

## Caso clinico

# Quando “i conti non tornano”

### Storia clinica

La paziente era una donna di 53 anni, casalinga, la quale giungeva alla nostra osservazione nel gennaio 2004, per sottoporsi a una valutazione clinica ambulatoriale.

Familiarità positiva per diabete e malattia cardiovascolare, ex fumatrice, sposata con 3 figli, era affetta da circa 15 anni da diabete mellito tipo 2, riscontrato casualmente nel corso di esami ematochimici di routine, trattato inizialmente con ipoglicemizzanti orali (associazione sulfonilurea-metformina), in terapia combinata (ipoglicemizzanti orali-insulina) da oltre 10 anni. La documentazione clinica in possesso della paziente documentava un controllo glicometabolico non soddisfacente, nel corso degli ultimi 5 anni, con emoglobine glicosilate tra l'8-9%, e una retinopatia non proliferante, sottoposta a un recente trattamento laser. La paziente era, inoltre, in trattamento farmacologico con calcio-antagonisti per ipertensione arteriosa da cinque anni. Una valutazione ecodoppler dei tronchi epiaortici, eseguita nel 2003, mostrava un ispessimento medio-intimale diffuso associato a fini depositi fibrocalcifici e lipidici, a carico delle carotidi interne, non inducente stenosi degne di nota, mentre una ecotomografia addominale, eseguita nella stessa occasione, documentava la presenza di una steatosi epatica di grado moderato.

La terapia farmacologica al momento della visita ambulatoriale, era la seguente:

- insulina regolare 10 U sc prima di cena;
- insulina ad azione intermedia (isophane) 12 U sc al *bed-time*;
- metformina 500 mg prima di pranzo e prima di cena;
- acarbosio 100 mg prima di colazione e pranzo;
- amlodipina 10 mg/die.

### Esame obiettivo

Sovrappeso: altezza 158 cm, peso 67 kg, indice di massa corporea (BMI) 26,9 kg/m<sup>2</sup>, circonferenza vita 98 cm. Pressione arteriosa: 145/85 mmHg.

L'esame obiettivo generale risultava sostanzialmente nella norma, fatta eccezione per una modesta epatomegalia con margine inferiore epatico debordante 2 cm dall'arcata costale.

**F. Porcellati, C.G. Fanelli, F. Santeusano, G.B. Bolli**

Dipartimento di Medicina Interna,  
Università degli Studi di Perugia

Corrispondenza: prof. Geremia B. Bolli, Dipartimento di Medicina Interna, Endocrinologia e Metabolismo, Università degli Studi di Perugia, via E. Dal Pozzo, 06126 Perugia  
e-mail: gbolli@unipg.it

G It Diabetol Metab 2006;26:172-175

*Pervenuto in Redazione il 19-9-2006  
Accettato per la pubblicazione il 20-9-2006*

Parole chiave: diabete mellito tipo 2, automonitoraggio glicemico domiciliare, emoglobina glicosilata

Key-words: type 2 diabetes, SMBG, glycosylated hemoglobin

### Esami di laboratorio e strumentali

Gli esami ematochimici evidenziavano un insoddisfacente controllo glicometabolico con glicemia a digiuno di 289 mg/dl ed emoglobina glicata pari a 8,8%. Nella norma erano crasi ematica, funzionalità epatica e renale. A carico dell'assetto lipidico si evidenziavano elevati valori della colesterolemia LDL (141 mg/dl) con riduzione del colesterolo HDL (38 mg/dl) e modesta ipertrigliceridemia (175 mg/dl). Nella norma risultava l'escrezione urinaria di albumina, mentre l'esplorazione del fondo oculare e la valutazione ecodoppler dei tronchi epiaortici confermavano i dati di cui sopra. Nulla di rilievo emergeva dal tracciato elettrocardiografico.

### Diagnosi

Diabete mellito tipo 2 in scompenso glicometabolico, complicato da retinopatia non proliferante e vasculopatia dei tronchi

epiaortici, dislipidemia mista, ipertensione arteriosa sistemica, steatosi epatica.

## Trattamento

Come prima misura terapeutica, veniva sottolineata l'importanza del trattamento non farmacologico nel promuovere il miglioramento del controllo glicemico e pressorio, attraverso la riduzione dell'insulino-resistenza. Il dosaggio della metformina veniva aumentato a 2 g/die e si sospendeva la terapia con acarbosio.

