



Accedi al
contributo
video



Caso clinico

Premessa

La terapia iniziale nel diabete mellito tipo 2 (DMT2) è generalmente, quando tollerata, la metformina. Il processo decisionale terapeutico però si complica quando la metformina da sola non è più sufficiente e bisogna decidere il secondo farmaco. Recentemente l'Associazione Medici Diabetologi (AMD) e la Società Italiana di Medicina Generale (SIMG) hanno sviluppato un algoritmo terapeutico che dovrebbe aiutare tale scelta. La novità del documento consiste nell'attribuire all'automonitoraggio glicemico il valore di strumento-guida per la scelta terapeutica da effettuare. I pazienti sono infatti "fenotipizzati" in base alla tipologia e alla prevalenza delle varie glicemie quotidiane (a digiuno, pre- e post-prandiali), utilizzate come elemento determinante nell'indirizzare l'opzione di intervento più appropriato.

In questo caso clinico ci occuperemo della gestione del signor Giuseppe, nato nel 1960, insegnante di scuola elementare, sposato e padre di due figli di 18 e 22 anni. La madre, deceduta per infarto miocardico acuto a 72 anni, era affetta da DMT2 e ipertensione arteriosa, mentre il padre (78 anni, vivente) è iperteso e dislipidemico.

All'anamnesi patologica remota si evidenziano solo i comuni esantemi dell'infanzia e un'ipertensione arteriosa nota da cinque anni, in terapia con ACE-inibitore, in buon controllo. *Anamnesi fisiologica:* ha svolto attività fisica amatoriale, giocava a calcio nella squadra

del paese fino all'età di 29 anni e attualmente va in bicicletta almeno tre volte la settimana per circa 1 ora.

Anamnesi patologica prossima: si presenta nel vostro ambulatorio perché accusa frequenti cistiti, ha molta sete, urina tanto e beve molte bibite gassate per sedare la sete (anche di notte). È dimagrito di circa 4 kg negli ultimi 2 mesi.

Nel vostro ambulatorio:

- E.O.: ndr;
- pressione arteriosa: 135/85 mmHg;
- altezza: 178 cm;
- peso: 83 kg;
- BMI: 26,2.

Considerata la storia di Giuseppe viene posto il sospetto diagnostico di diabete mellito e viene quindi invitato a effettuare gli esami ematochimici che permettono al curante di porre diagnosi di DMT2.

Dopo pochi giorni effettua esami ematochimici:

- glicemia a digiuno: 235;
- glicosuria: +++;
- chetonuria: assente.

Posta diagnosi di diabete si pone il problema di quale terapia instaurare.

Secondo le linee guida, l'approccio più corretto è quello che prevede un periodo di gestione solo con un intervento sullo stile di vita.

Giuseppe dopo 3 mesi di sola terapia dietetica esegue gli esami di controllo e purtroppo

po viene evidenziato che nonostante i suoi sforzi è dimagrito di 2 kg e l'emoglobina glicata (HbA_{1c}) non è ancora a target.

Dopo 3 mesi di sola terapia dietetica ripete gli esami ematochimici:

- HbA_{1c}: 7,7%;
- glicemia: 158 mg/dl;
- peso: 81 kg.

Siamo nuovamente di fronte a una scelta, dobbiamo decidere come curare Giuseppe. Anche in questo caso la scelta terapeutica è semplice, infatti tutte le linee guida sono concordi nell'individuare nella metformina il farmaco di prima scelta.

La metformina è il farmaco di prima scelta per l'efficacia sul compenso glicemico, per la buona tollerabilità, per l'assenza di ipoglicemie, per i bassi costi, per gli effetti su altri fattori di rischio e per la probabile efficacia su eventi e mortalità cardiovascolare.

