

**COLLANA EDITORIALE AMD
AGGIORNAMENTI 2012**

Direttore Scientifico: Carlo B. Giorda

**NOVITÀ IN TEMA DI
CHETONEMIA, CHETOACIDOSI
E AUTOCONTROLLO GLICEMICO**

**COLLANA EDITORIALE AMD
AGGIORNAMENTI 2012**

Direttore Scientifico: Carlo B. Giorda

NOVITÀ IN TEMA DI CHETONEMIA, CHETOACIDOSI E AUTOCONTROLLO GLICEMICO

Riccardo Candido, Antonio Ceriello, Carlo B. Giorda, Carla Origlia

a cura di Carlo B. Giorda



© Copyright 2012 by Pacini Editore S.p.A. – Pisa

Realizzazione editoriale e progetto grafico

Pacini Editore S.p.A.
Via A. Gherardesca 1
56121 Pisa
www.pacineditore.it
info@pacineditore.it

Fotolito e Stampa

Industrie Grafiche Pacini – Pisa

La pubblicazione è resa possibile grazie al contributo di A. Menarini Diagnostics

Omaggio per i Signori Medici

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 volume/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, e-mail segreteria@aidro.org e sito web www.aidro.org

INDICE

FISIOPATOLOGIA DELLA CHETOACIDOSI

C. Origlia, C.B. Giorda 7

CHETONEMIA. LE IMPLICAZIONI CLINICHE ED EDUCAZIONALI

R. Candido 13

CHETONEMIA. TECNICA E RUOLO DELL'AUTOMONITORAGGIO

R. Candido 19

CASO CLINICO: "UN ESAME TROPPO STRESSANTE"

R. Candido 25

CASO CLINICO: "UN ESORDIO TARDIVO"

C. Origlia 29

EVIDENZE A SUPPORTO DEL RUOLO CLINICO DELL'AUTOMONITORAGGIO DELLA GLICEMIA

A. Ceriello 31

FISIOPATOLOGIA DELLA CHETOACIDOSI

Carla Origlia, Carlo B. Giorda

Malattie Metaboliche e Diabetologia, Chieri, ASL TO5

La chetoacidosi (DKA) interessa tipicamente i diabetici tipo 1 di giovane età, spesso all'esordio della malattia diabetica, ma può interessare anche le età più avanzate e comparire occasionalmente anche in diabetici tipo 2. Da un punto di vista fisiopatologico è una condizione di squilibrio tra disponibilità di insulina ed esigenze metaboliche dell'organismo. Si viene cioè a determinare una condizione di deficit insulinico assoluto o relativo, responsabile sia dell'iperglicemia sia dello sviluppo di chetosi e quindi dell'acidosi metabolica. Più specificatamente alla base della patogenesi della DKA vi è un deficit di azione insulinica associato a un aumento degli ormoni della controregolazione (glucagone, catecolamine, cortisolo, ormone della crescita). Tale disequilibrio è responsabile di profonde alterazioni a carico del metabolismo dei carboidrati (iperglicemia, indotta da attivazione della gluconeogenesi epatica e della glicogenolisi), del metabolismo lipidico [attivazione della lipolisi, aumento dei livelli di FFA (acidi grassi liberi) e della loro ossidazione, con conseguente produzione di corpi chetonici] e del metabolismo idroelettrolitico (disidratazione e acidosi metabolica). L'iperglicemia è responsabile di glicosuria e diuresi osmotica, con conseguente perdita di acqua e di elettroliti e comparsa di disidratazione. Se quest'ultima è severa, si ha una stimolazione del sistema simpatico, reattivo al calo della volemia, con conseguenze metaboliche sfavorevoli (le cate-

colamine stimolano la produzione epatica di glucosio, la lipolisi e riducono la sensibilità insulinica a livello del muscolo scheletrico). Lo squilibrio elettrolitico è riconducibile sia alla diuresi osmotica indotta dalla glicosuria (alterato riassorbimento di NaCl e H₂O nel tubulo prossimale e nell'ansa di Henle), sia al deficit di insulina (l'insulina infatti stimola a livello del nefrone prossimale e distale il riassorbimento di NaCl e H₂O e a livello del nefrone prossimale il riassorbimento di fosfato). Inoltre i corpi chetonici formati in eccesso tendono a dissociare a pH fisiologico, inducendo la formazione di chetoanioni che vengono eliminati con le urine, imponendo un'aumentata escrezione urinaria di cariche positive (Na⁺, K⁺, NH₄⁺). L'eccesso di corpi chetonici induce anche una riduzione dei livelli degli anioni HCO₃⁻, che vengono consumati per tamponare l'eccesso di ioni H⁺.

Clinica

Spesso, alla base di una DKA vi è un fattore precipitante lo scompenso: può trattarsi di un'infezione, oppure di un'insulinizzazione inadeguata (per accidentale o volontaria mancata somministrazione di insulina, o mancato incremento della posologia insulinica durante malattie intercorrenti o durante terapia con farmaci che peggiorano il compenso glicemico, come i cortisonici). I sintomi di esordio più comuni sono poliuria, polidipsia, perdita di peso, dolore addomi-

nale spesso associato a vomito (talora, specie nei bambini, la sintomatologia può simulare quella di un addome acuto). I segni di disidratazione sono cute e mucose secche, occhi infossati, tachicardia, ipotensione, alterazione del sensorio fino al coma nei casi più gravi. I sintomi neurologici sono determinati dalle alterazioni dell'osmolarità plasmatica e dalle variazioni del pH a livello del liquor cerebro-spinale. L'acidosi, attraverso la stimolazione dei centri respiratori bulbari, può determinare il cosiddetto respiro di Kussmaul, caratterizzato da atti respiratori frequenti e profondi. L'alito del paziente è acetico (odore di frutta marcia). Nella maggior parte dei casi è presente normotermia o ipotermia, ma la presenza di ipertermia può suggerire la concomitanza di un'infezione.

Esami di laboratorio

Il laboratorio della DKA è caratterizzata da iperglicemia (glicemia > 250 mg/dl), aumento dei chetoni (nel sangue e nelle urine) e acidosi (pH arterioso < 7,3 e/o livelli di $\text{HCO}_3^- < 15 \text{ mEq/l}$). Quest'ultima determina un aumento del gap anionico (differenza tra cationi e anioni sierici > 12 mEq/l) (Tab. I), a causa della caduta dei livelli di HCO_3^- . La natriemia può essere bassa inizialmente, poiché l'iperglicemia determina un trasferimento

osmotico di acqua dal compartimento intracellulare a quello extracellulare. Per tale motivo è utile ricorrere alla formula della sodiemia corretta. Successivamente, poiché generalmente la perdita di acqua è superiore a quella di sodio, può comparire un'ipernatriemia. Pur essendoci una deplezione potassica a volte anche marcata, la kaliemia può essere normale, lievemente diminuita, e a volte anche superiore ai 5 mEq/l, poiché l'acidosi determina uno spostamento degli ioni K^+ dal compartimento intracellulare a quello extracellulare. Anche per il K si può ricorrere al calcolo della kaliemia corretta (Tab. I). Per quanto riguarda infine i livelli di fosfato, possono essere elevati, nonostante la deplezione totale di fosfato. Frequenti sono il rialzo dei livelli di creatinina (per disidratazione), di ematocrito (per emocostrazione) e la presenza di una leucocitosi neutrofila (in caso di infezione i livelli dei globuli bianchi superano i 25.000/mm³). Possibile è l'aumento di amilasi e lipasi.

Alla luce della biochimica della DKA, gli esami da richiedere subito nel sospetto clinico di questa emergenza sono: glicemia, Na, K, Cl, P, Mg, chetonemia, chetonuria, emogasanalisi, emocromo + F, creatinina, azotemia, PT, PTT, enzimi epatici, enzimi cardiaci (nel sospetto di un concomitante IMA), amilasi, lipasi, PCR, osmolarità pla-

TABELLA I. FORMULE UTILI PER UNA CORRETTA DIAGNOSI

Gap anionico = $[\text{Na}^+ - (\text{Cl}^- + \text{HCO}_3^-)]$ (v.n.: 10-12 mEq/l)

Sodiemia corretta = $[(\text{glicemia} - 100/100) \times 1,6] + \text{Na}^+$ misurato (v.n.: 135-145 mEq/l)

Kaliemia corretta = $[\text{K}^+ \text{ misurato}] - [(7,4 - \text{ph}) \times 6]$ (v.n.: 3,5-4,5 mEq/l)

Osmolarità plasmatica tot = $2 [\text{Na}^+ \text{ misurato (mEq/l)}] + (\text{glicemia (mg/dl)}/18) + (\text{azotemia (mg/dl)}/2,8)$ (v.n.: 285±5 Mosm/kg)

Tonicità plasmatica = $2 \times \text{Na}^+ (\text{mEq/l}) + (\text{glicemia (mg/dl)}/18)$ (v.n.: 285±5 Mosm/kgH₂O)

Deficit di acqua in litri (DIT) = peso (kg) x 0,6 x $[(\text{Na}^+/140) - 1]$

smatica, calcolo del gap anionico, del Na e del K corretto, esame urine, ECG, Rx torace, e infine uro ed emocultura nel sospetto di un processo infettivo.

In ultimo è doverosa una precisazione relativa alla valutazione della chetonuria e della chetonemia.

La chetonuria non esprime esattamente il livello della chetonemia in tempo reale, ma di essa fornisce un'informazione indiretta, con un ritardo proporzionato alla lunghezza dell'intervallo esistente tra uno svuotamento della vescica e l'altro. Inoltre non rileva la presenza di tutti e tre i corpi chetonici, ma solo dell'acetoacetato, poiché il betaidrossibutirrato non è rilevabile con i comuni stick e l'acetone viene eliminato con l'alito.

In condizioni di normale ritmo alimentare il valore di norma è l'assenza di chetonuria. L'alternativa più precisa è il dosaggio nel sangue dell'acido betaidrossibutirrico (che è anche il chetone predominante e quello di più precoce comparsa nella chetoacidosi diabetica).

Terapia

La terapia della DKA deve essere mirata a correggere i principali squilibri metabolici ed elettrolitici. La reintegrazione dei fluidi e degli elettroliti è importante quanto, se non di più, della somministrazione di insulina: consente

l'eliminazione urinaria di glucosio e chetoni, ripristina il tono pressorio e riduce lo stimolo adrenergico, metabolicamente svantaggioso. Il primo obiettivo è dunque quello di riespandere il volume circolante e ripristinare la perfusione tessutale. L'idratazione deve essere energica, ma deve avvenire in sicurezza. Il paziente viene monitorato con il controllo della pressione arteriosa, del turgore giugulare, del volume urinario e dell'eventuale comparsa di rantoli basali polmonari. Le possibili complicanze infatti di un'idratazione troppo accelerata possono essere l'edema cerebrale (soprattutto nell'infanzia), l'edema polmonare, in caso di insufficienza cardiaca, o la sindrome da distress respiratorio. La quantità di fluidi da infondere dipende dall'entità e dalla durata dell'iperglicemia, dalla stima del deficit di acqua (DIT) (Tab. I) e dalla funzione renale e cardiaca del paziente. Generalmente in un paziente con buona funzionalità renale e cardiaca si utilizza una soluzione salina isotonica (NaCl 0,9%): nella pratica clinica si infonde 1 l nella prima ora. In pazienti anziani o con insufficienza cardiaca si infonde più prudenzialmente una quantità di 500 cc nella prima ora. Successivamente la scelta della soluzione da infondere dipende dal calcolo del Na corretto del paziente. In caso di Na corretto alto (> 155 mEq/l) si può usare una soluzione ipotonica (NaCl 0,45%), mentre per valori di Na corretto < 155 mEq/l si

TABELLA II. VELOCITÀ DI INFUSIONE NELLA DKA (FINO A GLICEMIE > 250 MG/DL)

Deficit totale di liquidi (ml)	Infusione 1 ^a ora Velocità (ml/h)	Infusione 2 ^a -8 ^a ora		Volume totale infuso (ml)
		Velocità (ml/h)	Volume infuso	
2500	1000*	200	1400	2400
3000	1000*	300	2100	3100
3500	1000*	350	2450	3450
4000	1000*	400	2800	3800
4500	1000*	500	3500	4500
5000	1000*	550	3850	4850

* In caso di pazienti anziani o cardiopatici è preferibile dimezzare la dose a 500 ml/h.

