

DIABETE MELLITO TIPO 1: PER CURARLO MEGLIO SERVONO MIGLIORI DEFINIZIONI?

Responsabile Editoriale
Renato Cozzi

INTRODUZIONE

Gli **obiettivi terapeutici** per il diabete mellito tipo 1 (DMT1) sono oggi stabiliti fondamentalmente in base alle concentrazioni di emoglobina glicata (HbA1c), che è un marcatore surrogato, noto da tempo e ben caratterizzato, capace di valutare con sufficiente attendibilità l'efficacia delle strategie terapeutiche messe in atto. Tuttavia, questo marcatore ha intrinseche limitazioni: essendo un indicatore della glicemia media nei 2-3 mesi precedenti, non riesce a registrare le variazioni a breve termine o l'evenienza - molto frequente nel DMT1 - di episodi di ipo/iperglicemia, e non riflette l'impatto delle variazioni della glicemia sulla qualità della vita. Si tratta anche di esiti "ambiziosi" e non facili da raggiungere, se è vero che, negli USA, unico paese in cui sono disponibili questi dati, quattro bambini su cinque e due adulti su tre non riescono a ottenere e a mantenere gli obiettivi di HbA1c.

Per cercare di migliorare questi aspetti, è necessario l'impegno di tutti coloro che a vario titolo sono impegnati nella lotta contro questa malattia. Ecco perché si è costituito un Comitato Direttivo composto da rappresentanti di *American Association of Clinical Endocrinologists*, *American Diabetes Association (ADA)*, *Endocrine Society*, *Pediatric Endocrine Society*, *American Association of Diabetes Educators*, oltre a *JDRF (Juvenile Diabetes Research Foundation)*, una specie di Onlus con lo scopo di trovare fondi per la ricerca sul DMT1) e altre associazioni di pazienti e associazioni benefiche, con il compito di progettare e realizzare un "Programma Esiti" per il DMT1, capace di individuare e proporre l'impiego di altri indicatori rispetto a HbA1c, che possano aggiungere o integrare informazioni utili alla gestione di questa complessa condizione clinica. I risultati di questi sforzi sono ora stati pubblicati sul fascicolo di dicembre 2017 di *Diabetes Care*, che invitiamo tutti a consultare direttamente per conoscere nel dettaglio il grande lavoro svolto. Di seguito indichiamo le principali conclusioni esposte.

Lo studio si focalizza sul DMT1, ma molte delle sue conclusioni, come parte delle evidenze su cui sono fondate, possono essere estese anche al DMT2.

Sono stati identificati e definiti **5 esiti**:

1. ipoglicemia;
2. iperglicemia;
3. tempo trascorso all'interno del *range* ottimale;
4. chetoacidosi diabetica (DKA);
5. esiti riportati dal paziente (PRO).

Per ognuno si è cercata una definizione che tenesse complessivamente conto dei seguenti **4 parametri**:

- a. significato clinico;
- b. applicabilità alla popolazione con DMT1 fuori dalla gravidanza;
- c. misurabilità con gli strumenti attualmente a disposizione;
- d. applicabilità indipendentemente dall'ora del giorno.

IPOGLICEMIA

Complicanza importante e potenzialmente letale in corso di DMT1, è considerata l'ostacolo principale al raggiungimento degli obiettivi glicemici.

Definizione: la definizione proposta si articola su 3 livelli, in analogia con quanto definito da ADA ma in modo leggermente modificato:

- **livello I:** glicemia nell'intervallo 3-3.9 mmol/L (54-70 mg/dL);
- **livello II:** glicemia < 3.0 mmol/L (54 mg/dL);
- **livello III:** grave episodio caratterizzato da alterato stato fisico e/o mentale, che richiede assistenza esterna, indipendentemente dalla soglia di ipoglicemia.



Commento: questa classificazione cerca di standardizzare le definizioni, conciliando quanto già noto dalla fisiopatologia con la variabilità di risposta che caratterizza le situazioni nel mondo reale.

