressivo sviluppo di alterazioni glicemiche. Si segnala la possibilità di evoluzione dei pazienti trattati con IFN-alfa di sviluppare diabete di tipo 1.

Nel caso della cirrosi, la terapia deve tenere conto del grado di compromissione epatica (valutato tramite la classificazione di CHILD-TORCOTTE).

Secondo tale parametro, un epatopatico in classe *CHILD A* può assumere ipoglicemizzanti orali *con alcune cautele*:

- le SU risultano poco efficaci sull'insulino-resistenza ed espongono al rischio di ipoglicemie pazienti con già ridotta gluconeogenesi epatica e ridotta risposta all'azione insulinica;
- discorso analogo per repaglinide che, essendo a più breve emivita, si associa a un minor rischio ipoglicemico;
- la metformina non risulta contro-indicata nei casi di cirrosi non scompensata pur permanendo il rischio di acidosi lattica, maggiore nei pazienti con cronica assunzione di alcool;
- i glitazoni sono contro-indicati negli stadi avanzati di epatopatia;
- un occhio di riguardo in tale condizione merita acarbosio, in quanto oltre a migliorare le iperglicemie post-prandiali, mima l'effetto del lattulosio, riducendo l'ammoniemia tipica di questa condizione;
- per ciò che concerne le incretine, non esiste in letteratura un numero sufficiente di studi effettuati sul loro uso nei cirrotici.

Resta fermo il concetto che nei casi di cirrosi in stadio avanzato (classe *CHILD B* e *C*), il cardine della terapia anti-diabetica rimane l'insulina, con preferenza per gli analoghi rapidi (a minor rischio di ipoglicemie).

## Danno epatico da antidiabetici

Molte molecole anti-diabetiche sono state associate a epatotossicità:

- i casi più documentati e numerosi sono stati descritti con tiazolidinedioni (vedi il capostipite troglitazone, ritirato dal commercio, di cui si ipotizzava la formazione di metaboliti tossici causanti stress ossidativo e danno mitocondriale, inibizione nel trasporto dei sali biliari e biliotossicità). Nel caso di pioglitazone, i casi di epatite acuta e insufficienza epatica sono stati inferiori;
- epatotossicità è stata riportata con sulfaniluree di prima generazione (in disuso) e raramente con quelle di seconda (glibenclamide, gliburide). Si segnalano 2 casi di epatite acuta colestatica con glimepiride;
- per quanto riguarda le biguanidi, la FDA raccomanda attenzione all'uso della metformina nei pazienti con epatite alco-

lica, a causa del rischio di acidosi lattica (oltre a rari casi di epatite acuta);

- con acarbose sono stati segnalati sia rialzo moderato delle transaminasi che casi di epatite acuta.

## Il paziente affetto da insufficienza renale

### Ruolo del rene nell'omeostasi glucidica

Il rene contribuisce a:

- produzione di glucosio (a digiuno contribuisce ad aumentare i livelli della glicemia tramite la gluconeogenesi in quanto non in grado di scindere il glicogeno, per una quota di 20 mg);
- iperglicemia del diabete a causa di un meccanismo di aumentata gluconeogenesi;
- filtrazione del glucosio e suo riassorbimento a livello del tubulo prossimale (SGLUT1 e 2).

È importante ricordare che il glucosio è fonte di energia per il rene per una quota pari al 5-10% sia in fase post-assorbitiva, a differenza di organi a maggior utilizzo come cervello e muscolo, che post-prandiale.

Nel paziente diabetico con malattia renale cronica iniziale (stadio 1-2), non vi sono sostanziali limiti all'utilizzo delle diverse classi di agenti ipoglicemizzanti. Negli stadi più avanzati (3-5) diversi fattori vanno tenuti in considerazione: tra questi, l'insulino-resistenza che aumenta il rischio di iperglicemia, l'alterata gluconeogenesi renale e la ridotta clearance dell'insulina endogena e degli altri farmaci per il diabete, che aumentano il rischio di ipoglicemia. In questi pazienti va raccomandato l'uso precoce dell'insulina (la cui posologia va peraltro ridotta del 25% per valori di GFR tra 10 e 50 ml/min e del 50% per GFR < 10 ml/minuto).

## Singole classi farmacologiche nell'IRC

### Sulfaniluree

Tra di esse, la clorpropamide, che ha metabolismo pressoché totalmente renale, dovrebbe essere evitata nei pazienti con IRC; la glimepiride può essere utilizzata a dosi ridotte, essendo escreta per il 60% nelle urine. Glicazide e gliipizide (con emivita di sole 2 ore) sono particolarmente indicate nei pazienti in stadio 3 e 4 in quanto metabolizzate a livello epatico (in stadi più avanzati i dati della letteratura consigliano maggior cautela sebbene non controindicate).

### Glinidi

La repaglinide risulta metabolizzata a livello epatico ed escreta pressoché totalmente per via biliare, per l'8% per via renale (non occorrono aggiustamenti di dose nell'IRC ma risulta contro-indicata negli stadi avanzati).

### Biguanidi

La metformina è attualmente il farmaco di prima scelta nei pa-

**Tabella I.** Sulfoniluree e glinidi (da Scherthner et al., 2010, mod.).

	GFR > 60 ML/MIN	60-30 ML/MIN	< 30 ML/MIN	DIALISI
Glibenclamide	→			
Glipizide			Dose ridotta →	Dose ridotta →
Gliclazide			Dose ridotta →	Dose ridotta →
Glimepiride		1 mg →		
Cliquadone				→
Repaglinide			Inizia con 0,5 mg →	→

zienti diabetici con funzione renale normale. In presenza di insufficienza renale, la molecola va usata con cautela in quanto essendo eliminata tramite questo emuntorio, può accumularsi e causare acidosi lattica. Secondo le più recenti linee-guida (NICE):

- per valori di filtrato compresi tra 60 e 90 ml/min, non occorrono aggiustamenti di dose;
- per valori tra 60 e 45 ml/min, è opportuno uno stretto monitoraggio della funzionalità renale, non iniziandola nei pazienti naïve;
- per valori tra 45 e 30 ml/minuto, dimezzare la dose;
- al di sotto dei 30 ml/minuto, il farmaco è assolutamente contro-indicato (si consiglia infatti di stimare il GFR secondo la formula di MDRD o CKD-EPI ogni 6 mesi se funzione renale ridotta).

### Glitazoni

Essendo metabolizzati per via epatica, non sono contro-indicati nei pazienti con IRC, se non nella dialisi.

### Acarbosio

Tende ad accumularsi nei pazienti con IRC, essendo contro-indicato negli stadi 3-5.

### Agonisti del GLP-1

Le incretine sono peptidi di origine intestinale che vengono secreti in risposta all'ingestione di un pasto e che, a concentrazioni fisiologiche, sono in grado di indurre il rilascio di insulina. Dal punto di vista fisiologico e fisiopatologico, le incretine più importanti sono rappresentate dal *glucagon-like peptide 1* (GLP-1) e dal *glucose-mediated insulinotropic polipeptide* (GIP). Il GLP-1 è

una molecola sintetizzata e rilasciata dalle cellule L dell'intestino tenue distale e del colon, che possiede multipli siti d'azione: cellule beta e alfa pancreatiche, tratto gastro-enterico, polmone e cuore. Il GIP è sintetizzato e rilasciato dalle cellule K di duodeno, digiuno e ileo; agisce prevalentemente sulle beta cellule pancreatiche ma anche su adipociti, cellule progenitrici neurali e osteoblasti. Le incretine complessivamente causano: aumento del senso di sazietà e riduzione dell'appetito, aumento della secrezione insulinica e riduzione dei livelli di glucagone. L'effetto incretinico è responsabile del 60% circa della secrezione insulinica dopo un pasto e spiega la maggiore quantità di insulina secreta in seguito all'assunzione di glucosio per os rispetto alla secrezione stimolata dall'iniezione di glucosio endovena. Lo stimolo incretinico è glucosio dipendente per cui è molto ridotto il rischio di ipoglicemia. I peptidi GLP-1 e GIP hanno una breve emivita, di circa 2 e 7 minuti rispettivamente, a causa della loro degradazione da parte dell'enzima dipeptidil peptidasi-4 (DPP-4) che è presente sia in circolo che nei tessuti. In considerazione della brevissima durata d'azione, non potrebbero pertanto essere utilizzati anche se ottenuti sinteticamente. L'industria farmaceutica ha perciò seguito due strade per poter utilizzare in clinica le incretine, attraverso la sintesi di peptidi resistenti all'azione della DPP-4 ma con la stessa attività biologica, o attraverso la sintesi di inibitori specifici della DPP-4. I primi sono analoghi del GLP-1 (incretino-mimetici) in grado di resistere alla degradazione da parte dell'enzima DPP-4 attraverso sostituzioni/modificazioni a livello della porzione N terminale; l'unico attualmente disponibile è l'exenatide. Exenatide è metabolizzato per via renale e il suo uso non richiede aggiustamenti di dosaggio negli stadi iniziali dell'insufficienza renale ma non è consigliato nei pazienti con IR severa e nella ESRD. I farmaci inibitori l'enzima DPP-4 (*inre-*

**Tabella II.** Uso dei glitazoni nell'IRC (Wagstaff et al., 2002).

	IR LIEVE GFR 60-89	IR MODERATA 60 > GFR > 30	IR SEVERA 30 > GFR > 15	DIALISI O GFR < 15
Pioglitazone	OK	OK	OK	NO
Saxagliptin	Dose normale	2,5 mg uid	2,5 mg uid	2,5 mg uid *
Linagliptin **	Dose normale	Dose normale	Dose normale	Dose normale

\* Limitazioni in scheda tecnica (vildagliptin usato con cautela in questi pazienti; saxagliptin con esperienza molto limitata).

\*\* Al momento non disponibile in Italia.

**Tabella III.** Inibitori DPP-4. Aggiustamenti del dosaggio in CKD.

FARMACO	IR LIEVE (VFG 60-89 ML/MIN)	IR MODERATA (VFG 30-59 ML/MIN)	IR GRAVE (VFG 15-29 ML/MIN)	DIALISI O VFG < 15 ML/MIN
Sitagliptin	Dose normale	50 mg uid	25 mg uid	25 mg uid
Vildagliptin	Dose normale	50 mg uid	50 mg uid	50 mg uid

*tin enhancers*) prevengono la degradazione di GLP-1 mediante un'attività inibitoria per DPP-4 di tipo selettivo, che non coinvolge altre isoforme dell'enzima al fine di garantire la sicurezza. Due peptidi di tale classe di farmaci hanno finora ottenuto l'indicazione terapeutica, sitagliptin e vildagliptin.