TABELLA III. VELOCITÀ DI INFUSIONE DEL K, GUIDATA DAL VALORE DELLA POTASSIEMIA

Potassiemia (mEq/l)	Velocità inf. (mEq/h)
< 3	40
3-4	30
4-5	20
5-5,5	10
> 5,5	Non infondere K Controllare K ogni 2 ore

può proseguire con soluzione isotonica (NaCl 0,9%). La differenza tra le due soluzioni risiede nel fatto che l'isotonica consente una più graduale riduzione dell'osmolarità plasmatica, ma è potenzialmente più pericolosa nel peggiorare l'ipernatriemia. L'ipotonica previene l'ipernatriemia, ma potrebbe determinare una troppo veloce riduzione dell'osmolarità plasmatica. Indipendentemente dalla soluzione infusionale utilizzata, l'osmolarità plasmatica non deve scendere oltre i 3 mosm/kg H₂O/h, al fine di evitare che una discesa troppo rapida possa determinare la comparsa di un edema cerebrale. La velocità di infusione viene stabilita da opportuni protocolli, definiti in base al DIT del paziente, ma come regola generale dalla 2^a ora si imposta una velocità di 250-500 cc/h, fino a un massimo di 5 l di infusione nelle prime 8 ore (2,5 l negli anziani e nei cardiopatici) (Tab. II).

L'apporto dei fluidi va gradualmente ridotto con il passare delle ore, ma deve essere continuato finché l'acidosi sia risolta. Generalmente occorrono non meno di 12 ore per una completa risoluzione di un'acidosi.

Prima di iniziare l'infusione di insulina è bene escludere un'ipokaliemia, che potrebbe essere aggravata dalla correzione dell'acidosi e dell'iperglicemia, con possibile sviluppo di aritmie pericolose. Il K va valutato ogni ora nelle prime 4 ore e successivamente ogni 2-4 ore. È bene anche monitorare l'ECG per evidenziare precocemente alterazioni elettrocardiografiche indotte da ipopotassiemia (onda T appiattita e comparsa dell'onda U) o iperpotassiemia (onda T alta e appuntita a tenda). La supplementazione di potassio va dunque iniziata appena le concentrazioni di K scendono al di sotto di 5,5 mEq/l e la velocità di infusione va modulata a seconda dei valori di potassiemia (Tab. III).

Il protocollo insulinico infusionale più utilizzato consiste in un bolo di insulina regolare ev alla dose di 0,1-0,15 U/kg, seguito da un'infusione continua alla dose di 0,1 U/kg/h (Tab. IV). L'obiettivo è quello di determinare un calo della glicemia di circa 50-70 mg/dl all'ora. Se in 2-4 ore la caduta glicemica è < 10% del valore di base, occorre raddoppiare la velocità di infusione. Se invece la riduzione glicemica è > 10%, occorre ridurre consensualmente la velocità di infusione. Generalmente sono sufficienti 4-6 ore di in-

TABELLA IV. TABELLA CALCOLO INFUSIONE INSULINICA

Peso corporeo	Dosaggio insulinico (0,1 U/kg/h)	Terapia endovenosa
50 kg	5 U/h	25 U insulina in 500 cc soluzione fisiologica @ 100 ml/h
60 kg	6 U/h	30 U insulina in 500 cc soluzione fisiologica @ 100 ml/h
70 kg	7 U/h	35 U insulina in 500 cc soluzione fisiologica @ 100 ml/h
80 kg	8 U/h	40 U insulina in 500 cc soluzione fisiologica @ 100 ml/h
90 kg	9 U/h	45 U insulina in 500 cc soluzione fisiologica @ 100 ml/h

TABELLA V. VELOCITÀ DI INFUSIONE DI GLUCOSATA 5% E INSULINA NELLA DKA IN BASE ALLA GLICEMIA

Glicemia mg/dl	Glucosata 5% ml/h	Fisiologica 500 ml + insulina 50 U	
		ml/h	U di insulina/h
< 200	100	30	3
200-220	100	40	4
221-260	100	50	5
261-300	100	60	6
> 300	100	80	8

fusione per correggere l'iperglicemia e raggiungere valori di 250 mg/dl. Raggiunto tale valore, è bene infondere glucosata al 5% alla velocità di 100 ml/h, mentre l'infusione della soluzione fisiologica + insulina va modulata in base ai valori glicemici, in modo tale da mantenere i livelli di glicemia tra 200 e 250 mg/dl (Tab. V). L'infusione insulinica va proseguita fino a risoluzione completa dell'acidosi.

Molto discusso è l'utilizzo dei bicarbonati per la correzione dell'acidosi. La somministrazione di bicarbonato va effettuata con cautela per prevenire la temibile alcalosi metabolica di rimbalzo, la depressione del centro respiratorio indotta da un repentino aumento del ph, lo stimolo alla chetogenesi e un calo ulteriore della potassiemia. Alla luce di questi rischi è consentito somministrare bicarbonato solo con valori di ph < 7. Per quanto riguarda le dosi, in caso di ph < 6,9, occorre aggiungere 100 mmol di bicarbonato di sodio in 400 cc di acqua distillata con 20 mEq di KCl, a una velocità di 200 cc/h. Se il ph è tra 6,9 e 7 è sufficiente una dose di 50 mmol diluita in 200 cc di acqua distillata con 10 mEq di KCl, alla velocità di 200 cc/h. La somministrazione di bicarbonato può essere ripetuta ogni 2 ore e

va interrotta non appena si raggiunga un ph di 7. Durante l'infusione è fondamentale monitorare i livelli di K.

Contemporaneamente a tutte queste terapie è chiaro che è importante identificare e trattare le cause precipitanti lo stato di scompenso (es. in caso di infezione occorre impostare un'adeguata terapia antibiotica). Con la risoluzione del quadro acuto, se il paziente è in grado di alimentarsi per os, si passa a una terapia insulinica quadriniettiva sc, avendo cura di somministrare l'insulina long-acting 2 ore prima della sospensione dell'infusione, vista la breve emivita dell'insulina somministrata ev.

Letture consigliate

Kitabchi AE, Umpierrez GE, Murphy MB, et al. *Hyperglycemic crises in adult patients with diabetes. A consensus statement from the American Diabetes Association*. *Diabetes Care* 2006;29:2739-48.

Kitabchi AE, Umpierrez GE, Murphy MB, et al. *Management of hyperglycemic crises in patients with diabetes*. *Diabetes Care* 2001;24:131-53.

Larsen P, et al. *Acute diabetic emergencies: diabetic ketoacidosis*. In: *Williams Textbook of Endocrinology*. 10th ed. Philadelphia: Ed Saunders 2003, pp. 1500-4.

CHETONEMIA. LE IMPLICAZIONI CLINICHE ED EDUCAZIONALI

Riccardo Candido

S.S. Centro Diabetologico Distretto 3, ASS 1 Triestina

Il termine chetonemia indica la concentrazione dei chetoni nel plasma e solo quando i corpi chetonici si accumulano nel sangue in quantità elevate ($> 0,3$ mM) danno luogo alla chetonuria che indica la presenza di chetoni nelle urine. Queste differenze in termini di tempistica di comparsa dei corpi chetonici nel sangue e nelle urine sono un aspetto da tenere ben presente quando consideriamo il monitoraggio dei chetoni nella pratica clinica. La chetogenesi è un processo attraverso cui gli acidi grassi a lunga catena, in situazioni di bassi livelli di insulina, vengono convertiti nel fegato in acetoacetato e beta-idrossibutirrato, allo scopo di fornire ai tessuti, e in particolare al cervello, substrati ubiquitariamente ossidabili per assicurare il rifornimento energetico. A partire dall'acetoacetato viene poi prodotto l'acetone che rappresenta il corpo chetonico meno rilevante considerata la sua volatilità.

In condizioni di normale nutrizione i corpi chetonici rivestono un ruolo marginale nel metabolismo. La loro produzione epatica e le concentrazioni plasmatiche sono scarse poiché i principali substrati energetici sono il glucosio e gli acidi grassi. Le condizioni nelle quali vi può essere un aumento della chetonemia sono rappresentate da:

- digiuno;
- diabete;

- alcolismo;
- esercizio intenso e prolungato;
- gravidanza;
- travaglio e parto;
- occasionalmente lattazione;
- alterazione dello stato redox mitocondriale.

Nel digiuno i chetoni sono fonti energetiche alternative soprattutto per il cervello. L'aumento della sintesi di chetoni che si verifica durante il digiuno è un meccanismo di adattamento protettivo per l'organismo; al contrario un eccessivo accumulo di questi è dannoso potendo portare a un'acidosi metabolica. Nei soggetti sani la chetosi fisiologica (postprandiale o a digiuno) non evolve mai in acidosi perché tale progressione è inibita dall'esistenza di beta-cellule pancreatiche integre. L'aumento della chetonemia stimola le beta-cellule a secernere insulina con conseguente riduzione della lipolisi nelle cellule adipose. L'insulina svolge quindi un ruolo importante non solo nell'omeostasi glicemica ma anche nella chetogenesi. Nei soggetti diabetici l'inibizione della lipolisi è preclusa dall'incapacità del pancreas a incrementare la produzione di insulina in risposta all'aumento della chetonemia. In aggiunta alla carenza di insulina si associa un aumento degli ormoni controregolatori (glucagone, cortisolo,

catecolamine, ormone della crescita) che contribuiscono a un eccessivo accumulo di corpi chetonici portando dapprima alla iperchetonemia e successivamente alla DKA. Anche se i livelli circolanti dei corpi chetonici, in condizioni fisiologiche, possono variare tra le diverse popolazioni, si ritiene che i livelli di chetonemia possano essere definiti normali se $< 0,5$ mmol/l, mentre si parla generalmente di iperchetonemia per livelli compresi tra 1 e 3 mmol/l e di DKA per livelli > 3 mmol/l. In condizioni fisiologiche il rapporto tra livelli circolanti di beta-idrossibutirrato e acetacetato è intorno a 1. Il beta-idrossibutirrato è il corpo chetonico più comunemente rappresentato nella chetoacidosi, compare per primo nel sangue, a una concentrazione circa 4-10 volte superiore a quella dell'acetoacetato, ed è il corpo chetonico predominante nel sangue anche nelle fasi iniziali della DKA, quando il rapporto beta-idrossibutirrato/acetoacetato è intorno a 3:1. L'iperchetonemia si verifica più frequentemente nel diabete tipo 1, ma si può sviluppare anche nel diabete tipo 2 soprattutto in popolazioni particolarmente suscettibili a sviluppare DKA come quella afro-americana. Le situazioni che in una persona con diabete più frequentemente determinano un'aumentata produzione di corpi chetonici sono rappresentate da malattie acute intercorrenti specialmente infezioni, pancreatiti, infarto del miocardio ed eventi cerebrovascolari; omissione o somministrazione non adeguata di insulina, abuso di alcool o cocaina, farmaci (corticosteroidi, diuretici tiazidici, simpaticomimetici), diabete neodiagnosticato e altri eventi "stressanti" come quelli correlati ad esempio a un intervento chirurgico o a patologie endocrine concomitanti come l'ipertiroidismo. I segni e i sintomi principali della DKA sono polidipsia, poliuria, astenia, adinamia, anoressia, nausea, vomito, algie addominale (da iperchetonemia), ileo paralitico e gastroparesi (da deficit di potassio), alito