- A concentrazioni corrispondenti al livello I si attivano nel soggetto normale le risposte contro-regolatorie, in grado di contrastare precocemente gli effetti nocivi dell'ipoglicemia. Purtroppo nel paziente con DMT1 è ridotta la capacità soggettiva di avvertire questi sintomi, come pure è ridotta e molto variabile la risposta contro-regolatoria (glucagone, cortisolo, adrenalina, GH). Ecco perché è importante registrare sempre queste concentrazioni, in modo da poter trattare efficacemente le possibili conseguenze negative, in particolare nelle popolazioni più fragili (bambini, grandi anziani).
- A concentrazioni corrispondenti al livello II (< 3.0 mmol/L, < 54 mg/dL) si presentano sintomi neurogenici e neuroglicopenici.
- L'ipoglicemia di livello III può invece coesistere con il livello I e II, ma si caratterizza per la comparsa di alterazioni fisiche e/o mentali tanto severe da non poter essere gestite senza assistenza. Questa distinzione è importante, in quanto esistono soggetti con DMT1 che, anche a concentrazioni di livello II, sono ancora in grado di gestirsi in autonomia.

Va segnalato poi che nella valutazione complessiva degli stati ipoglicemici del DMT1 rientrano anche altre considerazioni, come ad esempio il tempo di insorgenza dell'ipoglicemia: nel caso di sovradosaggio insulinico, si raggiungono in tempi molto rapidi concentrazioni corrispondenti ai livelli I e II.

Quel che ancora non si sa: non esiste ancora un approccio coerente alla raccolta dei dati glicemici che consenta un'appropriate misura del fenomeno ipoglicemia. I glucometri e il monitoraggio continuo della glicemia (CGM) sono strumenti utili ma non perfetti e danno risultati differenti: il primo è una misura puntiforme nel tempo e l'altro un flusso continuo di variazioni glicemiche. Il CGM può essere utile a registrare ipoglicemie che il glucometro perde, specialmente quelle notturne, e anche a registrare il tempo trascorso in ipoglicemia. Le differenti tempistiche e metodologie rendono difficile interpretare gli studi clinici e i dati dei pazienti nel mondo reale. È necessario integrare questi dati in modo da renderli funzionali alla decisione di intervenire. Visto che i dati finora sono stati raccolti solo con gli strumenti usuali, non esiste ancora un consenso generale su quanto a lungo un paziente debba trovarsi con quella particolare concentrazione glicemica prima che si possa definire un livello I o II. Un più esteso impiego di CGM e tecnologie similari dovrebbe aiutare a chiarire assieme a questi problemi anche l'impatto di ipoglicemie di livello I e II sugli esiti a lungo termine.

IPERGLICEMIA

Sappiamo dai tempi dello studio DCCT che l'iperglicemia cronica, misurata con l'HbA1c, aumenta i rischi di complicanze micro-vascolari (retinopatia, nefropatia, neuropatia). Si sa meno, invece, sull'impatto dell'iperglicemia acuta. Sappiamo che in contesti di terapia intensiva l'iperglicemia acuta correla con una aumentata mortalità e anche con la severità di *ictus* e delle sue complicanze.

Definizione: la definizione proposta si articola su 2 livelli:

- **livello I:** glicemia nell'intervallo 10.0-13.9 mmol/L (180-250 mg/dL);
- **livello II:** glicemia > 13.9 mmol/L (250 mg/dL).

Commento: la conoscenza dei profili glicemici in soggetti non diabetici fornisce informazioni utili a definire gli intervalli di riferimento. I dati nei soggetti sani indicano che i picchi post-prandiali non superano 7.8 mmol/L (140 mg/dL), con tempi mediani di permanenza in questa fascia di concentrazioni di 26' (*range* 0 – 6h 52'). Ma dallo stesso studio sappiamo anche che circa il 10% di individui senza diabete ha valori di glicemia che possono raggiungere 11.1 mmol/L (200 mg/dL), cioè la soglia diagnostica per DM. Altri studi confermano queste escursioni in soggetti con normale tolleranza al glucosio, ma nel diabetico la glicemia supera 7.8 mmol/L (140 mg/dL) per il 60% della giornata e 10.0 mmol/L (180 mg/dL) per il 30% della giornata. Pertanto, anche se i profili glicemici e i dati post-prandiali di soggetti non diabetici indicano 7.8 mmol/L (140 mg/dL) come soglia appropriata per definire l'iperglicemia, questa soglia appare troppo bassa per il diabetico, che trascorre oltre il 60% delle ore di una giornata al di sopra di questo valore. Le attuali linee guida per i diabetici fissano a **10.0 mmol/L (180 mg/dL) la soglia per il picco glicemico post-prandiale** e pertanto il Comitato Direttivo ha deciso di adottare questa soglia per definire una vera iperglicemia. Infine, non esistono evidenze di un preciso e differente significato clinico di glicemie > 13.9 mmol/L (250 mg/dL), se non per i casi di sindromi iperosmolarità iperglicemiche. Perciò non sono stati introdotti ulteriori livelli.