Exenatide (alla dose di 5-10 mcg/die) va somministrato per via sottocutanea 2 volte al giorno, circa 60 minuti prima del pasto. L'effetto collaterale più rilevante è una sintomatologia caratterizzata da nausea e vomito, sono anche stati segnalati casi di pancreatite che sono al vaglio delle autorità regolatorie. Sitagliptin va somministrato per os una volta al giorno al dosaggio di 100 mg, mentre vildagliptin va somministrato per os (50 mg) due volte al giorno. A differenza dell'exenatide non provocano disturbi dell'apparato gastro-enterico; è stato segnalato un lieve aumento dei casi di nasofaringite con sitagliptin e di infezioni delle vie urinarie con vildagliptin, e si raccomanda di controllare un eventua-

le aumento delle transaminasi durante terapia con vildagliptin. La somministrazione di questi farmaci è approvata in Italia come terapia aggiuntiva in pazienti con DM tipo 2 scarsamente controllato da altri ipoglicemizzanti orali. Exenatide viene metabolizzato dal rene e il suo uso nella IRC non è raccomandato. Sitagliptin, escreto quasi immutato nelle urine, può essere utilizzato nei pazienti con IRC anche avanzata ma a dosaggi ridotti.

### Gliptine

Tabella III.

### Incretine

Da questi dati emerge la stringente necessità di personalizzare la terapia anti-diabetica ad personam, utilizzando le linee-guida internazionali come strumento di supporto decisionale, da personalizzare coi dovuti adattamenti al singolo caso.

**Tabella IV.** Tabella sinottica per l'uso della terapia antidiabetica nell'insufficienza renale (fonte [http://www.aemmedi.it/algoritmi\\_it\\_2012/algoritmo-e.html](http://www.aemmedi.it/algoritmi_it_2012/algoritmo-e.html)).

FARMACO	IR LIEVE (VFG 60-89 ML/MIN)	IR MODERATA (VFG 30-59 ML/MIN)	IR GRAVE (VFG 15-29 ML/MIN)	DIALISI O VFG < 15 ML/MIN
Metformina	Dose normale	Dose ridotta - Monitoraggio	No	No
Glibenclamide	Dose ridotta - monitoraggio	Dose ridotta - Monitoraggio	No	No
Glicazide	Dose normale	Dose ridotta - Monitoraggio	No	No
Repaglinide	Dose normale	Attenzione alla titolazione	No	No
Pioglitazone *	Dose normale	Dose normale	Dose normale	No
Acarbose	Dose normale	Dose normale	No	No
Sitagliptina	Dose normale	50 mg uid	25 mg uid	25 mg uid
Vildagliptin	Dose normale	50 mg uid	50 mg uid	No
Saxagliptin	Dose normale	2,5 mg uid	2,5 mg uid	No
Linagliptin **	Dose normale	Dose normale	Dose normale	Dose normale
Exenatide	Dose normale	5 µg (10 µg con cautela)	No	No
Liraglutide	Dose normale	No (scarsa esperienza)	No (nessuna esperienza)	No
Insulina	Dose normale	Possibile riduzione fabbisogno	Possibile riduzione fabbisogno	Possibile riduzione fabbisogno

\* Può causare ritenzione idrica che può esacerbare o precipitare una insufficienza cardiaca.

\*\* Al momento non disponibile in Italia.



### **Bibliografia di riferimento**

- ADVANCE Collaborative Group, Patel A, MacMahon S, Chalmers J, et al. *Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes*. N Engl J Med 2008;358:2560-72.
- Angulo P. *Nonalcoholic fatty liver disease*. N Engl J Med 2002;346:1221-31.
- Charpentier G, Riveline JP, Varroud-Vial M. *Management of drugs affecting blood glucose in diabetic patients with renal failure*. Diabetes Metab 2000;26(Suppl. 4):73-85.
- Haneda M, Morikawa A. *Which hypoglycaemic agents to use in type 2 diabetic subjects with CKD and how?* Nephrol Dial Transplant 2009;24:338-41.
- Hayashino Y, Fukuhara S, Akiba T, et al. *Diabetes, glycaemic control and mortality risk in patients on haemodialysis: the Japan Dialysis Outcomes and Practice Pattern Study*. Diabetologia 2007;50:1170-7.
- KDOQI Clinical practice guidelines and clinical practice recommendations for diabetes and chronic kidney disease. *Guideline 2: management of hyperglycemia and general diabetes care in chronic kidney disease*. Am J Kidney Dis 2007;49(Suppl. 2):S62-73.
- International Diabetes Federation (IDF). *Diabetes Atlas*. 3<sup>rd</sup> Edition. IDF 2006.
- Lubowsky ND, Siegel R, Pittas AG. *Management of glycemia in patients with diabetes mellitus and CKD*. Am J Kidney Dis 2007;50:865-79.
- 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.
- UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33)*. Lancet 1998;352:837-53.
- Wagstaff AJ, Goa KL. *Rosiglitazone: a review of its use in the management of type 2 diabetes mellitus*. Drugs 2002;62:1805-37.

## Strategie per migliorare il profilo delle nuove insuline: aspetti molecolari e possibili benefici clinici

### Riassunto

L'obiettivo del trattamento insulinico è quello di determinare la condizione di normoglicemia nei pazienti affetti da diabete mellito tipo 1 e tipo 2.

Non di rado quest'obiettivo terapeutico non viene raggiunto, a causa di diversi fattori, tra i quali possiamo includere alcuni aspetti pratici legati alla difficoltà del paziente nell'assunzione del trattamento insulinico, cui spesso consegue una diminuita compliance terapeutica sia per mancata somministrazione sia per l'incapacità a eseguire un'adeguata modifica delle unità di insulina da somministrarsi in seguito all'autocontrollo della glicemia. Queste difficoltà gestionali possono determinare, anche dopo anni di trattamento insulinico, un mancato raggiungimento del controllo glicemico, con possibili ripercussioni sulle complicanze micro- e macrovascolari legate alla patologia<sup>1,2</sup>. Sovente tra le motivazioni che inducono il paziente a non somministrarsi un'iniezione d'insulina vengono riportate la paura dell'ipoglicemia<sup>3</sup>, la preoccupazione dell'incremento ponderale e, nonostante l'avvento delle penne pre-riempite d'insulina, la paura di dovere eseguire l'iniezione o di dovere assumere dosaggi d'insulina particolarmente elevati.

Lo stesso regime di trattamento insulinico per alcuni pazienti può rappresentare un ostacolo, in quanto difficile da conciliare con le proprie abitudini di vita. Nello studio di Peyrot veniva evidenziato come un terzo dei pazienti diabetici di tipo 1 e di tipo 2 in trattamento insulinico, quando intervistati, riferivano che almeno una somministrazione d'insulina in un mese non veniva effettuata, con un numero medio di somministrazioni omesse di 3,3/mese. Tra le motivazioni riportate vi era l'essere impegnati in attività lavorative, essere fuori di casa, aver saltato il pasto, sentirsi stressati o imbarazzati all'idea di somministrarsi l'insulina in pubblico. In una sottoanalisi, riguardo ai pazienti diabetici di tipo 2 il 22% non si era somministrato un'insulina in un mese e il 17% più di cinque<sup>4</sup>.

Da queste considerazioni è evidente la necessità di fornire al paziente la possibilità di un trattamento insulinico più agevole, con un profilo d'azione costante e un andamento prevedibile con meno ipoglicemie possibili. In questi anni nuovi analoghi dell'insulina sono stati sviluppati, con una migliore farmacocinetica rispetto alle insuline attualmente disponibili in commercio, tra questi l'insulina degludec sembra fornire una minore variabilità di azione e un profilo più stabile, in tal modo determinando, a parità di azione rispetto a glargine, un minor rischio di ipoglicemie (prevalentemente notturne) e una maggiore flessibilità di utilizzo per il paziente.

### Brevi cenni di storia dell'insulina

Nel 1921 Banting, Best, Collip e McLeod allestivano per la prima volta degli estratti pancreatici ricchi d'insulina, che determinavano una riduzione della glicemia quando somministrati a cani resi diabetici tramite la rimozione del pancreas. Nel 1922 veniva trattato con insulina il primo paziente, un ragazzo di quattordici anni (Leonard Thompson). Questa scoperta, permetteva di cambiare la prospettiva di vita dei diabetici di tipo 1, che prima morivano in tempi rapidi dopo la diagnosi della malattia, divenendo una svolta storica nella storia della malattia che in questo modo diveniva curabile. Rapidamente venivano messe in commercio insuline di estrazione bovina. Effetti collaterali comuni di questo tipo d'insulina erano reazioni allergiche, accessi nel sito d'iniezione, lipodistrofia e formazione di anticorpi anti-insulina<sup>5,6</sup>.

Emanuela Setola

Lucilla D. Monti\*

Valentina Giulia Crippa

Piermarco Piatti

Unità Cardio-Metabolismo e Trials  
Clinici, Dipartimento di Medicina  
Interna e Divisione di Scienze  
Metaboliche e Cardiovascolari,  
Istituto Scientifico San Raffaele;  
\*Unità Cardio-Diabete e Core Lab.,  
Divisione di Scienze Metaboliche e  
Cardiovascolari, Istituto Scientifico  
San Raffaele, Milano

CORRISPONDENZA

PIERMARCO PIATTI

piatti.piermarco@hsr.it

Nel 1936 Hans Christian Hagedorn sperimentava delle formulazioni d'insulina legata alla protamina per rallentare l'assorbimento. Era la premessa all'allestimento dell'insulina NPH, commercializzata poi nel 1950. Il principio è sfruttato anche oggi per le formulazioni d'insulina ad azione intermedia<sup>7</sup>. A seguito della caratterizzazione della struttura aminoacidica dell'insulina umana, la prima insulina umana venne sintetizzata nel 1960 in laboratori in America, Germania e Cina; per di più l'insulina fu anche la prima proteina a essere sintetizzata in vitro<sup>8</sup>.

Nel 1974 venivano immesse in commercio delle insuline porcine monocomponenti che avevano il vantaggio di essere meno immunogene e quindi, di evocare meno delle altre la formazione di anticorpi anti-insulina. Dopo pochi anni, nel 1978, l'uso della tecnologia del DNA ricombinante permetteva di sintetizzare le catene A e B dell'insulina usando l'espressione in *E. coli*<sup>9</sup> e nel 1982 veniva immessa in commercio un'insulina umana definita a breve durata d'azione detta Humulin R<sup>10</sup>.