acetonemico, respiro di Kussmaul, turbe del sensorio fino al coma e disidratazione. Negli adulti la maggior parte degli episodi di iperchetonemia o DKA si verificano in soggetti nei quali la malattia diabetica è già nota e solo il 10% è rappresentato da casi di diabete neodiagnosticato. La situazione è diversa in ambito pediatrico dove la chetocidosi si verifica con più frequenza al momento della diagnosi. La prevenzione dell'iperglicemia e dell'iperchetonemia implica un costante autocontrollo glicemico, ma anche la determinazione dei corpi chetonici soprattutto in particolari situazioni. In nessun caso è possibile interpretare la chetonemia senza compararla con la glicemia. Di fondamentale importanza è anche l'interpretazione del contesto clinico ad esempio situazione di digiuno prolungato, malattie concomitanti o presenza di sintomi clinici. Non è necessario misurare la chetonemia se l'equilibrio glicemico è buono o discreto (glicemia inferiore a 200 mg/dl), mentre la sua ricerca è indispensabile in caso di glicemia costantemente maggiore a 250-300 mg/dl per più ore (mediamente 4-6 ore). Può accadere che si trovi una chetonemia positiva, in un momento in cui il diabete non è scompensato ad esempio nella situazione in cui la dieta è stata troppo povera in carboidrati oppure in seguito a un apporto eccessivo di grassi. In quest'ultimo caso la sproporzione tra i glucidi e i lipidi alimentari, a favore di questi ultimi costringe l'organismo a utilizzare soprattutto i grassi come fonte di energia formando appunto i corpi chetonici. Questa situazione non costituisce un'emergenza e non c'è quindi nulla da fare nell'immediato. Si potrà in seguito con calma correggere lo squilibrio alimentare. Anche in gravidanza l'iperchetonemia, se il diabete è bene equilibrato, non costituisce un'emergenza, ma richiede comunque un intervento abbastanza pronto per proteggere il feto. L'aumentato rischio di mortalità che ancora si associa alla DKA soprattutto in età pe-

diatrice, assieme all'osservazione che negli adulti la maggior parte degli episodi di iperchetonemia e di DKA si verifica dopo la diagnosi di diabete quindi quando la patologia è già nota, implica la necessità di interventi educativi mirati a prevenire questo rischio. In prima istanza l'intervento educativo mira a far conoscere quali sono le situazioni a rischio di sviluppare iperchetonemia o DKA, come identificare e misurare la chetone-mia (vedi capitolo successivo), il grado di pericolosità per la salute dei livelli rilevati e quali misure adottare in caso di riscontro positivo della stessa e con che urgenza metterle in atto.

Le raccomandazioni dell'*American Diabetes Association* suggeriscono di misurare i chetoni in pazienti con diabete tipo 1 durante malattie acute, eventi stressanti, in presenza di iperglicemia (> 250 mg/dl), durante la gravidanza o quando vi siano sintomi di iperchetonemia o DKA (nausea, vomito o dolore addominale). Le indicazioni per la determinazione dei chetoni nella pratica ambulatoriale o in ospedale sono riportate in Tabella I.

Un aspetto fondamentale è rappresentato dall'educazione all'interpretazione dei valori di chetone-mia rilevati e a quali valori implicano un intervento. Si ritiene general-

TABELLA I. INDICAZIONI ALLA DETERMINAZIONE DELLA CHETONEMIA IN AMBULATORIO E IN OSPEDALE.

Ambulatorio	Ospedale
<p>1. Pazienti con diabete tipo 1 in caso di iperglicemia persistente con particolare riferimento a:</p> <ul style="list-style-type: none"> • bambini e adolescenti • portatori di microinfusore <p>2. Donne diabetiche in gravidanza o donne con diabete gestazionale</p> <p>3. Pazienti con diabete tipo 1 o tipo 2 in caso di iperglicemia (> 250 mg/dl) sintomatica o non usuale e uno o più fattori responsabili di mancato controllo glicemico:</p> <ul style="list-style-type: none"> • diagnosi di diabete tipo 1, soprattutto nei bambini o diabete insulino-richiedente, in particolare negli anziani • infezioni • ictus e infarto miocardico • abuso di alcool o cocaina • pancreatiti • traumi • sospensione della terapia insulinica o mancata aderenza alla terapia • farmaci (corticosteroidi, diuretici tiazidici e simpaticomimetici) • stress psicologici associati a disturbi del comportamento alimentare • disturbi comportamentali (timore di aumento di peso, paura dell'ipoglicemia, rifiuto e ribellione) 	<p>1. Tutti i casi di iperglicemia (> 250 mg/dl) associati a un evento clinico acuto (periodo post-operatorio, disidratazione, oligo-anuria, terapia intensiva)</p> <p>2. Casi di iperglicemia rilevati in ambulatorio quando il paziente è ospedalizzato</p>

mente che valori di chetonemia superiori a 0,5 mmol/l siano anormali. Di conseguenza in presenza di iperglicemia in pazienti insulino-trattati (> 250 mg/dl) e con chetonemia > 0,5 mmol/l è necessario educare la persona a un intervento che implica un'intensificazione del monitoraggio con la ripetizione della chetonemia e/o un potenziamento della terapia. In soggetti particolarmente a rischio di scompenso chetoacidotico un valore soglia più basso può essere preso come riferimento. In particolare, pazienti in trattamento con microinfusore possono trarre giovamento da un intervento già per

valori di chetonemia $\geq 0,3$ mmol/l, mentre nelle donne in gravidanza i livelli di corpi chetonici dovranno essere interpretati in base al periodo essendo l'iperchetonemia più frequente nel terzo trimestre. Per valori di chetonemia compresi tra 0,5 e 3 mmol/l sono indicati interventi correttivi consistenti nell'assunzione di carboidrati, idratazione, somministrazione di un analogo rapido sottocute e nel monitoraggio orario della chetonemia fino alla risoluzione dell'episodio (Tabb. II, III). In particolari situazioni cliniche quali persistenza della causa che ha determinato lo scompenso o il suo mancato

TABELLA II. ALGORITMO DECISIONALE NEL PAZIENTE IN TERAPIA INSULINICA MULTI-INIETTIVA.

Glicemia	Chetonemia	Consigli
> 250 mg/dl	< 0,5 mmol/l	<ul style="list-style-type: none"> • Rischio di DKA assente • Idratazione • Somministrare boli supplementari di insulina per ridurre la glicemia • Ripetere la misurazione dopo un'ora
> 250 mg/dl	0,5-3 mmol/l	<ul style="list-style-type: none"> • Esiste il rischio di DKA • Riposo e idratazione • Somministrare boli supplementari di insulina per ridurre la glicemia • Ripetere la misurazione dopo un'ora e se necessario ogni ora
> 250 mg/dl	> 3 mmol/l	• Emergenza medica (rischio molto elevato di DKA)

TABELLA III. ALGORITMO DECISIONALE NEL PAZIENTE PORTATORE DI MICROINFUSORE.

Glicemia	Chetonemia	Consigli
> 250 mg/dl	0,3-0,5 mmol/l	<ul style="list-style-type: none"> • Controllare il microinfusore, in particolare set di infusione, catetere, serbatoio • Somministrare boli supplementari di insulina per ridurre la glicemia • Ripetere glicemia e chetonemia dopo un'ora e se necessario ogni ora
> 250 mg/dl	0,5-3 mmol/l	<ul style="list-style-type: none"> • Esiste il rischio di DKA • Riposo e idratazione • Somministrare boli supplementari di insulina per ridurre la glicemia • Ripetere la misurazione dopo un'ora e se necessario ogni ora
> 250 mg/dl	> 3 mmol/l	• Emergenza medica (rischio molto elevato di DKA)

riconoscimento può essere richiesta la gestione clinica ospedaliera anche per valori di chetonemia compresi tra 0,5 e 3 mmol/l. Per valori di chetonemia superiori a 3 mmol/l il rischio di DKA è molto elevato o, secondo alcuni autori, può essere direttamente confermato richiedendo un intervento urgente e quindi l'ospedalizzazione per la conferma della diagnosi di DKA e l'inizio dell'intervento correttivo. L'episodio di chetosi si può considerare risolto quando la chetonemia ritorna a valori inferiori a 0,5 mmol/l.

L'aspetto educativo risulta di ulteriore particolare importanza in considerazione del fatto che il 50% dei ricoveri per DKA può essere prevenuto migliorando il trattamento domiciliare e l'autogestione dell'iperchetonemia. In aggiunta la DKA può essere prevenuta se la presenza dei chetoni viene riconosciuta e trattata precocemente. Uno specifico intervento educativo sul paziente con diabete che implichi l'educazione all'utilizzo dell'automonitoraggio dei cheto-

TABELLA IV. STRATEGIE PER PREVENIRE LA DKA.

Educazione
Autocontrollo glicemico
Adeguate gestione delle malattie intercorrenti
Monitoraggio domiciliare dei chetoni
Boli supplementari di analogo rapido
Idratazione
Riduzione ma non eliminazione dell'insulina se il paziente non si nutre
Identificazione e monitoraggio dei pazienti ad alto rischio

ni nel sangue, all'interpretazione dei risultati e all'intervento correttivo da intraprendere deve, quindi, far parte dell'educazione all'autogestione della malattia. Le strategie per prevenire l'iperchetonemia e la DKA sono riportate in Tabella IV.

Lettere consigliate

ADA Position Statement. *Test of glycemia in diabetes*. Diabetes Care 2004;27(Suppl 1):S91-3.

Guerci B, Tubiana-Rufi N, Bauduceau B, et al. *Advantages to using capillary blood beta-hydroxybutyrate determination for the detection and treatment of diabetic ketosis*. Diabetes Metab 2005;31:401-6.

Kitabchi AE, Umpierrez GE, Miles JM, et al. *Hyperglycemic crises in adult patients with diabetes*. Diabetes Care 2009;32:1335-43.

Laffel L. *Ketone bodies: a review of physiology, pathophysiology and application of monitoring to diabetes*. Diabetes Metab Res Rev 1999;15:412-26.

Trachtenberg DE. *Diabetic ketoacidosis*. Am Fam Physician 2005;71:1705-14.

Key messages

- Il beta-idrossibutirrato è il corpo chetonico più comunemente rappresentato nella DKA e compare per primo nel sangue a una concentrazione circa 4-10 volte superiore a quella dell'acetoacetato
- Livelli di beta-idrossibutirrato > 0,5 mmol/l indicano già un rischio di sviluppare DKA, rischio che diventa molto elevato per valori > 3,0 mmol/l che rappresentano un'emergenza medica
- Le raccomandazioni dell'*American Diabetes Association* suggeriscono di misurare i chetoni in pazienti con diabete tipo 1 durante malattie acute, eventi stressanti, in presenza di iperglicemia (> 250 mg/dl), durante la gravidanza o quando vi siano sintomi di iperchetonemia o DKA (nausea, vomito o dolore addominale)
- Il 50% dei ricoveri ospedalieri per DKA può essere prevenuto migliorando il trattamento domiciliare e l'autogestione dell'iperchetonemia

CHETONEMIA. TECNICA E RUOLO DELL'AUTOMONITORAGGIO

Riccardo Candido

S.S. Centro Diabetologico Distretto 3, ASS 1 Triestina

La determinazione della chetonemia risulta di fondamentale importanza per permettere al paziente con diabete di adottare le misure preventive e/o terapeutiche opportune in caso di eccessiva produzione di chetoni, prevenendo in questo modo lo sviluppo di DKA e delle complicanze a essa correlate. I metodi di automonitoraggio dei chetoni attualmente disponibili rilevano la presenza di chetoni nelle urine o nel sangue (Tab. I).