Quel che ancora non si sa: deve ancora essere chiarito l'impatto sugli esiti di singoli episodi acuti di iperglicemia rispetto all'iperglicemia prolungata nel tempo. Servono ancora studi sul legame tra iperglicemia e complicanze macro-vascolari e altri esiti cronici di interesse clinico, comprese le variabili genetiche che possono condizionare la risposta fisiologica all'iperglicemia e la capacità del paziente di accorgersi dell'iperglicemia. Da questo punto di vista può essere utile un maggior utilizzo di CGM e tecnologia similare.

TEMPO TRASCORSO ALL'INTERNO DEL RANGE OTTIMALE

Un soggetto che mantenga i suoi livelli glicemici al di qua delle soglie definite per ipo- e iperglicemia ha minori probabilità di subire gli effetti negativi delle complicanze legate a queste situazioni metaboliche, rispetto a chi non riesce a farlo.

Definizione: percentuale di glicemie che rientrano nell'intervallo 3.9–10.0 mmol/L (70–180 mg/dL) per unità di tempo.

Commento: il parametro "tempo in *range*" è diverso dal tradizionale obiettivo rappresentato dall'HbA1c per una serie di ragioni: misura le fluttuazioni della glicemia in maniera continua; è più specifico e sensibile di HbA1c, perché, ad esempio, non è possibile gestire una ipo- o iperglicemia acuta con il monitoraggio di HbA1c; è un parametro più facilmente generalizzabile rispetto ad HbA1c, più soggetta a variazioni strettamente paziente-specifiche. Nei diabetici è irrealistico un intervallo simile a quello dei soggetti senza diabete [3.9–7.8 mmol/L (70–140 mg/dL)]. Il Comitato Direttivo ha scelto questi limiti perché ha ritenuto importante mantenere un intervallo sufficientemente ampio da includere le variazioni glicemiche normalmente registrate in un paziente diabetico, ma, nello stesso tempo, li ha limitati in modo da ridurre l'evenienza di esiti negativi.

Quel che ancora non si sa: al momento sappiamo molto sugli effetti negativi delle frequenti escursioni glicemiche oltre le soglie fissate, ma non sappiamo abbastanza sugli effetti positivi, a breve e lungo termine, collegati a una prolungata permanenza delle concentrazioni glicemiche all'interno del *range*. Inoltre, bisogna tenere in considerazione gli obiettivi realisticamente ottenibili in una popolazione di soggetti affetti da DMT1. Alla luce di questo, le soglie proposte potrebbero essere troppo restrittive. Dato che gli studi sono tutti di breve durata, nessuno ha correlato il tempo in *range* con gli esiti diabetici a lungo termine. Per produrre i dati necessari a misurare il tempo in *range*, è necessario ricorrere a CGM o tecnologie similari. Attualmente, l'utilizzo di CGM si aggira attorno all'11% nelle popolazioni con DMT1. Il Comitato Direttivo ritiene che sia arrivato il momento di impiegare in modo più diffuso questi strumenti, per ottenere il maggior numero di informazioni sul tempo in *range*. Nuovi studi dovrebbero essere in grado di armonizzare il quadro attuale in cui sono presenti troppe differenze in termini di variabilità glicemica, fattori dietetici, dimensione dei campioni e variabili demografiche. Mancano anche dati sulla popolazione pediatrica. Ci si aspettano ulteriori informazioni dagli elementi dei PRO, come si vedrà dopo.

CHETOACIDOSI DIABETICA (DKA)

Complicanza sempre seria, spesso associata a iperglicemia e scatenata dalle stesse cause, anche se si tratta di due situazioni distinte. La DKA si produce quando la carenza di glucosio cellulare induce l'organismo a intaccare le riserve di acidi grassi. La DKA aumenta il livello di chetoni e fa calare il pH; a livelli estremi, causa edema cerebrale, *stress* respiratorio acuto, trombo-embolie, coma, morte. Sono ancora allo studio i dettagli di come la DKA induca effetti para-fisiologici e poi possa determinare gravi complicazioni.