Nel 1996 veniva immesso in commercio il primo analogo dell'insulina. Si trattava d'insulina sintetica resa lievemente diversa da quella naturale per modificarne la velocità di assorbimento e, quindi, la rapidità di azione<sup>11</sup>.

## Assorbimento dell'insulina

Oltre alla valutazione dell'effettiva compliance da parte del paziente, un fattore limitante il trattamento insulinico è proprio la variabilità nell'assorbimento. Infatti, diversi fattori concorrono nel modificare l'assorbimento quali:

- tipo d'insulina (caratteristiche farmacocinetiche);
- la sede d'iniezione (l'assorbimento è più rapido a livello addominale rispetto ai fianchi/cosce/glutei e alla regione deltoidea);
- rotazione del sito d'iniezione (per prevenire la lipodistrofia da accumulo di tessuto adiposo per effetto dell'insulina);
- dose somministrata (dosi maggiori sono assorbite più lentamente);
- profondità dell'iniezione (assorbimento più rapido se l'iniezione è più profonda).

## Struttura dell'insulina

L'insulina consiste di una catena A di 21 aminoacidi e di una catena B di 30 aminoacidi, è sintetizzata a partire dalla proinsulina che viene clivata a formare insulina e C-peptide<sup>12</sup>. Gli analoghi dell'insulina sono stati sintetizzati tramite la sostituzione di un aminoacido in specifici loci. Variazioni aminoacidiche a livello N-terminale della catena A e C-terminale della catena B determinano variazioni dell'affinità dell'insulina per il suo recettore, dal momento che all'interno di queste regioni si trovano i siti di legame con il recettore. Inoltre la regione C-terminale della catena B è fondamentale per la conversione degli esameri dell'insulina in dimeri e successivamente in monomeri.

Considerando che di norma l'insulina si associa spontaneamente in dimeri, e, in combinazione con lo zinco, forma dei complessi esamericici, si ritiene che tali complessi servano come stoccaggio dell'insulina nelle beta-cellule. Con l'esocitosi delle vescicole

questi esameri rapidamente si dissociano in forme monomeriche biologicamente attive. Quando l'insulina viene prodotta per uso clinico, viene formulata come esameri, che risultano troppo grandi per essere assorbiti in circolo, pertanto all'interno del deposito di iniezione si dissociano in dimeri o monomeri e vengono successivamente assorbiti<sup>13</sup>.

## Le insuline umane rapide

L'insulina umana regolare è una insulina solubile, a breve durata d'azione, con la sequenza aminoacidica identica all'insulina umana endogena. Alle concentrazioni terapeutiche, l'insulina regolare ha la tendenza ad aggregarsi in esameri e ciò ritarda il suo assorbimento dopo l'iniezione sottocutanea. Pertanto la somministrazione di insulina umana regolare prandiale determina un aumento dei livelli di insulina significativamente diverso rispetto a ciò che avviene fisiologicamente in risposta a un pasto in un soggetto non diabetico. Dopo un periodo iniziale di latenza ( $\geq 30$  min) i livelli di insulina aumentano con un picco dopo 1-2 ore e ritornano ai livelli basali entro 6-8 ore<sup>11</sup>.

## Gli analoghi rapidi

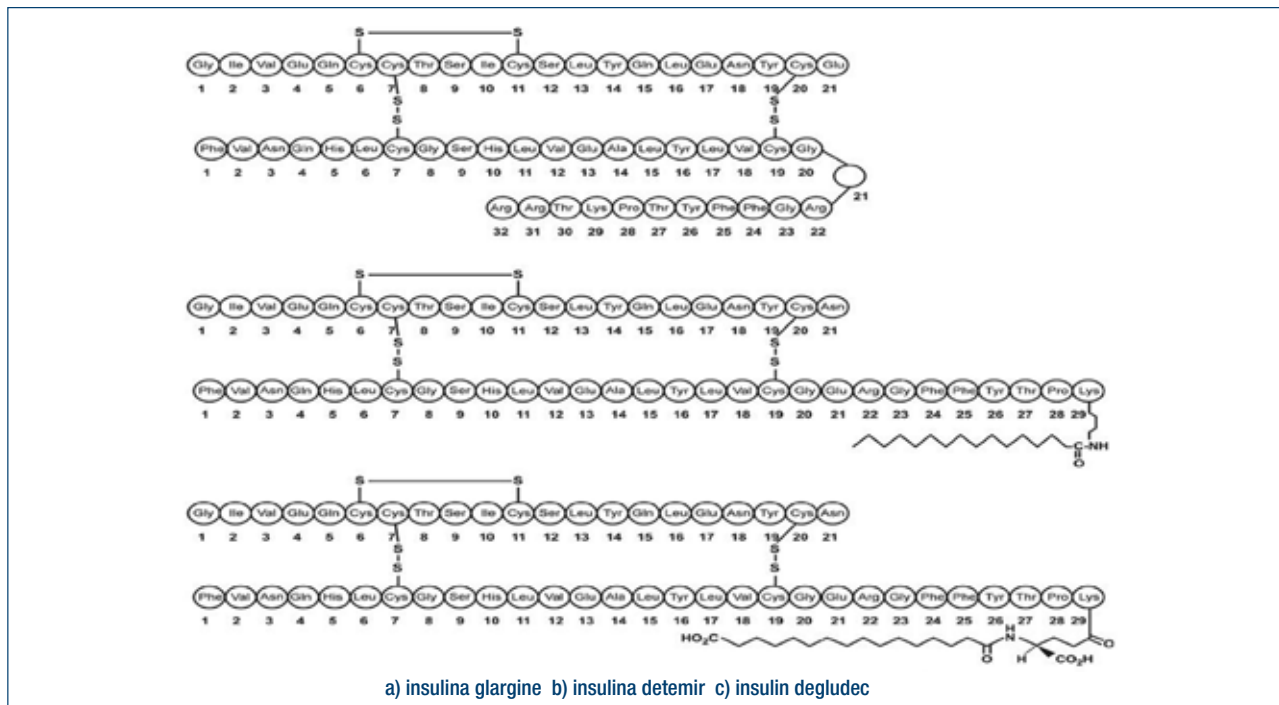
Gli analoghi rapidi dell'insulina (lispro, aspart, glulisina) presentano una minore tendenza ad associarsi in esameri una volta iniettati, determinando una più veloce dissociazione in molecole monomeriche; questa caratteristica fa sì che ci sia un incremento più rapido dei livelli ematici d'insulina, un picco più rapido e una durata d'azione più breve. Grazie a queste caratteristiche gli analoghi rapidi dell'insulina forniscono ai pazienti una terapia in grado di mimare in modo più fisiologico la risposta dell'insulina al pasto<sup>14</sup>.

La tecnologia del DNA ricombinante ha permesso tramite singole sostituzioni aminoacidiche di formulare analoghi rapidi dell'insulina; la lispro è stata ottenuta scambiando la prolina in posizione B28 con la lisina in posizione B29, per l'insulina aspart è stata sostituita la prolina in posizione B28 con un acido aspartico, nella glulisina l'asparagina in posizione B3 è stata sostituita dalla lisina e la lisina in posizione B29 dall'acido glutamico<sup>15,16</sup>.

## Le insuline basali umane e gli analoghi basali

Le insuline basali includono l'insulina neutra protaminata di Hagedorn (NPH) e gli analoghi ricombinanti, glargine e detemir (Fig. 1)<sup>17</sup>. Le insuline basali sono utilizzate per ottenere un adeguato controllo della glicemia a digiuno e uno stato di euglicemia tra i pasti, con l'obiettivo di mimare il più possibile la secrezione basale d'insulina che rappresenta circa il 40-50% della secrezione fisiologica nei pazienti non diabetici.

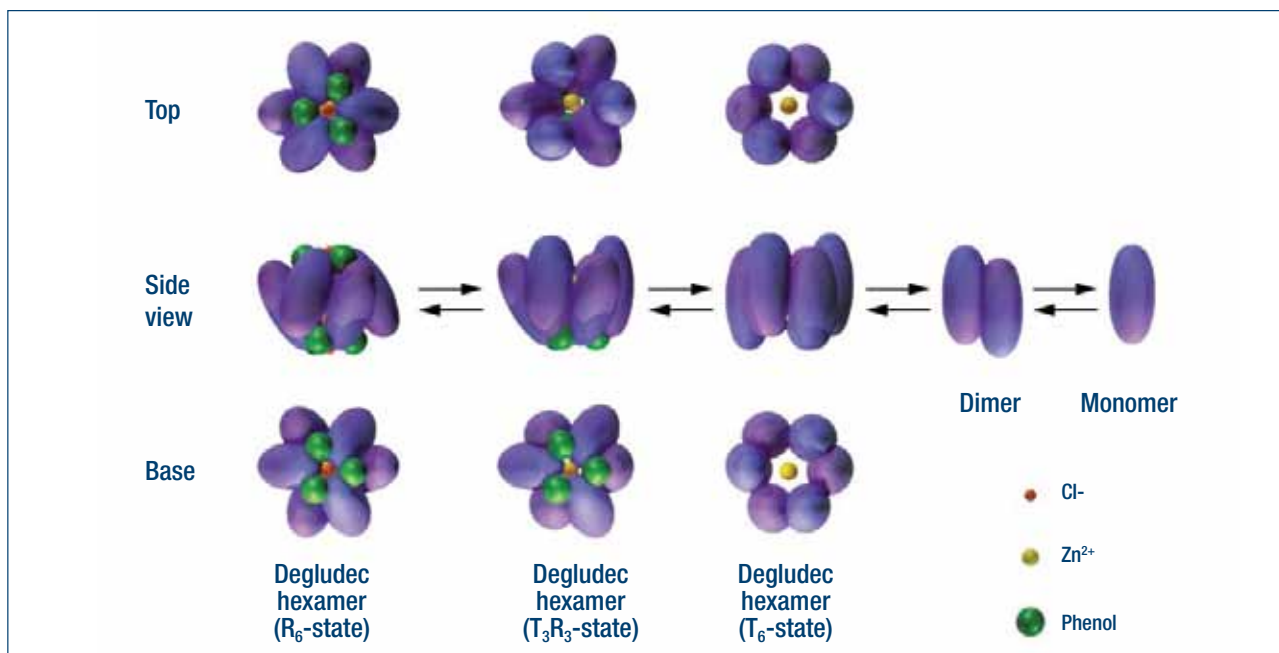
L'insulina basale ideale per essere efficace e sicura dovrebbe avere un'azione protratta (almeno 24 ore), un limitato effetto picco, un'azione costante tra le dosi e un effetto glucodinamico prevedibile. L'obiettivo infatti dovrebbe essere mimare la secrezione