Chetonuria

I test urinari determinano la presenza di acetoacetato utilizzando una reazione colorimetrica con nitroprussiato di sodio. Si tratta di un metodo semiquantitativo (indica solo livelli alti, medi, bassi o assenti) che presenta una serie di limitazioni: misura solo l'acetoacetato, che rappresenta dal 10 al 25% del totale dei corpi chetonici nel

sangue, poiché gli altri due chetoni o non sono rilevabili con le comuni strisce reattive (beta-idrossibutirrato) o vengono eliminati attraverso le vie aeree (acetone); è un indicatore indiretto dei corpi chetonici in circolo; è un indicatore dei livelli di corpi chetonici di 2 o 4 ore prima della rilevazione poiché è stato calcolato che tra produzione di chetoni da parte del fegato e comparsa di chetonuria esiste uno sfasamento temporale di 2-4 ore; presenta un elevato rischio di falsi positivi (in caso di assunzione di farmaci a base di composti sulfidrilici come captopril, acetilcisteina, penicillamina) e di falsi negativi, questi ultimi legati a un eccesso di vitamina C, all'eccessiva assunzione di liquidi che possono diluire le urine e alla degradazione nel tempo delle strisce reattive. In aggiunta i test sulle urine non sono ben accettati dai pazienti che li ritengono poco pratici e dispendiosi in termini

TABELLA I. MISURA DEI CORPI CHETONICI E SUA INTEPRETAZIONE.

Chetonuria	Chetonemia
Lieve (5-20 mg)	< 0,5 mmol/l (normale)
Moderata (20-40 mg)	0,5-1,5 mmol/l (allarme ripetere misurazione)
Grave (> 40 mg)	1,5-3,0 mmol/l (rischio di DKA)
	> 3,0 mmol/l (rischio molto elevato di DKA o DKA in atto)

di tempo con conseguente scarso utilizzo nella quotidianità dell'automonitoraggio urinario dei corpi chetonici (Fig. 1). Un altro aspetto di immediata ricaduta nella pratica clinica che rende la chetonuria non del tutto attendibile è rappresentato dalla persistenza della positività del test anche dopo che l'episodio chetoacidotico si è risolto e la concentrazione di chetoni nel sangue si è normalizzata. Questo effetto è determinato dal fatto che nelle prime ore di terapia insulinica, si verifica una riconversione del beta-idrossibutirrato in acetoacetato, il che si traduce in un incremento urinario dei livelli di quest'ultimo. Quando se ne determina la concentrazione nelle urine, tale incremento può ingenerare una certa incertezza sia perché non si è in grado di cogliere se il quadro di chetogenesi del paziente evolve favorevolmente o se, al contrario, si aggrava, sia perché determina la persistenza di acetoacetato nelle urine anche per alcune ore dopo che la chetosi si è risolta. È stata,

infatti, osservata una positività al test urinario anche per più di 24 ore in pazienti con diabete dopo la risoluzione dell'episodio di DKA.

Chetonemia

Negli ultimi anni sono stati messi a punto metodi di determinazione dei corpi chetonici nel sangue capillare. I metodi attualmente disponibili dosano il beta-idrossibutirrato che rappresenta il chetone predominante e di più precoce comparsa quando la DKA si sta sviluppando. Attualmente sono disponibili in Italia due sistemi che misurano il beta-idrossibutirrato su un campione di pochi microlitri e in pochi secondi, il GlucoMen LX Plus della A. Menarini Diagnostics e il Medisens Optium Xceed dell'Abbott Laboratories. Gli stessi strumenti sono in grado di determinare anche il valore della glicemia capillare e le due funzioni possono essere eseguite l'una di seguito

FIGURA 1. Test per la determinazione dei chetoni: chetonuria vs. chetonemia.



all'altra costituendo un grande progresso verso l'identificazione del rischio di scompenso metabolico e l'intervento terapeutico appropriato, il tutto senza dover ricorrere all'ospedalizzazione. Il metodo di misura utilizzato dagli strumenti sfrutta una reazione enzimatica che utilizzando l'enzima 3-idrossibutirrato deidrogenasi determina la conversione dell'idrossibutirrato in acetatoacetato. La goccia di sangue reagendo con la superficie del sensore genera una corrente elettrica che è direttamente proporzionale alla concentrazione di beta chetone e che viene convertita nella quantità di beta chetone presente nel sangue. Si tratta di un test quantitativo, specifico e sensibile per l'idrossibutirrato. Lo strumento Medisense Optium Xceed rileva livelli di beta-idrossibutirrato compresi in un range di 0,1-6,0 mmol/l che risultano attendibili per valori di ematocrito compresi tra 30-60%, temperatura tra 18-30°C, fino a un'altitudine di 2000 m e senza interazione con eventuali trattamenti anticoagulanti. Lo strumento GlucoMen LX Plus rileva livelli di beta-idrossibutirrato compresi in un range di 0,1-8,0 mmol/l che risultano attendibili per valori di ematocrito compresi tra 25-60%, temperatura tra 5-45°C e fino a un'altitudine di 3000 m. Vi è chiara evidenza che la determinazione dell'idrossibutirrato nel sangue offre chiari vantaggi rispetto alla determinazione dei chetoni urinari nella gestione dei pazienti con diabete tipo 1 soprattutto nei bambini e negli adolescenti, della DKA e del diabete in gravidanza (Fig. 1). Tale metodo risulta preferibile da parte del paziente che lo trova più pratico e più agevole e non richiede ulteriore addestramento per i pazienti e per il personale sanitario essendo le modalità operative identiche a quelle utilizzate per l'automonitoraggio glicemico. È stato dimostrato che l'aderenza e la frequenza del monitoraggio dei chetoni durante i giorni di malattia, nei bambini o adolescenti con diabete

tipo 1, sono maggiori quando si utilizza la chetonemia rispetto alla chetonuria e nella stessa popolazione la determinazione della chetonemia capillare riduce in maniera significativa l'ospedalizzazione rispetto alla ricerca dei corpi chetonici urinari. Inoltre, la determinazione della chetonemia consente una diagnosi di chetosi più rapida e pronta anche in pazienti con diabete tipo 1 portatori di microinfusore dopo sospensione accidentale dell'infusione di insulina.

Ruolo dell'automonitoraggio

L'automonitoraggio della chetonemia trova un ruolo principalmente nella prevenzione e nella gestione della chetaacidosi diabetica e secondariamente nella gestione del diabete tipo 1 e di altre situazioni patologiche non associate al diabete (Tab. II). Il beta-idrossibutirrato permane nel circolo ematico poiché non può essere metabolizzato dalle cellule, divenendo un indicatore oggettivo che riflette sin dal primo momento la situazione metabolica del paziente. La sua concentrazione inizia a diminuire esclusivamente in risposta al trattamento cioè quando la produzione di acetoacetato si interrompe per l'azione dell'insulina.

TABELLA II. RUOLO DELL'AUTOMONITORAGGIO DELLA CHETONEMIA.

Prevenzione della DKA
Diagnosi e monitoraggio della DKA
Gestione dei pazienti portatori di microinfusore
Gestione delle donne con diabete in gravidanza
Diagnosi e gestione della DKA alcolica
Determinazione dello stato redox nei pazienti sottoposti ad allotrapianto epatico o nei pazienti critici

A partire da questo momento andrà riducendosi progressivamente fornendo puntuali informazioni circa l'efficacia del trattamento. Quando la situazione si normalizza la concentrazione di beta-idrossibutirrato risulta compresa tra 0 e 0,5 mmol/l. Le raccomandazioni dell'*American Diabetes Association* indicano chiaramente che la determinazione del beta-idrossibutirrato nel sangue è fondamentale per la diagnosi e la gestione dell'iperchetonemia e della DKA ed è da preferire alla determinazione della chetonuria.

Nella gestione della DKA il dosaggio della chetonemia rappresenta un indice più sensibile e più specifico rispetto all'iperglicemia, è indispensabile per modificare lo schema di trattamento insulinico ed è la normalizzazione dell'idrossibutirrato più che la normalizzazione dell'iperglicemia a rappresentare l'obiettivo primario per la riduzione dell'infusione insulinica.

Secondo recenti osservazioni, vi possono essere situazioni di chetosi asintomatica associate a iperglicemia con valori di beta-idrossibutirrato al di sotto dei livelli attualmente considerati patologici, suggerendo quindi ulteriormente l'indicazione all'automonitoraggio della chetonemia in presenza di iperglicemia.

Al di là della diagnosi e gestione della DKA, l'automonitoraggio della chetonemia può essere di ausilio in altre situazioni. Potendo esistere una dissociazione tra livelli sierici di glucosio e quelli di beta-idrossibutirrato, la determinazione del beta-idrossibutirrato prima della colazione può rappresentare, in alcune situazioni, un marker sensibile per stimare l'adeguatezza dell'apporto insulinico. La chetonemia può risultare di supporto nella impostazione di schemi di terapia insulinica per ottimizzare il controllo glicemico in pazienti con diabete tipo 1 e storia di ipoglicemie notturne. Un ruolo di rilievo per la determinazione della chetonemia vi

può essere anche nelle donne con diabete in corso di gravidanza essendovi osservazioni che suggeriscono come livelli elevati di beta-idrossibutirrato si associano ad alterato sviluppo intellettuale del feto. Anche in corso di esercizio fisico si osserva un'aumentata produzione di corpi chetonici per cui soprattutto in presenza di iperglicemia la valutazione dei chetoni nel sangue pre e postesercizio può essere indicata. Infine vi è evidenza che la determinazione della chetonemia sia di ausilio anche in situazioni diverse dal diabete come nella diagnosi e gestione della cheto-acidosi alcolica, nel determinare lo stato redox mitocondriale in pazienti con allotrapianto di fegato o in pazienti critici per patologie acute diverse dal diabete. Infine vi è l'ipotesi che il dosaggio del beta-idrossibutirrato possa essere di supporto nel predire lo sviluppo di alcune complicanze del diabete come la nefropatia, dal momento che alcune evidenze suggeriscono come livelli elevati di beta-idrossibutirrato possano alterare l'emodinamica renale, determinando un aumento della frazione di filtrazione. Allo stato attuale non è invece ancora ben definito il ruolo dell'automonitoraggio della chetonemia nella gestione dei pazienti con diabete tipo 2, ma si presume che in alcune situazioni, negli insulino-trattati a rischio, possa essere utile. La determinazione della chetonemia capillare rappresenta un importante progresso nella gestione del paziente con diabete, consentendo prima di tutto la prevenzione della DKA attraverso il precoce riscontro di iperchetonemia associata all'iperglicemia e in seconda analisi poiché permette un trattamento tempestivo ed efficace della stessa sia in ambito ambulatoriale sia ospedaliero. Occorre quindi educare e incoraggiare tutti i pazienti potenzialmente a rischio di sviluppare DKA ad avere a disposizione il materiale per il rilievo dei corpi chetonici ed effettuare l'automonitoraggio.

Letture consigliate

ADA Position Statement. *Test of glycemia in diabetes*. Diabetes Care 2004;27(Suppl 1):S91-3.

Guerci B, Tubiana-Rufi N, Bauduceau B, et al. *Advantages to using capillary blood beta-hydroxybutyrate determination for the detection and treatment of diabetic ketosis*. Diabetes Metab 2005;31:401-6.

Meas T, Taboulet P, Sobngwi E, et al. *Is capillary ketone determination useful in clinical practice? In which circumstances?* Diabetes Metab 2005;3:299-303.

Mesa J, Salcedo D, de la Calle H, et al. *Detection of ketonemia and its relationship with hyperglycemia in type 1 diabetic patients*. Diabetes Res Clin Pract 2006;72:292-7.

Scheda tecnica GlucoMen LX Plus.

Scheda tecnica Medisense Optium Xceed.