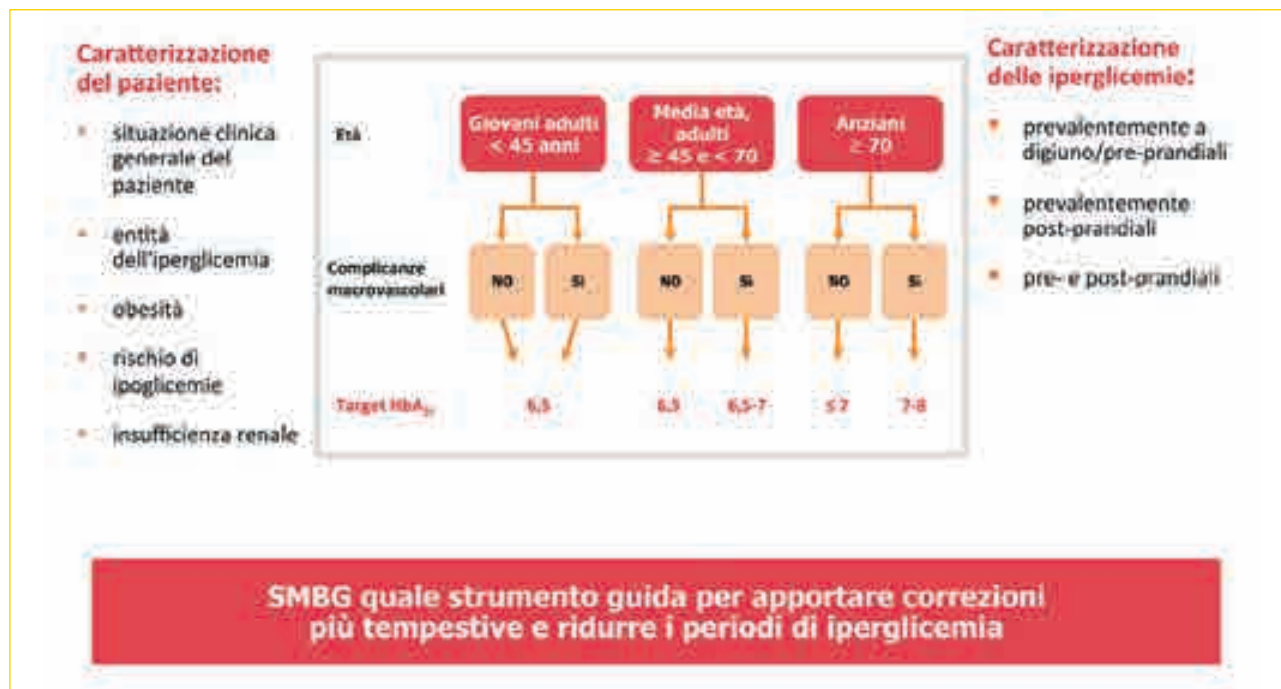
Per circa 2 anni Giuseppe si mantiene su buoni valori di HbA_{1c} oscillanti tra il 6,2% e il 7,1%, quando viene riscontrata una HbA_{1c} di 7,7%, peso 85 kg, BMI 26,82.

Commento

Con la metformina Giuseppe resta in buon compenso per circa 2 anni, poi la situazione peggiora, ha recuperato i chili persi e l'HbA_{1c} non è più a target. Ogni anno circa il 5-10% dei pazienti in monoterapia con metformina va incontro a *secondary failure*, che costringe ad aggiungere un 2° farmaco.

FIGURA 1.

Algoritmo terapeutico dell'AMD (da Ceriello et al., 2011).



A questo punto la scelta terapeutica, che prevede l'aggiunta di un secondo farmaco, è più complessa.

Lo strumento che a oggi ci può facilmente guidare nella scelta del farmaco più appropriato è certamente l'algoritmo terapeutico AMD-SIMG (Fig. 1) che, partendo dalla caratterizzazione del paziente e dal target metabolico più idoneo, ci guida alla scelta del farmaco utilizzando come strumento

guida l'automonitoraggio. Oltre all'emoglobina glicata, per la valutazione del compenso glicemico e della necessità di apportare modificazioni allo schema terapeutico in atto, i pazienti sono "fenotipizzati" in base alla tipologia e alla prevalenza delle varie glicemie quotidiane, utilizzando i livelli di glicemia a digiuno/pre-prandiale e quelli 2 ore dopo i pasti principali, sulla base delle valutazioni effettuate mediante automonitoraggio.