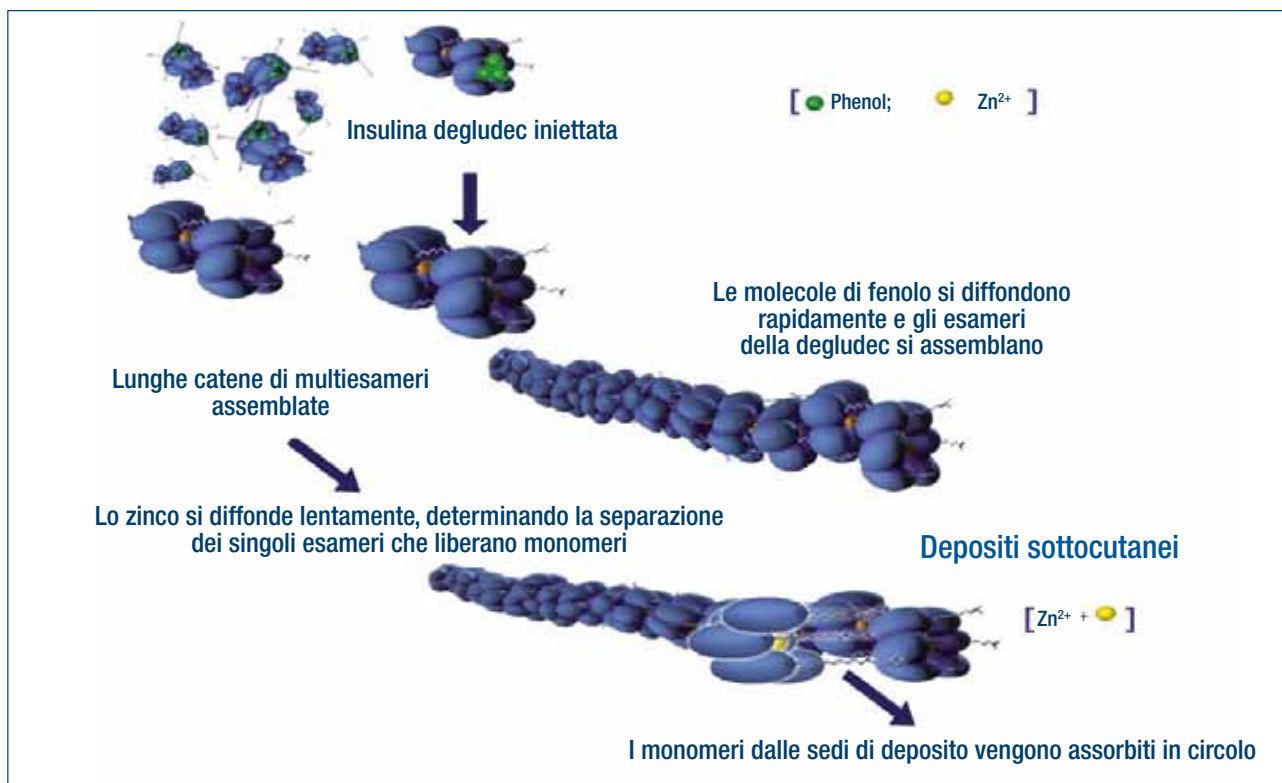
**Figura 1.** Struttura molecolare degli analoghi dell'insulina a lunga durata d'azione (da Tibaldi, 2012, mod.)<sup>17</sup>.

basale pancreatica, in modo da poter ottenere una sola somministrazione giornaliera<sup>18</sup>. Attualmente nessuna delle insuline disponibili in commercio presenta tutte queste caratteristiche. L'insulina umana protaminata (NPH) presenta un evidente picco di azione a 4-6 ore dalla som-

ministrazione e una durata d'azione di 10-12 ore dall'iniezione, richiedendo quindi due somministrazioni giornaliere per ottenere il controllo glicemico tra i pasti. Inoltre la variabilità intergiornaliera è molto elevata, probabilmente a causa di una non costante dissoluzione dei cristalli d'insulina protaminata. Conseguenze di



**Figura 2.** Gli esameri dell'insulina degludec possono adottare diverse conformazioni (da Jonassen et al., 2012, mod.)<sup>23</sup>.



**Figura 3.**

Insulina degludec dall'iniezione al deposito sottocute (da Jonassen et al., 2012, mod.)<sup>23</sup>.

questa variabilità di assorbimento sono una scarsa riproducibilità e un maggior rischio di incorrere in ipoglicemie, in particolare notturne<sup>19</sup>.

Anche gli analoghi basali dell'insulina (glargine e detemir) vengono prodotti tramite la tecnologia del DNA ricombinante. L'insulina glargine è stata prodotta prolungando la catena B a livello C-terminale tramite l'aggiunta di due residui di arginina in pos. B30 e la sostituzione dell'asparagina con una glicina in pos. A21. Queste modifiche aminoacidiche fanno sì che l'insulina glargine abbia un punto isoelettrico più basso dell'insulina umana, determinandone la precipitazione nel sottocute, cui fa seguito un lento e costante passaggio dell'insulina dal sottocute al sangue, consentendo la copertura del fabbisogno insulinico basale mediante un'unica somministrazione nelle 24 ore. Per quanto riguarda l'insulina detemir viene prodotta eliminando in posizione B30 la treonina e legando un acido miristico a un gruppo aminico della lisina in posizione B29. Data la maggiore durata d'azione rispetto a NPH e detemir, glargine può essere somministrata una volta al giorno ogni 24 ore<sup>20</sup>.

Gli analoghi basali attualmente in commercio presentano rispetto all'insulina NPH una minore variabilità giornaliera di assorbimento e un picco di azione inferiore. Diversi studi condotti in pazienti affetti da diabete mellito tipo 1 e 2 trattati con NPH hanno evidenziato una netta riduzione del numero degli eventi ipoglicemici sia totali che notturni rispetto ai pazienti trattati con glargine o detemir<sup>21,22</sup>. Tuttavia la formulazione degli analoghi basali ora in commercio non permette la miscela con gli analoghi rapidi, costringendo i pazienti a seguire schemi terapeutici a 4 o 5 iniezioni giornaliere.

### **Insulina degludec**

La continua ricerca di una insulina a più lunga durata d'azione ha portato alla scoperta di un nuovo analogo, l'insulina degludec, nella quale la treonina in pos. B30 viene eliminata e la Lys in pos. B29 viene acilata a livello del gruppo ε-amminico con un derivato dell'acido colico, l'acido esadecandioico (Fig. 1)<sup>19</sup>.

Questo analogo basale a durata d'azione ultra-lunga è nelle fasi finali di sviluppo, ed è già stata approvata dall'agenzia Europea del Farmaco (EMA) nel gennaio 2013.

La prolungata durata d'azione dell'insulina degludec è resa possibile dalla presenza di fenolo e zinco a formare un di-esamero solubile e stabile; dopo l'iniezione sottocutanea tale struttura si riorganizza per effetto di diluizione del fenolo, disponendosi in lunghe catene di multi-esameri che rimangono depositate per lungo tempo nel sito di iniezione (Fig. 2, 3)<sup>23</sup>. In seguito, con la progressiva diffusione dello zinco, queste catene si disassemblano in maniera progressiva per rilasciare monomeri dalle estremità dei multi-esameri; grazie a questo particolare meccanismo molecolare l'insulina degludec presenta una durata di azione ipoglicemizzante di oltre 42 ore, raggiungendo lo "steady state" con monosomministrazione giornaliera e con un profilo farmacocinetico e farmacodinamico stabile. L'emivita è di circa 25 ore e non è dose-correlata<sup>23</sup>.

Il confronto tra il profilo farmacocinetico dell'insulina degludec e dell'insulina glargine (trial di fase 1) ha dimostrato una vita media doppia della degludec rispetto alla glargine, con un profilo



farmacocinetico più stabile e minime fluttuazioni<sup>24</sup>. I dati attuali suggeriscono, quindi, che l'insulina degludec può essere somministrata una sola volta al giorno in qualsiasi momento della giornata, permettendo di variare l'orario di somministrazione senza eccessive conseguenze.

Un protocollo *treat-to-target* di 52 settimane in pazienti affetti da diabete mellito tipo 1 ha confrontato insulina degludec e glargine, entrambe poste in combinazione con un analogo dell'insulina prandiale secondo uno schema *basal-bolus*; la riduzione di HbA<sub>1c</sub> a un anno è risultata 0,4 e 0,39%, rispettivamente con insulina degludec e insulina glargine, dimostrando dunque effetti paragonabili in termini di riduzione della glicemia tra le due insuline<sup>25</sup>. Per quanto riguarda l'incidenza di eventi ipoglicemici (glicemia < 56 mg/dl) è risultata inferiore del 25% nei pazienti trattati con degludec rispetto ai pazienti trattati con glargine (4,41 vs. 5,86 episodi per paziente-anno di esposizione,  $p = 0,021$ )<sup>25</sup>.

Il confronto tra degludec e glargine nei pazienti affetti da diabete mellito tipo 2 è stato effettuato mediante la titolazione della glicemia a digiuno a valori di 70-90 mg/dl per 52 settimane. La riduzione in termini di HbA<sub>1c</sub> è risultata sovrapponibile tra i due gruppi, in presenza, tuttavia, di un minor numero di eventi ipoglicemici, soprattutto notturni, nei pazienti posti in terapia con degludec<sup>26</sup>. Risultati analoghi sono emersi in uno studio a 104 settimane nel quale degludec è stata confrontata con glargine in un popolazione *naive* per l'insulina in trattamento con metformina ± inibitori dei DPP-IV<sup>27</sup>.

Di notevole interesse, infine, è la formulazione di insulina degludec (ideg 200 U/ml, detta anche U200) che permette di somministrare sino a 160 UI con una singola iniezione, evitando dunque ai pazienti che necessitano di dosaggi elevati di dover eseguire due iniezioni<sup>28</sup>.