Umpierrez GE, Watts NB, Phillips LS. *Clinical utility of beta-hydroxybutyrate determined by reflectance meter in the management of diabetic ketoacidosis*. Diabetes Care 1995;18:137-8.

Key messages

- L'automonitoraggio dei corpi chetonici include la determinazione della chetonuria o della chetonemia
- La determinazione capillare della chetonemia, che rileva le concentrazioni di beta-idrossibutirrato, è il metodo più sensibile, più specifico e anche quello più accettato dai pazienti e quindi da preferire alla determinazione della chetonuria
- L'automonitoraggio della chetonemia è fondamentale nella prevenzione, nella diagnosi e nel trattamento della DKA sia in ambito ambulatoriale sia ospedaliero
- L'educazione all'utilizzo dell'automonitoraggio dei chetoni nel sangue, all'interpretazione dei risultati e all'intervento correttivo da intraprendere deve far parte dell'educazione all'autogestione della malattia nel paziente con diabete tipo 1

CASO CLINICO: “UN ESAME TROPPO STRESSANTE”

Riccardo Candido

S.S. Centro Diabetologico Distretto 3, ASS 1 Triestina

Una ragazza di 21 anni, affetta da diabete tipo 1 dall'età di 7 anni e portatrice di microinfusore, giunge per la prima volta alla nostra osservazione in ambulatorio per calo ponderale, poliuria, polidipsia, nausea e occasionali algie addominali presenti da circa 6-7 giorni. Riferisce da circa 3 settimane progressivo rialzo glicemico, concomitante alla preparazione di un esame universitario per lei molto importante, con valori di glicemia intorno a 250-400 mg/dl. Non aveva effettuato controllo né della chetonuria, né della chetonemia poiché non aveva a disposizione gli ausili per effettuarli. Non vi era evidenza di malattia acuta intercorrente.

All'esame obiettivo era:

- vigile e ben orientata;
- eupnoica;
- disidratata;
- visibilmente preoccupata per l'esame universitario che avrebbe dovuto sostenere 3 giorni dopo;
- presentava alito acetone;
- peso 57 kg;
- pressione arteriosa 110/65 mmHg.

Indagini eseguite:

- glicemia capillare: 315 mg/dl;
- chetonuria: +++++;
- chetonemia: 2,6 mmol/l.

Gestione del caso

Si decideva di gestire la paziente ambulatorialmente sia in considerazione delle discrete condizioni generali sia perché i livelli di beta-idrossibutirrato non deponevano per un'acidosi (Fig. 1).

Idratazione con 500 ml di soluzione salina 0,9% e.v. che è stata ripetuta un'ora dopo.

Somministrazione s.c. di 5 U di bolo di analogo rapido considerato un fattore di sensibilità noto alla paziente di 40 mg/dl.

Verifica del sistema di infusione senza rilievo di anomalie, procedura che era già stata messa in atto dalla paziente al domicilio. La paziente aveva anche provveduto a sostituire il serbatoio e il set di infusione cambiando sito di infusione.

Ripetizione della glicemia e della chetonemia dopo un'ora circa con riscontro di valori rispettivamente di 248 mg/dl e di 2,1 mmol/l.

Somministrazione successiva di boli s.c. di analogo rapido ogni 3 ore e di un bolo per l'assunzione del pranzo con concomitante idratazione per os.

Determinazione ogni 3 ore della glicemia e della chetonemia.

Dopo 8 ore glicemia 184 mg/dl, chetonemia 0,1 mmol/l, chetonuria +++.

Considerando la riduzione della glicemia, la normalizzazione della chetonemia e il fat-

FIGURA 1. Andamento della concentrazione di beta-idrossibutirrato in rapporto al pH ematico. Questa relazione consente di valutare il rischio della presenza di un'acidosi, di determinare l'efficacia del trattamento e di ridurre la frequenza degli esami ematochimici.

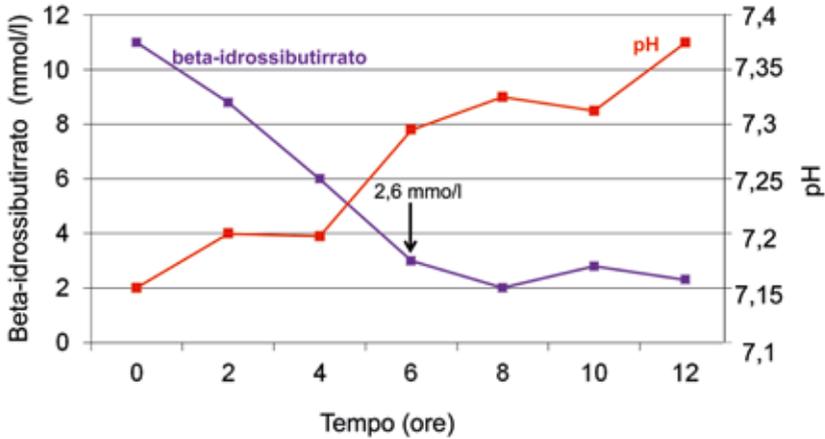
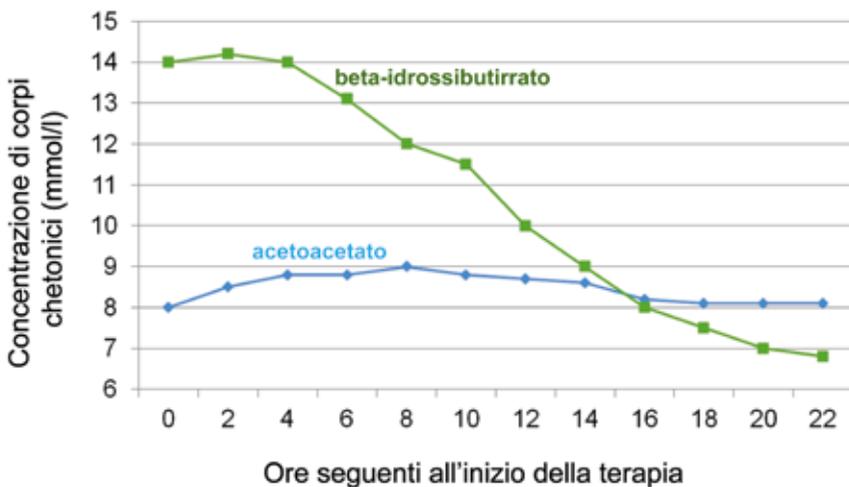


FIGURA 2. Andamento della concentrazione di beta-idrossibutirrato e di acetoacetato in relazione all'inizio della terapia insulinica. Nelle prime ore successive all'inizio della terapia insulinica si verifica una riconversione del beta-idrossibutirrato in acetoacetato con aumento dei livelli di quest'ultimo. Quando si utilizza la chetonuria e non la chetonemia per il monitoraggio dei corpi chetonici, tale incremento può generare incertezza poiché non permette di interpretare l'andamento del quadro di chetogenesi del paziente e determina una persistenza della positività della chetonuria per alcune ore anche quando l'episodio di chetoacidosi si è risolto.



to che la chetonuria può persistere positiva anche diverse ore dopo la risoluzione della chetosi e che quindi è di difficile interpretazione ai fini della valutazione dell'andamento della chetosi (Fig. 2), si riteneva risolto l'episodio di chetosi.

La paziente veniva educata dal team alla gestione dell'iperglicemia, all'utilizzo dell'automonitoraggio della chetonemia e alla gestione di un eventuale nuovo rialzo dei chetoni nel sangue e veniva rimandata al domicilio.

La paziente veniva rivista il giorno successivo quando la glicemia si era praticamente normalizzata (142 mg/dl la mattina al risveglio e 150 mg/dl dopo la colazione), la chetonemia si manteneva normale (0,1 mmol/l) e la chetonuria risultava ancora debolmente positiva (+).

Nei 3-4 giorni successivi la paziente si manteneva in contatto telefonico con il team per la condivisione della gestione della terapia insulinica e portava a termine l'esame universitario con ottimo profitto.

CASO CLINICO: “UN ESORDIO TARDIVO”

Carla Origlia

Malattie Metaboliche e Diabetologia, Chieri, ASL TO5

La sig.ra C.F., di 57 anni, è inviata in consulenza in Diabetologia dal Pronto Soccorso, dove giunge per un episodio lipotimico. Agli esami eseguiti in PS appare un esordio di diabete mellito scompensato con sviluppo di chetosi, in concomitanza a un'infezione delle vie urinarie.

La sig.ra C.F., insegnante, è sposata, ha due figli, riferisce di essere da sempre normopeso (BMI: 21); pratica attività fisica regolarmente. È in menopausa dall'età di 54 anni e assume una terapia sostitutiva EP. Non fuma, non beve vino. La paziente riferisce sempre buona salute. Familiarità negativa per diabete mellito. Nell'ultimo mese segnala un calo ponderale di 5 kg, non giustificato da variazioni di stili di vita, unito a poliuria, polidipsia e profonda astenia. Da qualche giorno si associa un malessere generale con dolori addominali crampiformi, nausea e stranguria, a cui si aggiunge un episodio lipotimico, per il quale viene accompagnata in Pronto soccorso. La Sig.ra si presenta pallida, con cute e mucose disidratate; l'addome è dolente alla palpazione in modo diffuso. I toni cardiaci sono tachicardici (FC: 100/min). L'esame obiettivo polmonare è nei limiti di norma. FR: 20. SatHb: 100%. Lamenta nausea, sete e forte stranguria. Lieve rialzo della T auricola-

re: 38°C. PAO normale: 100/60 mmHg. La glicemia capillare è molto elevata (HI); allo stick urinario risulta glicosuria++++, chetonuria+++.

All'ingresso gli esami ematochimici evidenziano un'iperglicemia (370 mg/dl); un quadro di anemia ipocromica microcitica con GB aumentati; creatina (1,3 mg/dl) lievemente mossa, Na:132 mEq/l; K: 4,5 mEq/l. All'esame urine glicosuria, chetonuria, proteinuria. Batteri+++ nel sedimento urinario. All'emogas-analisi si evidenzia una lieve acidosi metabolica: ph: 7,2; HCO₃: 12 mEq/l; pCO₂: 25%; gap anionico aumentato: 22. All'ECG: tachicardia sinusale. Rx torace nei limiti.

Si posiziona subito un catetere per monitorare la diuresi della paziente e si imposta un monitoraggio continuo dell'ECG, della saturazione di O₂ con saturimetro, della PAO e della FC con monitor. Visto l'esame urine e considerato il lieve rialzo termico, nel sospetto di una cistite, si inizia, nell'attesa degli esiti colturali, una terapia antibiotica ev a largo spettro con amoxicillina-acido clavulanico. Si somministra paracetamolo per la febbre, un antiemetico (metoclopramide 1 fl ev) e una protezione gastrica (omeprazolo 1 fl ev). Subito si avvia l'idratazione della paziente con soluzione fisiologica (NaCl 0,9%) nella prima ora alla velocità di 1 l/h, poi dalla 2^a ora alla velocità di 500 ml/ora, variando la

velocità in base ai calcoli della tonicità plasmatica e del deficit idrico (vedi capitolo 1). Vengono strettamente monitorati la PAO, il volume urinario, il turgore giugolare, l'esame obiettivo polmonare (al fine di evidenziare subito una eventuale comparsa di scompenso cardiaco) e si controlla la potassiemia (ogni ora nelle prime 4 ore, poi ogni 2 ore), al fine di correggere la eventuale comparsa di ipopotassiemia. Essendo il K della paziente di 4,5 mEq/l, si imposta un'infusione di KCl alla velocità di 20 mEq/h, come da protocollo (vedi capitolo 1).