Vengono fissati come target:

- 70-130 mg/dl per la glicemia a digiuno/pre-prandiale;
 - < 160 mg/dl per quella post-prandiale.
- Sulla base delle analisi delle misurazioni effettuate con l'autocontrollo, vengono identificate le seguenti condizioni:
- iperglicemia prevalentemente a digiuno/pre-prandiale: quando vi sia una proporzione di valori di iperglicemia > 60%

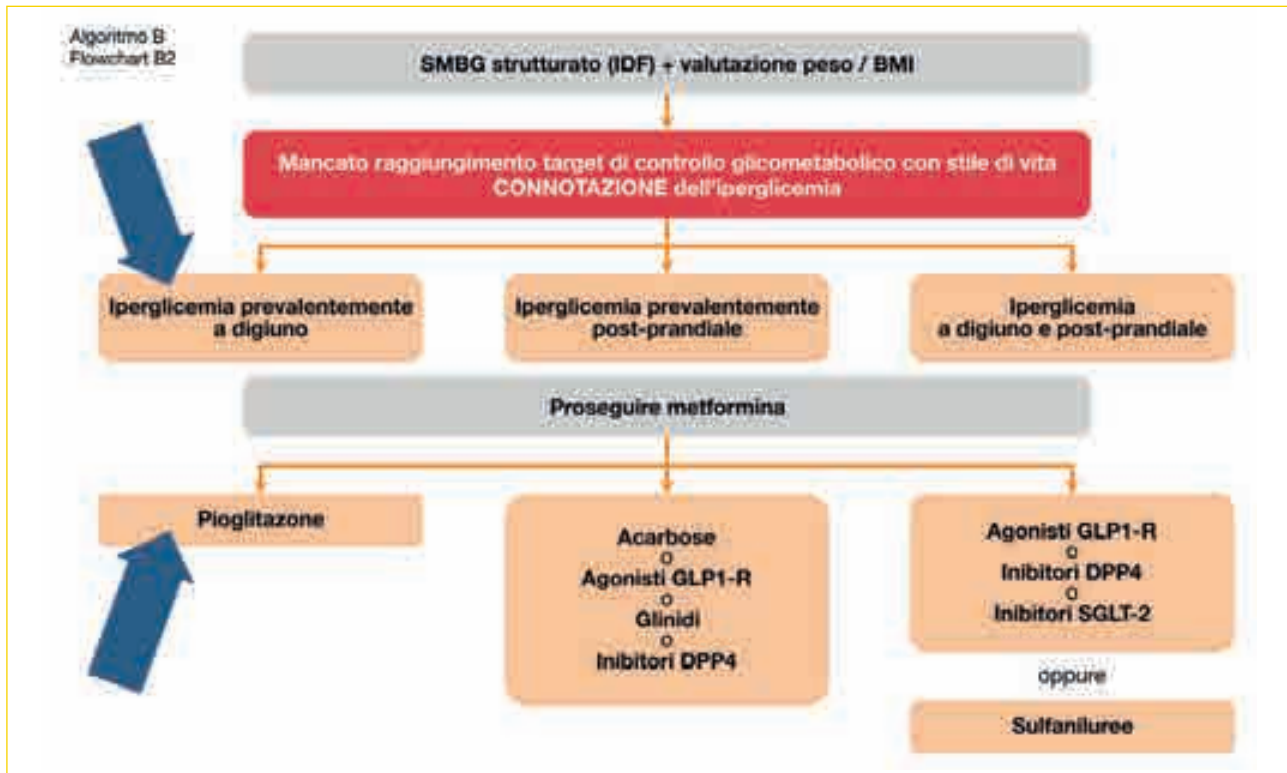
TABELLA 1.

Diario dell'autocontrollo.

	A digiuno	2 ore dopo colazione	Prima di pranzo	2 ore dopo pranzo	Metà pomeriggio	Prima di cena	2 ore dopo cena	Prima di andare a letto	Durante la notte
Lunedì	125								
Martedì		188							
Mercoledì			126						
Giovedì				228					
Venerdì					149	136			
Sabato							213		
Domenica								188	

FIGURA 2.

Paziente con DMT2, normopeso o sovrappeso ($BMI < 30 \text{ kg/m}^2$), iperglicemia lieve/moderata (HbA_{1c} 48-75 mmol/mol [tra 6,5 e 9]). Secondo gradino terapeutico.



del totale delle misurazioni effettuate a digiuno o prima del pasto (ad esempio, 3 valori su 5 $> 130 \text{ mg/dl}$);

- iperglicemia prevalentemente post-prandiale: quando vi sia una proporzione di valori di iperglicemia $> 60\%$ del totale delle misurazioni effettuate dopo 2 ore dai pasti (ad esempio, 3 valori su 5 $> 160 \text{ mg/dl}$);
- iperglicemia pre- e post-prandiale.