### Pegylated Insulin Lispro

Un'altra insulina formulata per prolungarne la durata d'azione e che ha appena terminato la fase II di sperimentazione è la LY2605541, nella quale le molecole di insulina sono state incorporate in una catena di polietilenglicole, rendendo la molecola piuttosto ampia (circa 65 KD) in modo da ritardarne l'assorbimento nel sottocute. Negli studi di confronto con glargine la LY2605541 ha mostrato nei pazienti diabetici di tipo 1 una riduzione maggiore dei livelli di emoglobina glicata (-0,6 vs. 0,4;  $p < 0,05$ ). Tuttavia, va tenuto in considerazione che nei pazienti affetti da diabete mellito tipo 1 il numero di ipoglicemie con la LY2605541 è risultato maggiore rispetto a glargine, al contrario di quanto osservato nei diabetici tipo 2, ove addirittura il numero di ipoglicemie notturne sembra essere inferiore<sup>29,30</sup>.

### Conclusioni

I nuovi analoghi dell'insulina sembrano avere una migliore farmacocinetica rispetto a quelli attualmente disponibili, garantendo una minore variabilità di azione e di profilo e un minor rischio di ipoglicemie, prevalentemente notturne. Grazie alla più lunga emivita, alla stabilità dell'effetto ipoglicemizzante per più di 24 ore e alla scarsa variabilità glicemica tra una somministrazione

e l'altra, l'insulina degludec potrebbe inoltre fornire ai pazienti la possibilità di impostare uno schema terapeutico con orari flessibili, permettendo di compensare eventuali dosi omesse per raggiungere più facilmente un adeguato compenso glicemico.

### Bibliografia

- Harris SB, Kapor J, Lank CN. *Clinical inertia in patients with T2DM requiring insulin in family practice*. Can Fam Physician 2010;56:e418-24.
- Ross SA, Tildesley HD, Ashkenas J. *Barriers to effective insulin treatment: the persistence of poor glycemic control in type 2 diabetes*. Curr Med Res Opin 2011;27(Suppl. 3):13-20.
- Wild D, von Maltzahn R, Brohan E, et al. *A critical review of the literature on fear of hypoglycemia in diabetes: Implications for diabetes management and patient education*. Patient Educ Couns 2007;68:10-5.
- Peyrot M, Barnett AH, Meneghini LF, et al. *Insulin adherence behaviours and barriers in the multinational Global Attitudes of Patients and Physicians in Insulin Therapy Study*. Diabet med 2012;29:682-9.
- Deckert T, Andersen OO, Poulsen JE. *The clinical significance of highly purified pig-insulin preparations*. Diabetologia 1974;10:703-8.
- Rosenfeld L. *Insulin: discovery and controversy*. Clin Chem 2002;48:2270-88.
- Krayenbuhl C, Rosenberg T. *Crystalline protamine insulin*. Rep Steno Mem Hosp 1946;1:60-73.
- Zhang Y. *The first protein ever synthesized in vitro – a personal reminiscence of the total synthesis of crystalline insulin*. Sci China Life Sci 2010;53:16-8.
- Goeddel DV, Kleid DG, Bolivar, et al. *Expression on Escherichia coli of chemically synthesized genes for human insulin*. Proc Natl Acad Sci USA 1979;76:106-10.
- Keen H, Glynn A, Pickup JC, et al. *Human Insulin produced by recombinant DNA technology: safety and hypoglycaemic potency in healthy men*. Lancet 1980;2:398-401.
- Vajo Z, Fawcett J, Duckworth WC. *Recombinant DNA technology in the treatment of diabetes: insulin analogs*. Endocr Rev 2001;22:706-17.
- Joshi SR, Parikh, Das AK. *Insulin – history, biochemistry, physiology and pharmacology*. J Assoc Physicians India 2007;55:19-25.
- Blundell TL, Cutfield JF, Cutfield SM, et al. *Three-dimensional atomic structure of insulin and its relationship to activity*. Diabetes 1972;21:492-505.
- Garg S, Ampudia-Blasco FJ, Pfohl M. *Rapid-acting insulin analogues in Basal-bolus regimens in type 1 diabetes*. Endocr Pract 2010;16:486-95.
- Hartman I. *Insulin analogs: impact on treatment success, satisfaction, quality of life, and adherence*. Clin Med Res 2008;6:54-67.
- Owens DR. *Insulin preparations with prolonged effect*. Diabetes Technol Ther 2011;13:S5-S14.
- Tibaldi JM. *Evolutions of Insulin Development: focus on key parameters*. Adv Ther 2012;29:590-619.
- Simon AC, DeVries JH. *The future of basal insulin supplementation*. Diabetes Technol Ther 2011;13(Suppl. 1):S103-8.
- Porcellati F, Bolli GB, Fanelli CG. *Pharmacokinetics and pharmacodynamics of basal insulins*. Diabetes Technol Ther 2011;13(Suppl. 1):S15-24.
- Poon K, King AB. *Glargine and detemir: safety and efficacy profiles*



- of the long-acting basal insulin analogs. *Drug Healthc Patient Saf* 2010;2:213-23.
- <sup>21</sup> Riddle MC, Rosenstock J, Gerich J. *The treat to target Trial: randomized addition of glargine or human NPH insulin to oral therapy of type 2 diabetic patients*. *Diabetes Care* 2003;26:3080-6.
- <sup>22</sup> Hermansen K, Davies M, Derezinski T, et al. *A 26-week, randomized, parallel, treat-to-target trial comparing insulin detemir with NPH insulin as add-on therapy to oral glucose-lowering drugs in insulin-naïve people with type 2 diabetes*. *Diabetes Care* 2006;29:126-7.
- <sup>23</sup> Jonassen IB, Havelund S, Jensen TH, et al. *Design of the novel protraction mechanism of insulin degludec, an ultra-long-acting basal insulin*. *Pharm Res* 2012;29:2104-14.
- <sup>24</sup> Heise T, Hovelmann U, Nosek L, et al. *Insulin degludec: two-fold longer half-life and more consistent pharmacokinetic profile than insulin glargine*. *Diabetologia* 2011;54:s425.
- <sup>25</sup> Heller S, Buse J, Fisher M, et al. *Insulin degludec, an ultra-longacting basal insulin, versus insulin glargine in basal-bolus treatment with mealtime insulin aspart in type 1 diabetes (BEGIN Basal-Bolus Type 1): a phase 3, randomised, open-label, treat-to-target non inferiority trial*. *Lancet* 2012;379:1489-97.
- <sup>26</sup> Garber AJ, King AB, Del Prato S, et al. *Insulin degludec, an ultralongacting basal insulin, versus insulin glargine in basal-bolus treatment with mealtime insulin aspart in type 2 diabetes (BEGIN Basal-Bolus Type 2): a phase 3, randomised, open-label, treat-to-target non-inferiority trial*. *Lancet* 2012;379:1498-507.
- <sup>27</sup> Rodbard HW, Cariou B, Zinman B, et al. *Comparison of insulin degludec with insulin glargine in insulin-naïve subjects with Type 2 diabetes: a 2-year randomized, treat-to-target trial*. *Diabet Med* 2013 Aug 19. [Epub ahead of print]
- <sup>28</sup> Korsatko S, Deller S, Koehler G, et al. *Comparison of the Steady-State Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Profiles of 100 and 200 U/mL Formulations of Ultra-Long-Acting Insulin Degludec*. *Clin Drug Investig* 2013;33:515-21.
- <sup>29</sup> Heise T, Howey DC, Sinha VP, et al. *Steady-state pharmacokinetics (PK) and glucodynamics (GD) of the novel, long-acting basal insulin LY2605541 dosed once-daily (QD) in patients with type 2 diabetes mellitus (Abstract 1000-P)*. American Diabetes Association 72<sup>nd</sup> Annual Scientific Sessions. Philadelphia, PA: June 8-12, 2012.
- <sup>30</sup> Bergenstal RM, Rosenstock J, Arakaki RF, et al. *A randomized, controlled study of once-daily LY2605541, a novel long-acting basal insulin, versus insulin glargine in basal insulin-treated patients with type 2 diabetes*. *Diabetes Care* 2012;35:2140-7.

## **Metformina in bustine rispetto a metformina nella classica formulazione in compresse: primi risultati di uno studio clinico**

Secondo gli Standard italiani per la cura del diabete mellito pubblicati nel 2010 <sup>1</sup>, la prima terapia per la cura del diabete mellito di tipo 2 e la prevenzione delle sue complicanze consiste nel seguire una dieta a basso indice glicemico e praticare almeno 150 minuti/settimana di attività fisica aerobica di intensità moderata (50-70% della frequenza cardiaca massima) e/o almeno 90 minuti/settimana di esercizio fisico intenso (> 70% della frequenza cardiaca massima). L'attività fisica deve essere distribuita in almeno 3 giorni/settimana e non ci devono essere più di 2 giorni consecutivi senza attività. Quando questo non è sufficiente a ottenere un adeguato controllo glicemico e a raggiungere un adeguato valore di emoglobina glicata (HbA<sub>1c</sub>) (< 7,0% per soggetti con diabete mellito di lunga durata, < 6,5% per soggetti con diabete mellito di recente diagnosi), bisogna ricorrere a una terapia farmacologica, orale o sottocutanea. In mancanza di controindicazioni (chetoacidosi diabetica, grave insufficienza renale, stato di shock, insufficienza cardiaca, respiratoria o epatica), il farmaco di prima scelta è metformina: le linee guida consigliano di iniziare il trattamento con un dosaggio di 500 mg tre volte al giorno e di titolarlo gradualmente fino a un dosaggio massimo di 1000 mg tre volte al giorno dopo i pasti principali, a seconda delle necessità del singolo paziente.

Metformina agisce stimolando l'assorbimento di glucosio da parte dei tessuti, in particolare muscolo e tessuto adiposo, e sopprimendo l'eccessiva produzione epatica di glucosio. Per il suo meccanismo d'azione, metformina riduce l'insulino-resistenza senza aumentare il rischio di ipoglicemie <sup>2</sup>. Metformina si dimostra efficace in monoterapia e in associazione con altri ipoglicemizzanti orali quali i secretagoghi <sup>3</sup>, i glitazoni <sup>4,5</sup>, gli inibitori della dipeptidil peptidasi-4 <sup>6,7</sup>, gli incretino-mimetici <sup>8</sup> e l'insulina.