Dopo aver riespanso il volume, si inizia una terapia insulinica infusione continua ev, secondo i protocolli concordati con la Diabetologia. Si infonde una fisiologica 500 ml + insulina regolare 50 U alla velocità di 50 ml/h. L'obiettivo è quello di ottenere una riduzione graduale della glicemia di 50-100 mg/dl/h e una normalizzazione delle glicemie nell'arco di 24-36 ore, variando opportunamente la velocità infusione. Nelle prime 24 ore la glicemia viene tenuta sopra i 200 mg/dl, ricorrendo alla somministrazione di glucosata al 5%, appena la glicemia scende sotto i 250 mg/dl, per evitare il rischio di edema cerebrale, dovuto a una caduta troppo rapida dell'osmolarità plasmatica. Visti i valori del ph e dei bicarbonati, non è stata necessaria la somministrazione di bicarbonato.

Superata la fase critica, la paziente è trasferita nel Reparto di Medicina.

In 36 ore circa si ottiene la completa risoluzione dell'acidosi metabolica, il ph e l'anion gap si normalizzano, le glicemie si stabilizzano intorno a 200 mg/dl, la frequenza cardiaca si normalizza e così pure i valori di creatinina, azotemia e gli elettroliti. Persiste il quadro di anemia sideropenica, per la quale si inizia un trattamento suppletivo marziale. L'urocoltura risulta positiva per *Escherichia coli* e pertanto la paziente prosegue per os con la terapia antibiotica iniziata. Con il miglioramento delle condizioni generali della paziente, la signora torna a

una normale alimentazione. Si passa dunque a una somministrazione insulinica sc quadriniettiva, avendo cura di sospendere l'infusione insulinica ev 2 ore dopo la somministrazione di glargine. Si imposta il seguente schema: Insulina rapida glulisina 4 + 6 + 6 U prima dei pasti; insulina glargine 10 U bed time, calcolato sul fabbisogno della paziente. In regime di DH la Diabetologia completa gli accertamenti, arrivando a una conferma di definizione di diabete mellito tipo1, grazie al dosaggio anticorpale (GAD+) e al C peptide (0,1). Insieme alla dietista la paziente inizia un percorso di addestramento al counting dei carboidrati, indispensabile per poter acquisire le informazioni necessarie per poter gestire in modo attivo e partecipe una terapia insulinica.

Conclusioni

Questo caso clinico è un chiaro esempio di come non debba essere l'età del paziente a guidare il medico nella definizione del tipo di diabete mellito, ma sia piuttosto la clinica. Questa paziente ha avuto un esordio di diabete mellito tipo 1 in età adulta avanzata. È importante sottolineare che la prima terapia effettuata in PS è stata l'idratazione della paziente. La terapia idratante infatti ha sempre la precedenza sul trattamento insulinico. Somministrare insulina prima della riespansione dei volumi e della correzione dell'eventuale deficit di K, espone il paziente a un rischio di sviluppo di aritmie cardiache e shock.

Occorre ricordare anche che la glicemia si normalizza sempre prima dell'acidosi. È importante pertanto proseguire la terapia insulinica fino alla completa risoluzione dell'acidosi. La gestione del paziente diabetico in ospedale può essere condotta efficacemente dal medico di reparto, tuttavia il coinvolgimento di uno specialista o di un team specialistico, può ridurre i tempi di degenza, migliorare il controllo glicemico e l'esito finale.

EVIDENZE A SUPPORTO DEL RUOLO CLINICO DELL'AUTO-MONITORAGGIO DELLA GLICEMIA

Antonio Ceriello

Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer, Barcelona

L'automonitoraggio della glicemia (SMBG) è una misura diagnostica ampiamente praticata sia nei pazienti che usano insulina sia nei pazienti che non la utilizzano ¹. Questa pratica è stata introdotta a partire dal 1980 ed è in continua evoluzione. I benefici di questo intervento per i pazienti con diabete mellito di tipo 1 (T1DM) e per pazienti con diabete mellito di tipo 2 (diabete di tipo 2) trattati con insulina sono ben definiti ^{2,3}, e includono (ma non sono limitati a) quanto segue:

1. prevenire, individuare e trattare l'ipoglicemia;
2. fornire un feedback sui risultati dello stile di vita e dei trattamenti farmacologici;
3. migliorare l'educazione del paziente sulle conseguenze delle scelte relative ad alimentazione, attività, e farmaci;
4. fornire informazioni sia per il paziente sia per gli operatori sanitari (HCPs) per quanto concerne le modifiche del trattamento e le sue calibrazioni;
5. aumentare l'empowerment dei pazienti e l'aderenza al trattamento.

I vantaggi del SMBG, tuttavia, sono stati messi in discussione nei pazienti con dia-

bete di tipo 2 non-insulino-trattati (NIT) ⁴⁻⁶. Infatti, nel corso degli anni, da quando il SMBG è stato sviluppato, la letteratura medica ha contemporaneamente sostenuto e confutato i benefici di questa tecnica per questi pazienti ⁴. Dal 2008, un nuovo paradigma si è evoluto nella pratica del SMBG. La tendenza attuale è per un approccio strutturato. Utilizzando i risultati del SMBG per determinare decisioni terapeutiche, questa pratica può assumere maggior valore per i pazienti e un maggiore peso per gli operatori sanitari. I pazienti devono utilizzare le informazioni per determinare la parte di terapia che è nelle loro mani, e gli operatori sanitari devono sviluppare e spiegare dei piani di trattamento che possano beneficiare delle informazioni derivanti dal SMBG ⁷. Alla luce della rapida evoluzione del modello che comporta la pratica del SMBG, e dei limiti metodologici di molti studi precedenti che ne hanno valutato i benefici, sembra che questo sia il momento opportuno per esaminare lo stato attuale di questo intervento largamente praticato nel diabete di tipo 2 NIT.

Studi epidemiologici di automonitoraggio della glicemia presenti in letteratura

Studi epidemiologici su larga scala hanno prodotto risultati contrastanti⁸⁻¹⁰. Da alcuni di loro non risulta che l'uso del SMBG sia associato a un miglior controllo glicemico o aumenti la sopravvivenza nei pazienti diabetici di tipo 2 NIT. Tuttavia, un chiaro beneficio del SMBG nel diabete di tipo 2 NIT è stato osservato in due importanti studi epidemiologici.

Il primo di questi due studi è stato uno studio longitudinale che comprendeva più di 30.000 pazienti appartenenti al piano di salute integrato Kaiser Permanente Northern California sull'inizio o sulla continuazione dell'uso del SMBG¹¹. La frequenza dell'automonitoraggio della glicemia veniva determinata in base al numero di strisce reattive erogate. Nel diabete di tipo 2 NIT, la maggiore frequenza nella pratica del SMBG nei nuovi pazienti è stata associata a una diminuzione nei livelli di emoglobina A1c (HbA_{1c}). La frequenza di esecuzione del SMBG tra chi già usava questo metodo era inversamente associata con i loro livelli di A1C.

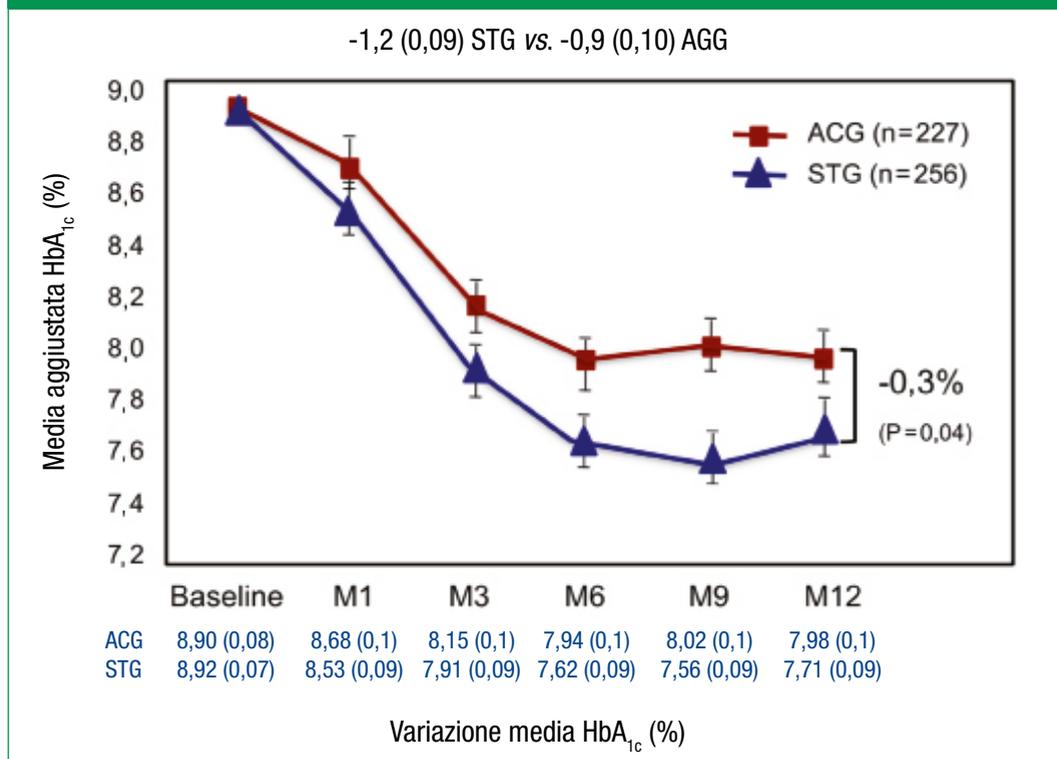
Il secondo studio di questo tipo è stato lo studio ROSSO, uno studio retrospettivo, epidemiologico di coorte¹². Questo studio ha riportato che l'incidenza di eventi fatali e non fatali era più bassa nei pazienti diabetici di tipo 2 che avevano eseguito il SMBG rispetto a chi non lo aveva effettuato. Lo studio ha identificato il SMBG come un predittore indipendente di morbilità e mortalità nei pazienti con diabete di tipo 2 così come nel sottogruppo dei pazienti con diabete di tipo 2 NIT. È stato ipotizzato che il SMBG abbia catalizzato gli effetti attraverso uno stile di vita sano e/o una migliore gestione della malattia.

Studi randomizzati controllati e meta-analisi presenti in letteratura

Molti di questi studi hanno un valore limitato, perché non includono un intervento edu-

cativo e terapeutico in risposta ai valori di glicemia e il loro disegno prevedeva un progetto di piccole dimensioni, fattori confondenti, o un livello basale di HbA_{1c} basso¹³⁻¹⁶. Un gruppo di esperti ha riconosciuto queste carenze nei dati nel 2008¹⁷. Successivamente, studi randomizzati controllati più recenti ben progettati sul SMBG hanno incluso una componente educativa e una componente terapeutica in risposta ai valori di glicemia, e hanno dimostrato riduzioni dell'A1C¹⁸⁻²⁰. Questi studi si sono concentrati sulla formazione dei pazienti: 1) come e quando eseguire il SMBG, 2) significato dei vari livelli di glicemia (aspetto che può essere importante, dato il problema comune del basso numero di partecipanti), e 3) come il comportamento e le azioni influiscano sui risultati del SMBG. Pertanto, il SMBG ha il potenziale effetto di rendere i pazienti più consapevoli delle loro possibilità di influire sulla malattia e può portare a una maggiore comprensione dei fattori che influenzano i livelli di glicemia. Altrettanto importante per fornire istruzioni ai pazienti è garantire che i dati siano disponibili al team di cura insieme a una guida su come usare queste informazioni. Ciò significa che gli algoritmi dovrebbero anche essere resi disponibili, se necessario, per guidare la regolazione dei farmaci per il diabete.