Tornando a Giuseppe, alla luce dell'algoritmo terapeutico AMD-SIMG, sapendo che l'automonitoraggio ci ha mostrato iperglicemie costanti a tutti i controlli, ma con escursione post-prandiale elevata (Tab. I), possiamo certamente indirizzare la nostra scelta su un farmaco che ci faccia abbassare la glicemia soprattutto postprandiale.

Una scelta appropriata potrebbe essere quella di associare acarbose (Fig. 2), da iniziare con 50 mg al giorno a cena per la prima settimana, da portare a 50 mg due volte al giorno, a pranzo e cena nella seconda settimana, e a 50 mg tre volte al giorno, a colazione, pranzo e cena nella terza settimana. Dalla quarta settimana in poi la posologia sarà di 100 mg tre volte al giorno. Questo schema permette di limitare al massimo gli effetti collaterali intestinali tipici del farmaco.

Dopo tre mesi si ottiene un buon controllo glicemico sia pre- sia post-prandiale, con $HbA_{1c} < 7$.

Bibliografia di riferimento

Ceriello A, Gallo M, Armentano V, et al. Associazione Medici Diabetologi. *Personalizing treatment in type 2 diabetes: a self-monitoring*

of blood glucose inclusive innovative approach. Diabetes Technol Ther 2012;14:373-8.

Ceriello A, Armentano V, De Micheli A, et al. *La personalizzazione della terapia: innovazione nella gestione del paziente con diabete di tipo 2.* Il Giornale di AMD 2011;14:35-45

Gallo M, Candido R, De Micheli A, et al. *Acarbose vs metformin for new-onset type 2 diabetes.* Lancet Diabetes Endocrinol 2014;2:104.

Gallo M, Candido R, De Micheli A, et al., on behalf of Associazione Medici Diabetologi (AMD). *Personalizing initial therapy in newly diagnosed type 2 diabetes: a step forward?* Lancet Diabetes Endocrinol (in press).

Italian Association of Medical Diabetologists AMD. *Personalisation of therapy in type 2 diabetes.* Available from http://www.aemmedi.it/algorithmi_en_2013/ (accessed November 2013).

Yang W, Liu J, Shan Z, et al. *Acarbose compared with metformin as initial therapy in patients with newly diagnosed type 2 diabetes: an open-label, non-inferiority randomised trial.* Lancet Diabetes Endocrinol 2014;2:46-55.

Commento

Il caso clinico presentato dal prof. A. Ceriello, semplice ma non banale, pone l'accento su due "fallimenti" terapeutici, molto frequenti nella pratica clinica dei medici di famiglia e che essi devono spesso gestire in prima persona: quello del trattamento del diabete mellito tipo 2 (DMT2) all'esordio con il solo stile di vita e quello "secondario" della metformina, prima obbligatoria scelta terapeutica dopo lo stile di vita.

Il primo problema (stile di vita) è oggetto di molte discussioni scientifiche e di comportamenti sanitari assai contraddittori. Esistono, infatti, evidenze molto solide circa gli effetti positivi dello stile di vita sia nella prevenzione primaria del DMT2, sia sul controllo metabolico e il rischio cardiovascolare (Livello della prova I, Forza della raccomandazione A). Il *Finnish Diabetes Prevention Study* e il *Diabetes Prevention Program* in USA hanno dimostrato, infatti, che lo stile di vita sano riduce in modo significativo il rischio di sviluppare il DMT2 nei soggetti con IGT (*impaired glucose tolerance*). È poi ben documentato che la terapia nutrizionale può migliorare il controllo glicemico e, se utilizzata con altri componenti della cura del diabete, è in grado di migliorare ulteriormente i risultati clinici e metabolici con conseguente riduzione dei tassi di ospedalizzazione. Inoltre, le riduzioni dell'HbA_{1c} segnalate sono simili o maggiori di quelle ottenute con gli attuali trattamenti farmacologici per il diabete. Nonostante tutto, l'esperienza dimostra che, come nel caso esposto dal prof. Ceriello, raramente il paziente riesce a modificare adeguatamente il proprio stile di vita al punto da ritardare per un lungo periodo l'inizio della terapia farmacologica con metformina.