La scelta del farmaco più adatto da utilizzare sulla base delle caratteristiche del paziente è molto importante, in quanto l'aderenza alla terapia farmacologica costituisce un aspetto critico nel trattamento delle patologie croniche, soprattutto in riferimento a particolari popolazioni di pazienti, quali gli anziani o i pazienti in politerapia.

I soggetti affetti da diabete mellito di tipo 2 presentano frequentemente una comorbidità cardiovascolare elevata, dovuta alla contemporanea presenza di ipertensione, dislipidemia, scompenso cardiaco, infarto, ecc., con conseguente necessità di assumere giornalmente un numero elevato di compresse.

Diversi studi indicano che il fattore principale che influenza negativamente l'aderenza al trattamento farmacologico è rappresentato proprio dalla complessità della terapia. Uno studio effettuato in Francia su circa 12.000 soggetti trattati con antidiabetici orali, infatti, ha indicato un'aderenza alla terapia ottima nel 37% dei pazienti, discreta nel 46% dei pazienti e modesta-scarso nel 13%; l'aderenza è risultata correlata col numero di assunzioni giornaliere di farmaci <sup>9</sup>.

Uno studio condotto negli USA su 6500 pazienti seguiti per 6 mesi, inoltre, ha indicato che i diabetici che, per problemi di compenso, passavano dalla monoterapia al trattamento con più antidiabetici orali, rispondevano in modo diverso, in termini di aderenza, a seconda della complessità del nuovo trattamento. I soggetti trattati con schemi semplici (associazioni precostituite) presentavano un'aderenza pari all'87%, mentre quelli trattati con schemi complessi (combinazioni estemporanee) presentavano una aderenza pari al 71% <sup>10</sup>. Una scarsa aderenza al trattamento farmacologico è correlata a un peggioramento del compenso glicemico, per ogni 10% di aumento della non-aderenza al trattamento con metformina si è avuto, infatti, un aumento dello 0,14% della percentuale di HbA<sub>1c</sub>. Questo potrebbe spiegare perché solo il 43%

**Giuseppe Derosa<sup>1,2</sup>**

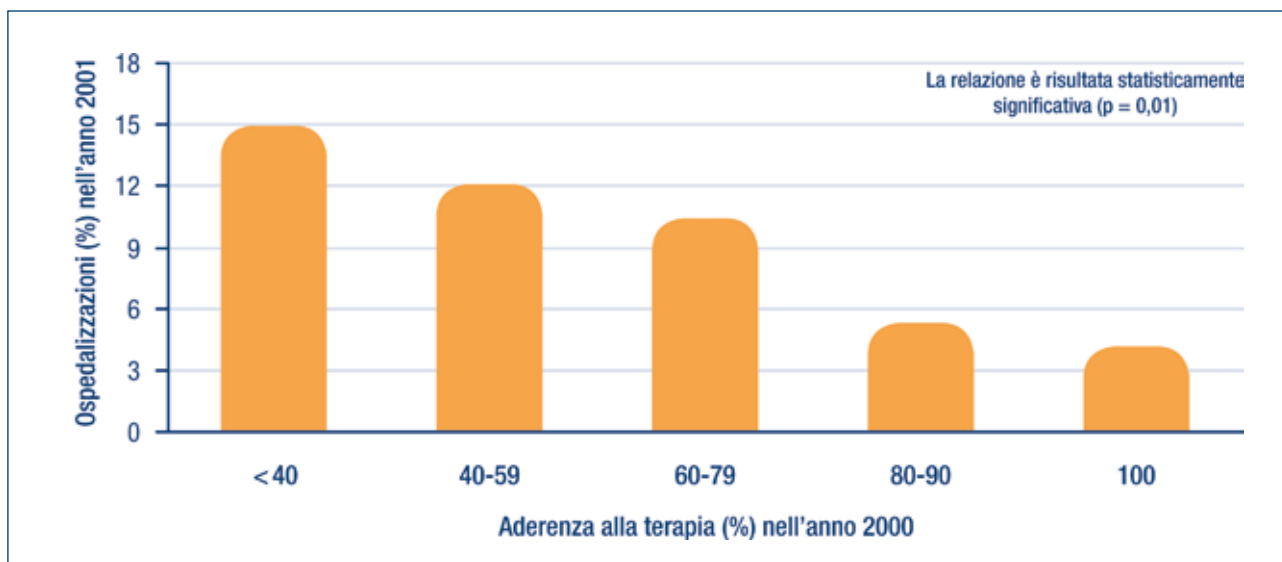
**Pamela Maffioli<sup>1</sup>**

<sup>1</sup> Dipartimento di Medicina Interna e Terapia Medica, Clinica Medica II, Università di Pavia, Ambulatori di Diabetologia e Malattie Metaboliche, Fondazione IRCCS Policlinico S. Matteo, Pavia;  
<sup>2</sup> Centro di Studio e Ricerche di Fisiopatologia e Clinica Endocrinologica, Università di Pavia

**CORRISPONDENZA**

GIUSEPPE DEROSA

giuseppe.derosa@unipv.it



**Figura 1.**

Aderenza al trattamento farmacologico con antidiabetici orali e rischio di ospedalizzazione (da Lau e Nau, 2004, mod.)<sup>11</sup>.

dei pazienti con diabete mellito di tipo 2 riesca a mantenere un valore di HbA<sub>1c</sub> inferiore al 7% raccomandato dalle linee guida.

La scarsa aderenza al trattamento farmacologico nel soggetto diabetico presenta importanti risvolti clinici: un'analisi retrospettiva effettuata negli USA su 900 soggetti in trattamento con antidiabetici orali, infatti, ha evidenziato che il rischio di ospedalizzazione è proporzionale all'aderenza al trattamento farmacologico registrata nell'anno precedente<sup>11</sup> (Fig. 1).

Oltre a influire sul rischio di ospedalizzazione, un'assunzione non corretta della terapia può determinare, nel lungo periodo, complicanze che rappresentano, oltre a un rischio per la vita del paziente, un importante aggravio in termini di spesa sanitaria. Infatti, se da un lato i costi per la gestione del diabete sono correlati in modo significativo al controllo metabolico<sup>12</sup>, dall'altro il 39% dei costi diretti è determinato dal trattamento delle complicanze diabetiche, mentre il costo dei farmaci rappresenta una porzione relativamente piccola dei costi globali di trattamento<sup>13</sup>; è anche provato che i costi di ospedalizzazione del paziente diabetico sono superiori in presenza di complicanze<sup>14</sup>.

Oltre alla complessità del trattamento, altri due fattori che entrano in gioco nell'influenzare l'aderenza al trattamento ipoglicemizzante sono: gli eventuali effetti collaterali legati all'assunzione di certi farmaci, come l'aumento di peso o le ipoglicemie, e la disfagia, una patologia la cui prevalenza aumenta con l'età e che nel soggetto anziano può complicare l'assunzione delle compresse, specie se di notevoli dimensioni.

In sintesi, quindi, un'adeguata aderenza al trattamento antidiabetico orale è fondamentale, ma difficile da ottenere, ed esiste la necessità clinica di adottare strategie che aumentino l'aderenza dei pazienti alla terapia antidiabetica orale.

Per ovviare, almeno in parte, a questi problemi, è stata progettata una nuova formulazione in polvere di metformina. Questa nuova formulazione, commercializzata da Bruno Farmaceutici, è disponibile in Italia da circa un anno, con il nome di Glucophage

Polvere in bustine. La nuova formulazione in polvere della metformina si scioglie completamente e in modo rapido in acqua, senza necessità di mescolare, fino a formare una soluzione cristallina aumentando l'aderenza alla terapia da parte dei pazienti, soprattutto in quelli anziani.

I dosaggi attualmente disponibili sono 500 e 850 mg; il dosaggio in bustine da 850 mg è prescrivibile in fascia A, quindi rimborsabile dal SSN, mentre il dosaggio da 500 mg è prescrivibile in fascia C. Rispetto alla formulazione in compresse, quella in polvere permette di superare il problema legato alle dimensioni della compressa e alla difficoltà della deglutizione da parte del paziente, soprattutto anziano, e permette di identificare con maggior sicurezza il farmaco legato al trattamento del diabete, determinando così una assunzione più continua della terapia. Similare, invece, sembrerebbe l'incidenza di eventi gastrointestinali rispetto alla formulazione in compresse.