Nello studio STeP, 483 soggetti con diabete scarsamente controllato e naïve dal punto di vista dell'insulina (HbA_{1c} media 8,9%) sono stati randomizzati o in un gruppo di controllo attivo (ACG) con intensificazione della terapia tradizionale o in un gruppo di test strutturato (STG), con intensificazione della terapia tradizionale e un uso del SMBG strutturato almeno trimestrale¹⁸. Dopo un anno, si è evidenziata una riduzione significativamente maggiore nell'A1C media tra gli appartenenti allo STG rispetto ai pazienti randomizzati nell'ACG ($\Delta = -0,3\%$, $p = 0,04$) (Fig. 1). È significativo che un maggior numero di pa-

FIGURA 1. Risultati dello Studio STeP (da Polonsky et al., 2011, mod.)¹⁸.

zienti STG abbia ricevuto una raccomandazione a cambiare terapia rispetto ai pazienti ACG.

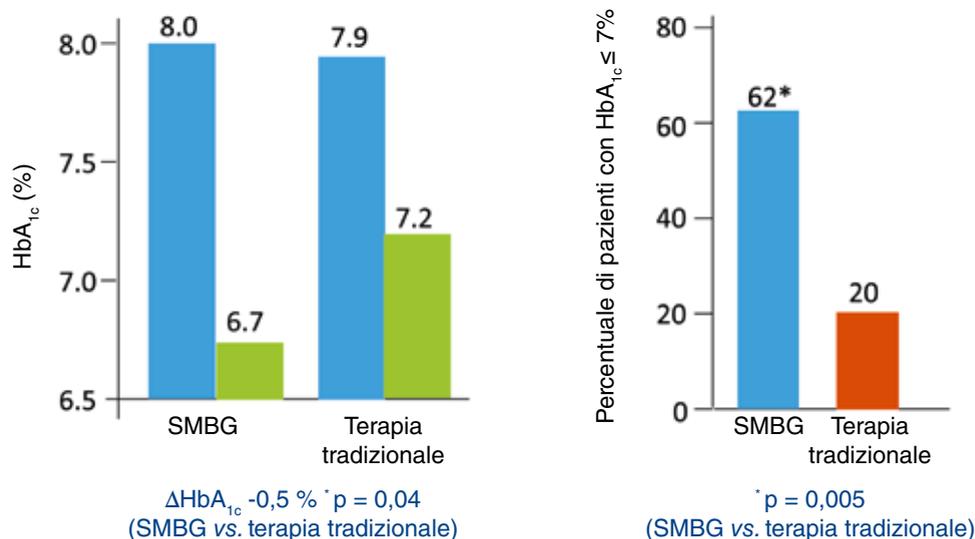
Nello studio ROSES, i soggetti sono stati randomizzati a una strategia di automonitoraggio per la gestione della malattia o terapia tradizionale¹⁹. La formazione dei pazienti è stata incentrata su come modificare lo stile di vita secondo le letture dell'automonitoraggio. I risultati del SMBG venivano discussi durante il contatto telefonico mensile. Dopo 6 mesi, è stata osservata nel gruppo SMBG rispetto al gruppo di controllo una riduzione significativamente maggiore nell'A1C media ($\Delta = -0,5\%$, $p = 0,04$) e nel peso corporeo ($\Delta = -4,0$ kg, $p = 0,02$) (Fig. 2).

Nello studio San Carlos, i pazienti diabetici

di tipo 2 di nuova diagnosi sono stati randomizzati a un intervento basato sul SMBG o a un gruppo basato sul controllo dell'A1C²⁰. La coorte di intervento relativa al SMBG ha usato questo intervento di monitoraggio sia come strumento educativo per mantenere e rafforzare i cambiamenti nello stile di vita, sia come uno strumento terapeutico da applicare passo-passo al trattamento farmacologico. Le decisioni terapeutiche per la coorte A1C erano basate strettamente sui risultati dei test di controllo dell'HbA_{1c}. Dopo un anno di follow-up, il livello di A1C medio e l'indice di massa corporea sono risultati significativamente ridotti nei pazienti appartenenti al gruppo di intervento (dal 6,6 al 6,1% e dal 29,6 al 27,9 kg/m², rispettivamente, $p < 0,05$ e

FIGURA 2. Risultati dello Studio ROSES (da Franciosi et al., 2011, mod.)¹⁹.

Studio pilota, open-label, randomizzato, che confronta la strategia di gestione del SMBG (assistenza infermieristica) e la terapia tradizionale (n = 62; rapporto di 3:1) per 6 mesi (analisi ITT)



p < 0,01, rispettivamente) (Fig. 3). Nel gruppo di controllo A1C, non vi era alcun cambiamento nel livello di A1C media o nell'indice di massa corporea.

Nel complesso, questi risultati dovrebbero essere considerati nel contesto dei primi tentativi di studiare gli effetti del SMBG. Ci sono numerosi benefici potenziali per questa tecnica, tra cui: 1) ridurre l'A1C, la variabilità glicemica (GV), e l'ipoglicemia, 2) migliorare lo stile di vita e il rispetto della terapia, e 3) accelerare la calibrazione della terapia farmacologica. Tra questi benefici, gli studi si sono concentrati principalmente sulla riduzione dell'HbA_{1c}.

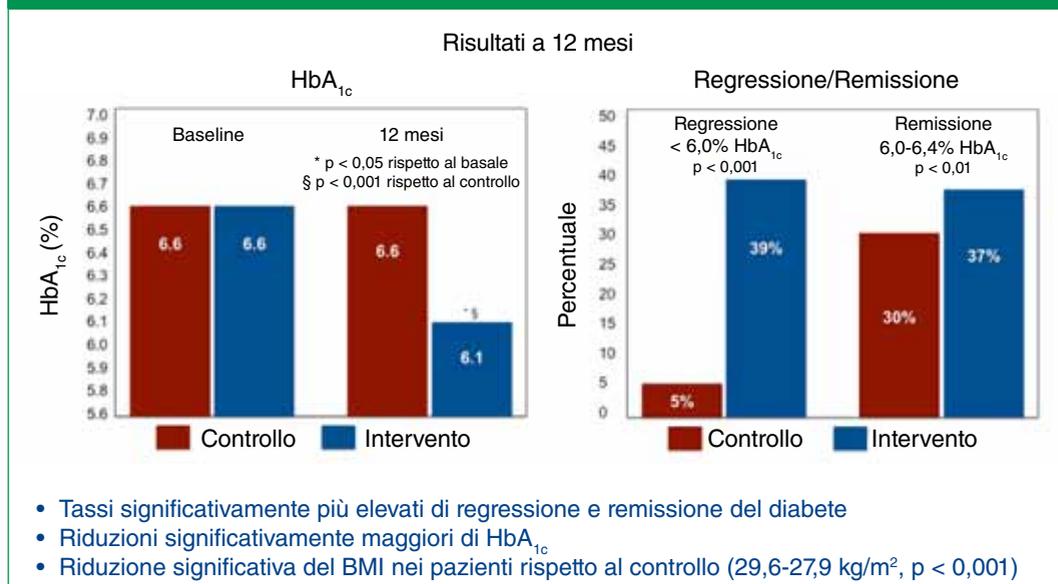
Obiettivi, tempi, e frequenza dell'automonitoraggio della glicemia nei pazienti diabetici di tipo 2 NIT

Il trattamento dell'iperglicemia nel diabe-

te di tipo 2 richiede educazione all'auto-gestione, interventi sullo stile di vita del paziente, e solitamente un trattamento farmacologico, generalmente costituito da combinazioni di agenti ipoglicemizzanti con meccanismi d'azione complementari. Una componente importante nell'educazione all'autogestione della malattia consiste proprio nell'imparare a eseguire il SMBG²¹.

A oggi ci sono almeno 13 classi di agenti ipoglicemizzanti disponibili²²⁻²³. Il valore del SMBG per pazienti con diabete di tipo 2 trattati con insulina è ben accettato. Tuttavia, solo una minoranza dei pazienti con diabete di tipo 2 viene trattata con insulina. Si stima che il 74% di questi pazienti venga trattato con farmaci diversi dall'insulina o del tutto senza farmaci²⁴.

I pazienti che utilizzano sulfoniluree hanno un'alta incidenza di ipoglicemia (20%

FIGURA 3. Risultati dello Studio San Carlos (da Durán et al., 2010, mod.)²⁰.

nello studio UKPDS), mentre i pazienti che usano secretagoghi non insulinici come monoterapia o in combinazione con altri secretagoghi non insulinici in terapia duplice o triplice hanno un basso rischio di ipoglicemia.

Tuttavia, mentre le combinazioni costituite esclusivamente da secretagoghi non insulinici stanno diventando sempre più popolari nella pratica clinica, quasi tutte le recenti linee guida per la gestione del diabete di tipo 2 includono combinazioni di secretagoghi non insulinici e di secretagoghi insulinici²⁵⁻²⁹. La percentuale di pazienti che sviluppano ipoglicemia con tali combinazioni è piuttosto elevata.

Pertanto l'uso di SMBG sembra essenziale quando i pazienti vengono trattati con una combinazione di farmaci che comprende un insulino-secretagogo per rilevare e documentare l'ipoglicemia, nonché per determinare quando è opportuno avviare misure per contrastarla.

Barriere a un uso appropriato dell'automisurazione della glicemia

I quattro maggiori ostacoli all'uso appropriato del SMBG nel diabete di tipo 2 NIT si possono identificare in categorie ben distinte, ovvero le barriere della conoscenza, le barriere legate ai fattori umani, le barriere relative alla "memoria dei dati", e le barriere economiche. Le barriere della conoscenza richiedono un passaggio di informazioni da parte del personale di cura nei confronti dei pazienti. I fattori umani e quelli relativi alla "memoria dei dati" richiedono che i pazienti ricevano una formazione riguardo alle tecniche, che venga individuata una strumentazione adeguata, che venga investito tempo nell'imparare correttamente la tecnica e che venga dimostrata motivazione. Le barriere di tipo economico devono essere superate con la presentazione di dati affidabili a chi si assume i costi del sistema sanitario. Studi ben disegnati che generino risultati e dati economici sono necessari per

ricordare ai contribuenti il valore di questo intervento.

Le barriere di conoscenza

Un'esecuzione soddisfacente del SMBG richiede che i pazienti interpretino correttamente il numero indicato dallo strumento quale il risultato della misurazione della glicemia e che siano in grado di regolare la loro terapia e/o stile di vita secondo un progetto. I pazienti probabilmente non capiranno il motivo di un test che prevede il prelievo di sangue, a meno che il personale addetto alla loro cura non gli illustri con chiarezza quali benefici ne potrebbero ricavare³⁰. Il personale di cura deve imparare ad aggiustare la terapia in risposta a livelli di SMBG dei pazienti, e deve quindi insegnare ai pazienti le misure terapeutiche adeguate al fine di mantenere il controllo metabolico entro limiti appropriati attraverso l'interpretazione dei livelli glicemici³¹. Devono inoltre essere spiegate le azioni appropriate da intraprendere in risposta ai livelli di glicemia derivanti dal SMBG, presentando i protocolli che combinano stile di vita e farmaci per raggiungere un controllo ottimale della glicemia. Il medico curante e il team sanitario devono rafforzare l'atteggiamento positivo nei confronti del test da parte di ciascun paziente, valutando i risultati (riportati in un diario o in un documento scaricabile dallo strumento) e discutendoli a ogni visita. Ignorando questo controllo si riduce la motivazione in modo sostanziale. Infine, le conseguenze di ogni modifica della terapia devono essere monitorate.