Ciò è dovuto a vari motivi. Innanzitutto il "cambiamento" dovrebbe essere proposto e attuato già prima dell'esordio della malattia (dati gli effetti di riduzione sul rischio di DMT2), poiché è obiettivamente difficile pretendere che un soggetto con errate e inveterate abitudini di vita possa in breve tempo (3-6 mesi) convincersi a modificarle, mettere in atto i cambiamenti e mantenerli nel tempo. Tre\sei mesi, infatti, è il limite di tempo proposto da tutte le linee guida per verificare se lo stile di vita sia stato sufficiente a raggiungere e mantenere un controllo metabolico sufficiente. Non è escluso poi che i medici stessi, per quanto convinti della bontà e dell'efficacia del trattamento non farmacologico, consci delle difficoltà e delle delusioni che lo accompagnano, non motivino adeguatamente il paziente, che a sua volta lo percepisce. La sollecitazione per i medici di medici generale, a tal proposito è, dopo aver provveduto alla necessaria informazione e motivazione del paziente e se l'organizzazione dello studio non consente di seguirlo nel percorso di modifica positiva dello stile alimentare, di inviarlo a un servizio del SSN (nutrizionale, diabetologico) per tutti gli interventi del caso.

Per quanto riguarda invece il problema della seconda scelta terapeutica dopo il fallimento secondario della metformina, bisogna ricordare che quest'ultimo è un fenomeno del tutto "fisiologico" nella storia naturale della malattia. Un'analisi dei dati dello studio UKPDS (*United Kingdom Prospective Diabetes Study*) mostra, per esempio, che circa il 50% dei pazienti inizialmente controllati con un singolo farmaco, dopo 3 anni necessita di un secondo farmaco e che dopo 9 anni il 75% dei pazienti necessita di una terapia multipla. I predittori clinici del fallimento secondario sono: il BMI o indice di massa corporea (dopo 2 anni di terapia i pazienti obesi mostrano un maggiore rischio di fallimento secondario rispetto ai pazienti normali o in sovrappeso); i valori più elevati dell'HbA_{1c} e della glicemia a digiuno e la positività per immunità anticorpale anti beta-cellula. Se, però, alcuni anni fa la scelta del 2° farmaco era quasi casuale ed empirica, oggi grazie agli algoritmi terapeutici AMD e alla fenotipizzazione dei pazienti, la scelta è semplice, rapida, logica e quasi automatica. Con la possibilità aggiuntiva di intervenire positivamente sui meccanismi fisiopatologici responsabili dell'iperglicemia a digiuno e/o postprandiale. Nel caso esposto, per esempio, i valori della glicemia prevalentemente postprandiale orientavano il terapeuta verso 4 tipi di molecole (acarbose, glinidi, agonisti GLP-1 [*glucagon-like peptide-1*], inibitori DDP-4 [*dipeptidyl-peptidase-4*]). A questo punto il curante in base a criteri di appropriatezza (patologie associate e relative controindicazioni, funzionalità renale, rischio di ipoglicemia, età, costi) poteva "facilmente" scegliere il 2° farmaco, che nel caso esposto è stato l'acarbose, un farmaco che pur non essendo tra gli ipoglicemizzanti più potenti, è efficace, sicuro e, se opportunamente "titolato", anche ben tollerato.

Bibliografia

Evert AB, Boucher JL, Cypress M, et al.; American Diabetes Association. *Nutrition therapy recommendations for the management of adults with diabetes*. *Diabetes Care* 2013;36:3821-42.

Franz MJ, Monk a; Barry B, et al. *Effectiveness of medical nutrition therapy provided by dietitians in the management of non-insulin-dependent diabetes mellitus: a randomized, controlled clinical trial*. *J Am Diet Assoc* 1995;95:1009-17.

Kulkarni K, Castle G, Gregory R, et al. *Nutrition practice guidelines for type 1 diabetes mellitus positively affect dietitian practices and patient outcomes*. *The Diabetes Care and Education dietetic Practice Group*. *J Am Diet Assoc* 1998;98:62-70.

Pastors JG, Warshaw H, Daly A, et al. *The evidence for effectiveness of medical nutrition therapy in diabetes management*. *Diabetes Care* 2002;25:608-13.

Gerardo Medea
Area Metabolica SIMG, Brescia