Definizione: presenza di

1. chetoni serici o urinari aumentati (oltre il limite superiore dell'intervallo di riferimento) e
2. bicarbonati sierici < 15 mmol/L o pH < 7.3.

Commento: la definizione in questi termini serve a evitare criteri la cui dimostrazione non è sempre semplice. Non serve identificare livelli di gravità, in quanto l'instaurarsi di questa condizione è di per sé una complicanza seria da affrontare subito. In individui con diabete conosciuto, non è necessario avere la glicemia per fare diagnosi di DKA. Nuovi agenti terapeutici, p. es. inibitori di SGLT-2, sono stati messi in relazione con DKA euglicemica o con glicemie < 13.9 mmol/L (250 mg/dL). Non esistono soglie numeriche per la chetonemia e la chetonuria, in quanto dipendono dal metodo utilizzato.

Quel che ancora non si sa: abbiamo bisogno di maggiori informazioni sugli effetti della DKA e delle sue recidive temporali, specialmente su sistema cognitivo e apparato vascolare. Va considerato che gli studi finora disponibili su DKA sono stati tutti eseguiti su pazienti già ospedalizzati: ci mancano dati sulle fasi precoci e se esista un livello relativamente “sicuro”, al di sotto del quale gli esiti a lungo termine sono diversi e più “benigni”.

ESITI RIFERITI DAL PAZIENTE (PRO)

Esiste già una definizione, formulata dalla *Food and Drug Administration* (FDA). Per una condizione cronica quale il DMT1, il Comitato Direttivo ha riconosciuto in questo strumento un importante fattore di miglioramento della qualità delle cure.

Definizione: “Qualsiasi rapporto dello stato di salute del paziente che derivi direttamente dal paziente, senza interpretazioni o integrazioni da parte del medico e del personale sanitario” (FDA, 2009).

Commento: nell’evoluzione della medicina attuale, e il diabete non fa eccezione, l’utilizzo dei PRO è destinato a rivestire sempre maggiore importanza. Dal momento che il DMT1 è una condizione cronica trattata essenzialmente in regime ambulatoriale, non è possibile intercettare tutte le sue componenti con i tradizionali strumenti clinici di misura. In effetti, l’informazione derivante dai PRO può andare a colmare diverse lacune. Strumenti quali sondaggi e questionari sono già stati validati e ampiamente impiegati nei diabetici, sia per pazienti adulti che pediatrici.

Quello che ancora non si sa: l’utilizzo di PRO validati non è ancora diffuso quanto dovrebbe per alcuni parametri, ad esempio la qualità di vita. È necessario svilupparne di nuovi, che riescano a far emergere quanto la malattia pesi sulla vita del paziente, sia all’interno delle stesse fasce di età che tra generazioni differenti, quanto siano determinanti i contesti sociali, anche lungo il corso degli anni, e armonizzare queste informazioni in modo da poterle efficacemente inserire negli studi clinici.

CONCLUSIONI

Le conclusioni dello *statement* riassumono il lavoro fatto e ne auspicano un’efficacia pratico-operativa. Lo scopo di stilare definizioni esaustive, realistiche e comprensibili di esiti differenti e integrabili con quello dell’HbA1c nel DMT1 è stato ottenuto attraverso un lavoro paziente e metodologicamente fondato, con la collaborazione di tutti gli interessati nel campo del DMT1. È stata valutata tutta l’evidenza disponibile pubblicata e si è tenuto il dovuto conto dell’esperienza clinica accumulata da tanti esperti. Sono state evidenziate anche le carenze su cui dovranno concentrarsi gli studi futuri. L’auspicio è che questo notevole e ben ponderato lavoro non resti accademico, ma trovi applicazione costante nella *routine* assistenziale quotidiana di una malattia così impegnativa.

BIBLIOGRAFIA

1. Agiostratidou G, Anhalt H, Ball D, et al. Standardizing clinically meaningful outcome measures beyond HbA1c for type 1 diabetes: a consensus report. *Diabetes Care* [2017, 40: 1622-30](#).