Barriere derivanti da fattori umani

I moderni misuratori della glicemia richiedono sforzi di gestione sempre minori. Non c'è più la necessità di una codifica o della pulizia dello strumento. Richiedono inoltre un minore volume di sangue e sono in grado di fornir

re i risultati dei test in pochi secondi. I misuratori di glucosio differiscono nella loro maneggevolezza e nella leggibilità dei numeri visualizzati sul display. Una performance di successo del SMBG (definito come in grado di ottenere un adeguato controllo metabolico senza un deterioramento metabolico acuto) richiede che i pazienti eseguano tutte le fasi manuali del test in modo adeguato. Molti pazienti affetti da diabete di tipo 2 NIT sono anziani e potrebbero avere la vista limitata o ridotte capacità manuali così come altre disabilità. I pazienti dovrebbero essere incoraggiati a scegliere uno strumento che meglio si adatti alle loro esigenze, soprattutto se presentano qualche disabilità. L'assistenza da parte di un infermiere/a appartenente alla diabetologia può essere molto utile per imparare a utilizzare correttamente lo strumento di misura.

Barriere relative alla "memoria" dei risultati

L'uso di un diario può risultare in una incompleta registrazione dei dati. D'altra parte, scaricare i dati memorizzati nello strumento in un computer può essere una procedura lunga e macchinosa, soprattutto perché non esiste una standardizzazione nella tecnologia utilizzata per il download (ad esempio, ci sono molti hardware e software diversi, non intercambiabili tra loro). Miglioramenti sono necessari a questo livello affinché il SMBG diventi una tecnica più ampiamente utilizzata da parte degli operatori sanitari. I diari e le stampe derivate dagli strumenti possono aiutare i pazienti a gestire i modelli glicemici. I pazienti dovrebbero essere incoraggiati a utilizzare un registro o un software e a portare questo diario a ogni visita.

Barriere di tipo economico

La misurazione della glicemia, senza una risposta adeguata ai dati ottenuti non con-

sente di valutare il massimo valore dei costi/benefici per effettuare questo tipo di intervento. I pazienti che capiscono come il monitoraggio della glicemia li possa sostenere nella gestione del loro diabete dovrebbero avere accesso alla strisce reattive necessarie a effettuare il test a costi contenuti.

I vantaggi di superare le barriere

L'automonitoraggio della glicemia può diventare una pietra miliare nella terapia del diabete di tipo 2 NIT se tale misura diagnostica verrà pienamente attuata in programmi che promuovano l'autogestione attraverso l'interpretazione corretta e la risposta alla glicemia in base a protocolli che adattano stile di vita e farmaci al fine di raggiungere il controllo ottimale della glicemia. Purtroppo, troppo pochi pazienti hanno una conoscenza approfondita di come reagire a risultati anomali apportando le modifiche necessarie al loro stile di vita o alla terapia farmacologica che stanno seguendo. Le risorse, tra le quali educatori sul diabete certificati, algoritmi elettronici per avere una gestione automatizzata per i pazienti, e Internet, dovrebbero essere rese più disponibili per diffondere maggiori informazioni su come rispondere alla glicemia rilevata.

Superare queste quattro barriere consentirebbe di adattare più diffusamente il SMBG nella gestione del diabete di tipo 2. L'analisi dei dati del paziente, l'educazione dei pazienti, l'archiviazione semplificata dei dati, e la diffusione dei dati di outcome agli operatori sanitari e ai finanziatori saranno tutti passi obbligati per aiutare a considerare il SMBG come una procedura utile e prontamente disponibile per i pazienti con diabete di tipo 2 NIT.

Conclusioni

L'automonitoraggio della glicemia nel diabete di tipo 2 è una misura diagnostica ampiamente praticata. È importante comprendere come ricavare il massimo beneficio da questa pratica. Dal 2008, è diventato chiaro un nuovo paradigma di come tale metodologia debba essere strutturata. Da allora sono stati riportati nuovi dati di alta qualità provenienti da studi randomizzati che dimostrano l'efficacia del SMBG nel diabete di tipo 2 NIT. L'automonitoraggio della glicemia in questa popolazione di pazienti deve essere eseguito in forma strutturata comprendendo anche una fase di educazione/formazione e una risposta terapeutica ai dati rilevati. Inoltre, affinché il SMBG sia efficace, sia i pazienti sia gli operatori sanitari devono sapere quali azioni intraprendere in risposta ai dati raccolti.

Non può essere sottovalutato che l'uso appropriato e il successo di un intervento di SMBG richiede l'integrazione degli sforzi di un team di assistenza sanitaria. Questa attività deve integrare adeguate competenze operative da parte del paziente, analisi attendibili da parte dello strumento di misura della glicemia, lo sviluppo di semplici strumenti di gestione dei dati dal parte del produttore del dispositivo, un'istruzione adeguata, accompagnata dalle risposte strutturate alla glicemia rilevata da parte del HCP, e il rimborso adeguato delle spese.

In conclusione, il SMBG è un componente utile in un regime di gestione per il diabete di tipo 2 NIT, se è accompagnato da un intervento strutturato di formazione e intervento sul trattamento.

Bibliografia

- 1 Barnard KD, Young AJ, Waugh NR. *Self monitoring of blood glucose – a survey of diabetes UK members with type 2 diabetes who use SMBG*. BMC Res Notes 2010;3:318.
- 2 Garg S, Hirsch IB. *Self-monitoring of blood glucose*. Int J Clin Pract Suppl 2010;166:1-10.
- 3 American Diabetes Association. *Standards of medical care in diabetes--2011*. Diabetes Care 2011;34(Suppl 1):S11-61.
- 4 Farmer A, Wade A, Goyder E, et al. *Impact of self monitoring of blood glucose in the management of patients with non-insulin treated diabetes: open parallel group randomised trial*. BMJ 2007;335:132.
- 5 O'Kane MJ, Bunting B, Copeland M, et al.; ESMON study group. *Efficacy of self monitoring of blood glucose in patients with newly diagnosed type 2 diabetes (ESMON study): randomised controlled trial*. BMJ 2008;336:1174-7.
- 6 Kleefstra N, Hortensius J, Logtenberg SJ, et al. *Self-monitoring of blood glucose in tablet-treated type 2 diabetic patients (ZODIAC)*. Neth J Med 2010;68:311-6.
- 7 Klonoff DC, Bergenstal R, Blonde L, et al. *Consensus report of the coalition for clinical research-self-monitoring of blood glucose*. J Diabetes Sci Technol 2008;2:1030-53.
- 8 Davis WA, Bruce DG, Davis TM. *Does self-monitoring of blood glucose improve outcome in type 2 diabetes? The Fremantle Diabetes Study*. Diabetologia 2007;50:510-5.
- 9 Tengblad A, Grodzinsky E, Lindström K, et al. *Self-monitoring of blood glucose and glycaemic control in type 2 diabetes*. Scand J Prim Health Care 2007;25:140-6.
- 10 Rodríguez A, Calle A, Vázquez L, et al; CADINI Study Group. *Blood glucose control and quality of health care in non-insulin-treated patients with type 2 diabetes in Spain: a retrospective and cross-sectional observational study*. Diabet Med 2011;28:731-40.
- 11 Karter AJ, Parker MM, Moffet HH, et al. *Longitudinal study of new and prevalent use of self-monitoring of blood glucose*. Diabetes Care 2006;29:1757-63.
- 12 Martin S, Schneider B, Heinemann L, et al. *Self-monitoring of blood glucose in type 2 diabetes and long-term outcome: an epidemiological cohort study*. Diabetologia 2006;49:271-8.
- 13 Poolsup N, Suksomboon N, Jiamsathit W. *Systematic review of the benefits of self-monitoring of blood glucose on glycemic control in type 2 diabetes patients*. Diabetes Technol Ther 2008;10(Suppl 1):S51-66.
- 14 Towfigh A, Romanova M, Weinreb JE, et al. *Self-monitoring of blood glucose levels in patients with type 2 diabetes mellitus not taking insulin: a meta-analysis*. Am J Manag Care 2008;14:468-75.
- 15 St John A, Davis WA, Price CP, et al. *The value of self-monitoring of blood glucose: a review of recent evidence*. J Diabetes Complications 2010;24:129-41.
- 16 Clar C, Barnard K, Cummins E, et al.; Aberdeen Health Technology Assessment Group. *Self-monitoring of blood glucose in type 2 diabetes: systematic review*. Health Technol Assess 2010;14:1-140.
- 17 Schnell O, Alawi H, Battelino T, et al. *Addressing schemes of self-monitoring of blood glucose in type 2 diabetes: a European perspective and expert recommendation*. Diabetes Technol Ther 2011;13:959-65.
- 18 Polonsky WH, Fisher L, Schikman CH, et al. *Structured self-monitoring of blood glucose significantly reduces A1C levels in poorly controlled, noninsulin-treated type 2 diabetes: results from the Structured Testing Program study*. Diabetes Care 2011;34:262-7.
- 19 Franciosi M, Lucisano G, Pellegrini F, et al; ROSES Study Group. *ROSES: role of self-monitoring of blood glucose and intensive education in patients with Type 2 diabetes not receiving insulin. A pilot randomized clinical trial*. Diabet Med 2011;28:789-96.
- 20 Durán A, Martín P, Runkle I, et al. *Benefits of self-monitoring blood glucose in the management of new-onset type 2 diabetes mellitus: the St Carlos Study, a prospective randomized clinic-based interventional study with parallel groups*. J Diabetes 2010;2:203-11.
- 21 Handelsman Y, Mechanick JI, Blonde L, et al; AACE Task Force for Developing Diabetes

- Comprehensive Care Plan. *American Association of Clinical Endocrinologists Medical Guidelines for Clinical Practice for developing a diabetes mellitus comprehensive care plan*. *Endocr Pract* 2011;17(Suppl 2):1-53.
- ²² Nicholson G, Hall GM. *Diabetes mellitus: new drugs for a new epidemic*. *Br J Anaesth* 2011;107:65-73.
- ²³ Bennett WL, Maruthur NM, Singh S, et al. *Comparative effective-ness and safety of medications for type 2 diabetes: an update including new drugs and 2-drug combinations*. *Ann Intern Med* 2011;154:602-13.
- ²⁴ Centers for Disease Control and Prevention. *National diabetes fact sheet: national estimates and general information on diabetes and prediabetes in the United States, 2011*. http://www.cdc.gov/diabetes/pubs/pdf/ndfs_2011.pdf. Accessed October 23, 2011.
- ²⁵ Rodbard HW, Jellinger PS, Davidson JA, et al. *Statement by an American Association of Clinical Endocrinologists/American College of Endocrinology consensus panel on type 2 diabetes mellitus: an algorithm for glycemic control*. *Endocr Pract* 2009;15:540-59.
- ²⁶ Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, et al.; American Diabetes Association; European Association for Study of Diabetes. *Medical management of hyper-glycemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy: a consensus statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes*. *Diabetes Care* 2009;32:193-203.
- ²⁷ National Institute for Health and Clinical Excellence. *Type 2 diabetes – newer agents. (partial update of CG66)*. <http://guidance.nice.org.uk/CG87>. Accessed October 23, 2011.
- ²⁸ Scottish Intercollegiate Guidelines Network. *Management of diabetes*. <http://www.sign.ac.uk/guidelines/fulltext/116/index.html>. Accessed October 23, 2011.
- ²⁹ VA/DoD Clinical Practice Guideline. *Management of diabetes mellitus (2010)*. http://www.healthquality.va.gov/diabetes/DM2010_FULL-v4e.pdf. Accessed October 23, 2011.
- ³⁰ Chudyk A, Shapiro S, Russell-Minda E, et al. *Self-monitoring technologies for type 2 diabetes and the prevention of cardiovascular complications: perspectives from end users*. *J Diabetes Sci Technol* 2011;5:394-401.
- ³¹ Malemute CL, Shultz JA, Ballejos M, et al. *Goal setting education and counseling practices of diabetes educators*. *Diabetes Educ* 2011;37:549-63.

Finito di stampare nel mese di Giugno 2012
presso le Industrie Grafiche della Pacini Editore S.p.A.
Via A. Gherardesca • 56121 Ospedaletto • Pisa
Telefono 050 313011 • Telefax 050 3130300
www.pacinimedicina.it