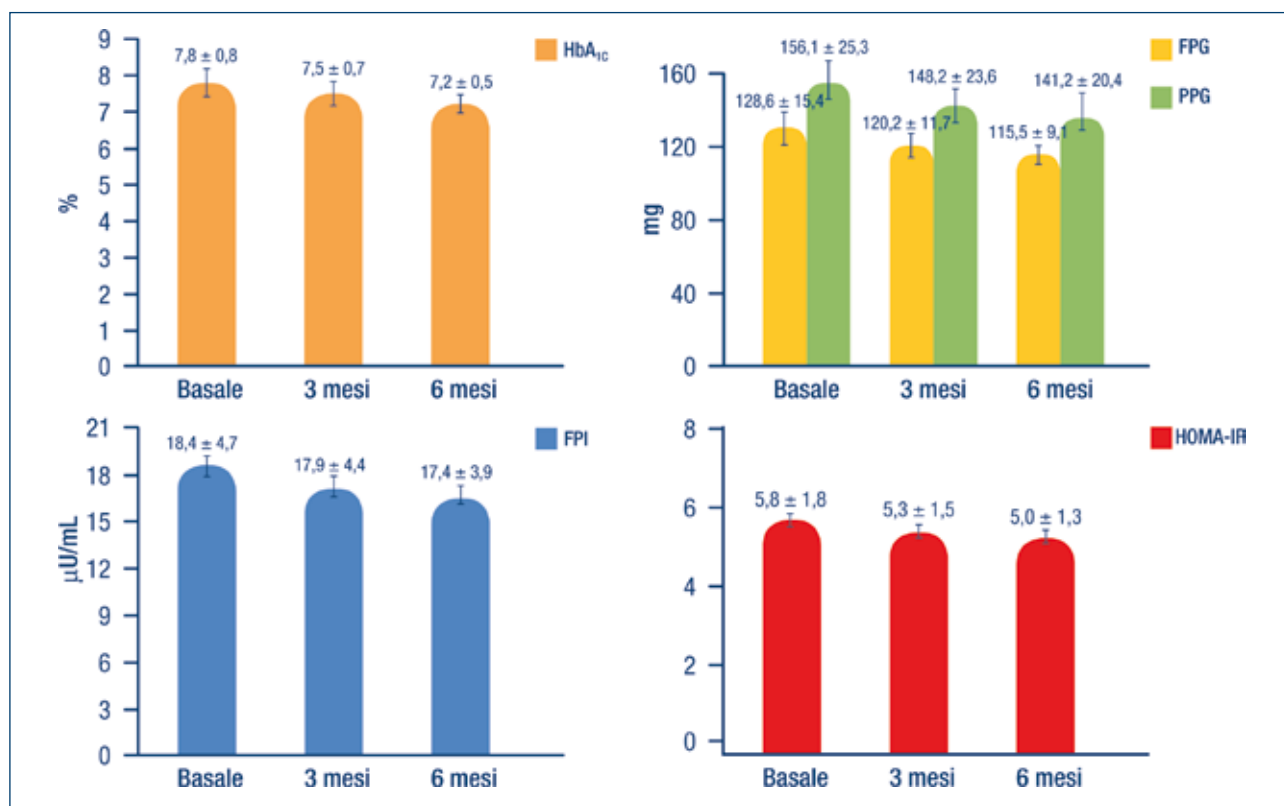
In letteratura, tuttavia, non ci sono studi condotti sui soggetti diabetici volti a verificare se questa nuova formulazione sia effettivamente efficace nel migliorare l'aderenza del paziente alla terapia e il suo grado di soddisfazione verso il trattamento anti-diabetico assunto. Per ovviare a questo, presso l'Ambulatorio di Diabetologia e Malattie Metaboliche della Clinica Medica II, Università degli Studi di Pavia, si sta valutando, attraverso l'uso di questionari internazionalmente riconosciuti e validati in lingua italiana, se la nuova formulazione in polvere di metformina migliori effettivamente la qualità di vita del paziente diabetico e se tale formulazione sia efficace nel migliorare il grado di compenso glicemico. Fino ad ora sono stati arruolati 297 pazienti con diabete mellito di tipo 2, di età ≥ 18 anni, di entrambi i sessi, in terapia con metformina nella formulazione in compresse al dosaggio di 850 mg due volte al giorno o 850 mg tre volte al giorno. I pazienti sono stati istruiti ad assumere il medesimo dosaggio di metformina nella nuova formulazione in polvere per 6 mesi. A ciascun paziente, previa raccolta del consenso informato, sono stati auto-

**Tabella I.** Variazione dei principali parametri riguardanti il compenso glico-metabolico e l'insulino-resistenza.

	COMPRESSE		BUSTINE	
	BASALE	3 MESI	6 MESI	
N	297	294	293	
Sesso (M/F)	147/150	146/148	146/147	
Età (anni)	61,4 ± 9,3	-	-	
Altezza (m)	1,69 ± 0,04	-	-	
Peso (Kg)	81,5 ± 8,2	81,2 ± 8,0	80,8 ± 7,8	
BMI (Kg/m <sup>2</sup> )	28,6 ± 2,2	28,5 ± 2,1	28,3 ± 1,9	
Circ. Addome (cm)	93,5 ± 2,9	93,1 ± 2,7	92,8 ± 2,5	
Circ. Vita (cm)	89,2 ± 2,4	88,9 ± 2,2	87,7 ± 1,9	
Circ. Fianchi (cm)	98,7 ± 3,5	98,4 ± 3,3	98,1 ± 3,1	
HbA <sub>1c</sub> (%)	7,8 ± 0,8	7,5 ± 0,7	7,2 ± 0,5*	
FPG (mg/dl)	128,6 ± 15,4	120,2 ± 11,7	115,5 ± 9,1*	
PPG (mg/dl)	156,1 ± 25,3	148,2 ± 23,6	141,2 ± 20,4*	
FPI (μU/mL)	18,4 ± 4,7	17,9 ± 4,4	17,4 ± 3,9*	
HOMA-IR	5,8 ± 1,8	5,3 ± 1,5	5,0 ± 1,3*	

I dati sono espressi come media ± deviazione standard.

\* p < 0,05 vs. basale (metformina compresse).

**Figura 2.**

Variazioni di HbA<sub>1c</sub>, FPG, PPG, FPI e Homa-IR riguardanti il compenso glico-metabolico e l'insulino-resistenza.

somministrati, al basale e dopo 6 mesi dal passaggio a metformina in bustine, i seguenti questionari, validati in lingua italiana, atti a valutare la qualità di vita legata alla patologia e il grado di soddisfazione del paziente verso la terapia anti-diabetica assunta: l'*SF-36 Health Survey*, il *Diabetes Quality Of Life Modified*

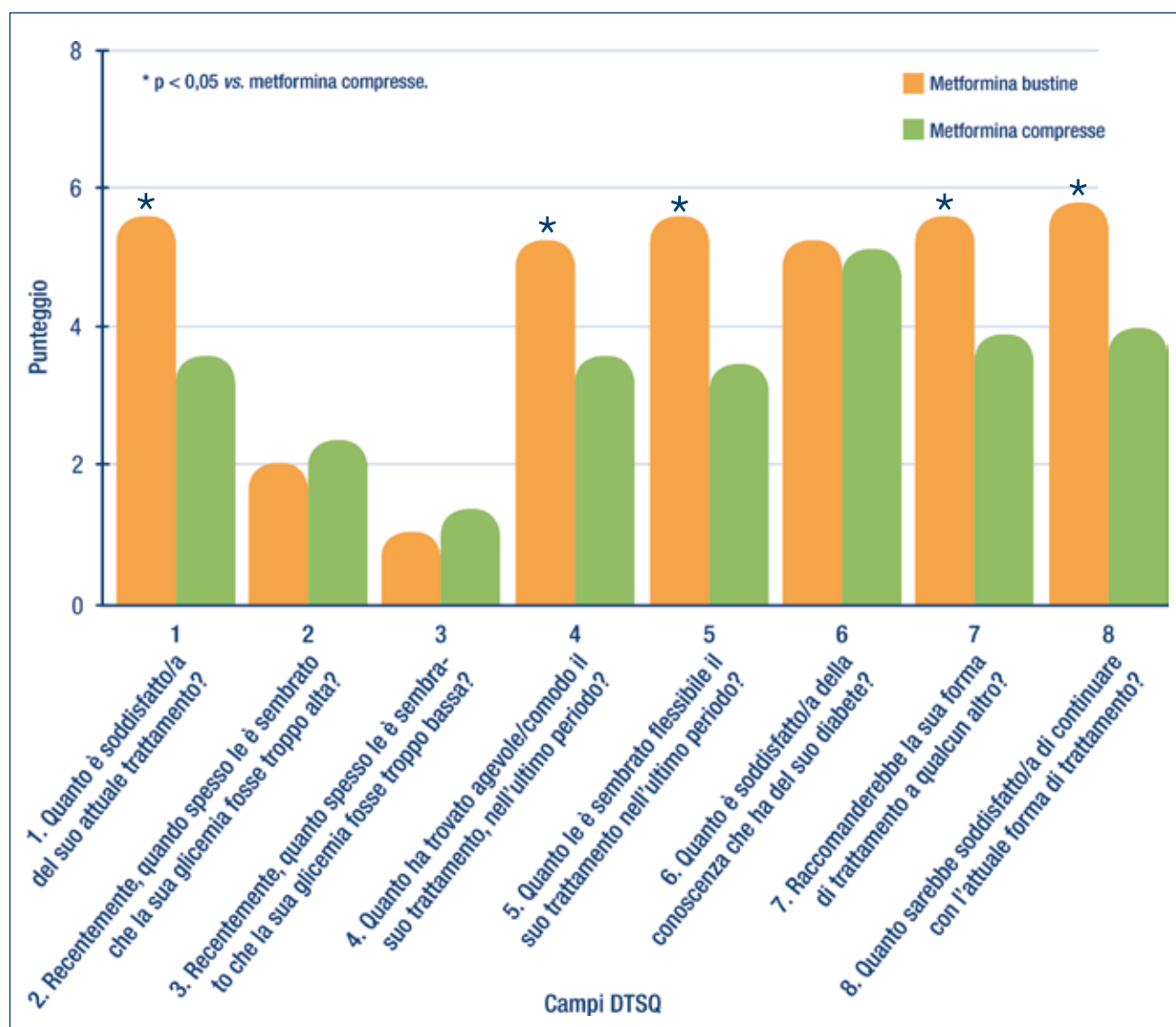
*Questionnaire* (DQOL/Mod) e il *Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaire* (DTSQ). In particolare, il DTSQ (Tab. I) ha lo scopo di valutare il grado di soddisfazione per il trattamento ipoglicemizzante in atto. Il questionario consiste di 8 campi, la somma di sei di questi (campo 1: soddisfazione per il trattamento in at-

to; campo 4: convenienza del trattamento; campo 5: flessibilità del trattamento; campo 6: comprensione del diabete; campo 7: raccomandazione del proprio trattamento ad altre persone con il diabete e campo 8: continuità del trattamento) rappresenta il grado di soddisfazione del paziente verso il proprio trattamento con un punteggio che va da 0 (molto insoddisfatto) a 36 (molto soddisfatto). Il campo 2, invece, valuta la frequenza di percezione dell'iperglicemia e il campo 3 la frequenza di percezione dell'ipoglicemia. Tutti i campi sono caratterizzati da un punteggio che va da 0 a 6. Sono stati, inoltre, valutati al basale, a 3 e a 6 mesi: i parametri antropometrici, HbA<sub>1c</sub>, glicemia a digiuno (FPG) e post-prandiale (PPG), insulinemia a digiuno (FPI), indice HOMA di insulino-resistenza (HOMA-IR).

Da una prima analisi dei dati, non abbiamo osservato differenze significative per quanto riguarda la variazione dei parametri antropometrici, mentre abbiamo osservato una riduzione statisticamente significativa del valore di HbA<sub>1c</sub>, FPG, PPG, FPI

e HOMA-IR ( $p < 0,05$  per tutti) dopo 6 mesi di assunzione di metformina in bustine rispetto a quella in compresse (Tab. I, Fig. 2). Per quanto riguarda i questionari somministrati ai pazienti, non ci sono state differenze nel punteggio dell'SF-36 Health Survey e del DQOL/Mod tra i due trattamenti. Tuttavia, c'è stato un maggior grado di soddisfazione verso la metformina in bustine secondo il DTSQ; in particolare c'è stato un maggiore punteggio nei campi 1, 4, 5, 7, 8 con metformina bustine rispetto alla metformina in compresse (Fig. 3). Non si sono osservate differenze per quanto riguarda i campi riguardanti la percezione dell'ipo- e dell'iperglicemia.

I dati preliminari di questo studio, quindi, sembrano suggerire che la formulazione in bustine abbia un migliore effetto di quella in compresse sugli indici di compenso glicemico e di insulino-resistenza. Nonostante il disegno dello studio non consenta di quantificare il grado di aderenza del paziente al trattamento con compresse, il miglioramento del compenso glicemico suggerisce



**Figura 3.** Punteggio al DTSQ nei due gruppi di trattamento.

una migliore aderenza al trattamento in bustine, probabilmente secondario alla migliore accettazione del trattamento da parte del paziente. Questo dato sembra essere confermato dal migliore punteggio al DTSQ dopo l'assunzione della formulazione in bustine rispetto a quella in compresse, che evidenzia un migliore grado di soddisfazione del paziente verso il trattamento a base di metformina.

Questi dati non devono stupire, infatti, come abbiamo detto precedentemente, uno dei fattori che influenzano il compenso glicemico è l'aderenza del paziente alla terapia. Quest'ultima, a sua volta, è legata alla complessità del trattamento, al numero totale di compresse giornaliere, alla dimensione delle compresse, alla difficoltà di deglutizione, agli effetti collaterali, al costo della terapia.

La formulazione di metformina polvere in bustine consente di risolvere molti di questi problemi, in quanto semplifica la complessità del trattamento:

- riduce il numero totale di compresse giornaliere;
- sciogliendo la metformina polvere nel bicchiere, possono essere tranquillamente assunte le altre pillole, che eventualmente il paziente prende.

Inoltre, con la formulazione in polvere, si risolve il problema delle dimensioni delle pillole e la conseguente difficoltà alla deglutizione.

Per quanto detto, quindi, la formulazione di metformina in polvere sembrerebbe essere più appropriata per il trattamento dei pazienti con diabete mellito di tipo 2 e aumentare il grado di soddisfazione del paziente verso il proprio trattamento antidiabetico.

## Bibliografia

<sup>1</sup> Associazione Medici Diabetologi (AMD)-Società Italiana di Diabetologia (SID). *Standard italiani per la cura del diabete mellito 2009-2010*.

- <sup>2</sup> Cicero AF, Tartagni E, Ertek S. *Metformin and its clinical use: new insights for an old drug in clinical practice*. Arch Med Sci 2012;8:907-17.
- <sup>3</sup> Derosa G, Maffioli P. *Effects of thiazolidinediones and sulfonylureas in patients with diabetes*. Diabetes Technol Ther 2010;12:491-501.
- <sup>4</sup> Derosa G, Tinelli C, Maffioli P. *Effects of pioglitazone and rosiglitazone combined with metformin on body weight in people with diabetes*. Diabetes Obes Metab 2009;11:1091-99.
- <sup>5</sup> Derosa G, Maffioli P. *Thiazolidinediones plus metformin association on body weight in patients with type 2 diabetes*. Diabetes Res Clin Pract 2011;91:265-70.
- <sup>6</sup> Derosa G, Maffioli P. *Patient considerations and clinical utility of a fixed dose combination of saxagliptin/metformin in the treatment of type 2 diabetes*. Diabetes Metab Syndr Obes 2011;4:263-71.
- <sup>7</sup> Derosa G, Maffioli P. *Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors: 3 years of experience*. Diabetes Technol Ther 2012;14:350-64.
- <sup>8</sup> Derosa G, Maffioli P. *GLP-1 agonists exenatide and liraglutide: a review about their safety and efficacy*. Curr Clin Pharmacol 2012;7:214-28.
- <sup>9</sup> Melikian C, White TJ, Vanderplas A, et al. *Adherence to oral antidiabetic therapy in a managed care organization: a comparison of monotherapy, combination therapy, and fixed-dose combination therapy*. Clin Ther 2002;24:460-7.
- <sup>10</sup> Paes AH, Bakker A, Soe-Agnie CJ. *Impact of dosage frequency on patient compliance*. Diabetes Care 1997;20:1512-7.
- <sup>11</sup> Lau DT, Nau DP. *Oral antihyperglycemic medication nonadherence and subsequent hospitalization among individuals with type 2 diabetes*. Diabetes Care 2004;27:2149-53.
- <sup>12</sup> Garattini L, Chiaffarino F, Cornago D, et al.; Study Group RECORD - Rilevazione Economica del COsti e Risorse del Diabete. *Direct medical costs unequivocally related to diabetes in Italian specialized centers*. Eur J Health Econ 2004;5:15-21.
- <sup>13</sup> Lucioni C, Garancini MP, Massi-Benedetti M, et al.; CODE-2 Italian Advisory Board. *The costs of type 2 diabetes mellitus in Italy: a CODE-2 sub-study*. Treat Endocrinol 2003;2:121-33.
- <sup>14</sup> Pagano E, Bo S, Petrinco M, et al. *Factors affecting hospitalization costs in type 2 diabetic patients*. J Diabetes Complications 2009;23:1-6.



## Risposte ai precedenti questionari vol. 13, n. 3, 2013

### Il Piano Nazionale Diabete: istruzioni per l'uso in Medicina Generale • P. Pisanti

1. **In che data, l'Assemblea Generale delle Nazioni Unite ha approvato sul diabete una risoluzione nella quale, tra l'altro, si incoraggiano gli Stati Membri a impegnarsi in politiche nazionali volte alla prevenzione, il trattamento e la cura del diabete?**

- a. **20 dicembre 2006**
- b. 20 gennaio 2003
- c. 15 ottobre 2001
- d. 13 dicembre 2005

2) **Qual è la legge di riferimento italiana per la tutela della persona con il diabete?**

- a. Legge 23 dicembre 1978 n. 833
- b. **Legge 16 marzo 1987 n. 115**
- c. Legge 23 dicembre 1993 n. 548
- d. Piano Sanitario 1987-89

3) **Come è stato recepito il Piano Nazionale per il diabete?**

- e. **Accordo Stato Regioni**
- f. Accordo di programma
- g. Progetto obiettivo
- h. Accordo decentrato

4) **Quando è stato recepito il Piano Nazionale sulla malattia diabetica?**

- a. 6 gennaio 2013
- b. 5 febbraio 2012
- c. 2 marzo 2012
- d. **6 dicembre 2012**

5) **Il progetto IGEA (Integrazione, Gestione E Assistenza per la malattia diabetica), trova nel sue origini e il suo collegamento:**

- e. **nel Piano Nazionale di Prevenzione approvato in Conferenza Stato-Regioni il 23 marzo 2005**
- f. nell'Accordo di programma del 2013
- g. nell'Accordo Stato Regioni del 2010
- h. nel progetto obiettivo nazionale

6) **Qual è la filosofia trasversale dell'intero Piano?**

- a. la centralità dell'operatore
- b. la centralità del sistema
- c. la centralità del Governo
- d. **la centralità della persona con diabete**

### Giovani medici di medicina generale sfidano la cronicità: l'ambulatorio governance • F. Caselani, A. Magni

1. **Secondo la Clinical Governance come deve essere la pratica clinica?**

- a. efficiente
- b. efficace
- c. **tutte le precedenti**
- d. nessuna delle precedenti

2. **Quale tra questi è un indicatore di esito?**

- e. **valore di HbA<sub>1c</sub> < 7%**
- f. misurazione della PA nell'ultimo anno
- g. registrazione del colesterolo-LDL
- h. a + c

3. **Cos'è l'ambulatorio governance?**

- a. un progetto che propone una nuova gestione del malato cronico complesso
- b. un progetto integrato nel percorso di self audit del MMG
- c. **a + b**
- d. un ambulatorio dedicato ai pazienti ipertesi

4. **Quali risultati sono stati ottenuti con l'Ambulatorio Governance?**

- a. peggioramento degli indicatori di processo
- b. peggioramento degli indicatori di esito intermedio
- c. **miglioramento degli indicatori di processo e di esito intermedio**
- d. miglioramento dei soli indicatori di processo

### Il diabete e il piede ... o il piede diabetico nell'assistenza primaria • S.E. Giustini, F. Paolacci

1. **Una delle seguenti affermazioni non è corretta. Quale?**

- a. il 15% dei pazienti diabetici è a rischio di sviluppare ulcere torpide ai piedi
- b. la prevalenza di ulcere nella popolazione diabetica varia dal 4 al 10%
- c. **le amputazioni sono 2 volte più frequenti nei pazienti diabetici in rapporto alla popolazione non diabetica**
- d. l'85% delle amputazioni delle estremità inferiori associate al diabete sono precedute da ulcere dei piedi
- e. approssimativamente il 40-60% di tutte le amputazioni non traumatiche degli arti inferiori sono eseguite su pazienti diabetici

2. **È dimostrato da molti studi clinici che il tasso di amputazioni può essere abbattuto del 50% se si applicano le seguenti regole: ispezione regolare del piede e valutazione dell'idoneità della calzatura in soggetti ad alto rischio durante la visita periodica; educazione del paziente all'autocura del piede; identificazione dei soggetti a rischio (diagnosi precoce di vasculopatia periferica e neuropatia); trattamento aggressivo della patologia non ulcerativa. Tale enunciato è corretto:**

- a. **si**
- b. no

3. **Una delle seguenti affermazioni non è corretta. Quale?**

- a. il più importante fattore di rischio per lo sviluppo di ulcere è la presenza di neuropatia sensitivo-motoria periferica, la cui prevalenza nella popolazione diabetica è in genere elevata, ma variabile dal 30 al 70% a seconda la tipologia dei pazienti studiati e i criteri diagnostici utilizzati
- b. **la vasculopatia periferica (definita come indice di Winsor alterato < 0,8-0,9), presente nel 50% dei diabetici, è responsabile del 10% delle ulcere diabetiche**
- c. quattro ulcere su cinque nei soggetti diabetici sono determinate da traumi esterni (vale a dire l'80-90% delle lesioni), in pratica da calzature inadeguate o che calzano male

4. **I fattori di rischio per lo sviluppo di ulcere sono:**

- a. **segni di neuropatia e/o vasculopatia**
- b. **alterazione dei normali rapporti ossei a livello del piede, condizionanti modifiche dell'appoggio plantare**
- c. **malformazioni del piede**
- d. **pregressa storia di lesione (ulcerazioni/amputazioni)**
- e. **disturbi del visus severi**
- f. **appartenenza a classi socio-economiche disagiate**