La paziente veniva quindi convertita a trattamento insulinico multi-iniettivo, con analogo insulinico ad azione rapida ai pasti (6 U sc prima di colazione, 10 U prima di pranzo, 12 U prima di cena), mentre veniva confermata l'insulina umana ad azione intermedia (isophane) al *bedtime* aumentandone la posologia (16 U). Nello stesso tempo si introduceva il concetto che l'automonitoraggio glicemico domiciliare dovesse diventare parte integrante della terapia insulinica intensiva, educando la paziente ai primi principi dell'autogestione della terapia insulinica, attraverso schemi esemplificativi che fornivano variazioni delle dosi insuliniche in funzione dei risultati del controllo glicemico capillare. Si potenziava il trattamento antipertensivo con inibitore dell'angiotensina II (irbesartan 300 mg/die) e venivano introdotte statina (atorvastatina 20 mg/die) e acido acetilsalicilico (100 mg/die).

Nel corso delle settimane successive si assisteva a un sensibile, costante, miglioramento del controllo glicemico; la paziente tornava regolarmente ai colloqui previsti, mostrando una progressiva autonomia nella gestione della terapia insulinica, in relazione all'introito alimentare e all'attività fisica svolta.

Al controllo del marzo successivo (due mesi dopo), il peso mostrava un calo di circa 1 kg, la pressione arteriosa risultava soddisfacente (130/80 mmHg) e l'emoglobina glicosilata si era ridotta da 8,8 a 7,8%. A motivo, tuttavia, di un non ottimale controllo della glicemia a digiuno e di numerosi episodi ipoglicemici notturni, seppure di lieve entità, veniva sostituita l'insulina isophane con glargine (20 U al *bedtime*).

Con l'introduzione di glargine, il controllo glicemico a digiuno e interprandiale migliorava sensibilmente, attestandosi su valori compresi tra 130-150 mg/dl. Nel corso di un colloquio, nell'aprile successivo, i dati del diario glicemico "cartaceo" della paziente documentavano valori tra 70-120 prima dei pasti e 140-160 mg/dl due ore dopo, tanto da condizionare una sensibile riduzione sia del fabbisogno di glargine sia delle dosi di analogo ai pasti. La paziente mostrava un ulteriore calo ponderale (BMI 26 kg/m<sup>2</sup>) ed esprimeva la sua soddisfazione per aver raggiunto un controllo glicemico soddisfacente, sottolineandone la stabilità dei valori con lo schema di trattamento insulinico in atto.

Al controllo clinico del giugno 2004 la paziente eseguiva un

controllo dell'equilibrio glicometabolico, portando in visione i dati dell'automonitoraggio glicemico domiciliare "cartaceo", da cui emergeva sostanzialmente una glicemia media giornaliera pari a 139 mg/dl. Crasi ematica, funzionalità epatica e renale risultavano essenzialmente invariate, a eccezione per un modesto incremento delle transaminasi (ALT 51 U/L, AST 43 U/L). L'assetto lipidico mostrava, nonostante la terapia con statina, la persistenza delle alterazioni segnalate in precedenza. All'esame delle urine erano evidenti tracce di glucosio e chetoni, leucociti, batteriuria. La glicemia a digiuno era 316 mg/dl, l'emoglobina glicata 10,2%.

Considerando i dati dell'automonitoraggio glicemico era chiaramente evidente una non concordanza con il risultato dell'emoglobina glicata. Di fatto, quest'ultima, secondo la ben nota correlazione<sup>1</sup> esistente con la glicemia media giornaliera, doveva corrispondere a un valore medio di circa 270 mg/dl.

Pensando, come prima ipotesi, a una falsificazione dei risultati da parte della paziente, le chiedemmo di portarci in visione il glucometro, al fine di poterne verificare il corretto funzionamento ed eventualmente scaricarne i dati su PC.

All'indomani, la paziente tornava con il riflettometro e, sotto nostra richiesta, eseguiva uno stick glicemico di controllo. Sul display il valore: 12,8. Era quindi evidente la causa della mancata concordanza tra emoglobina glicata e glicemia media giornaliera: la paziente, nel corso delle ultime settimane, aveva effettuato il monitoraggio glicemico capillare verificandone i valori in mmol/L piuttosto che mg/dl. Interrogandola, ammise che, a motivo del passaggio dall'ora solare a quella legale alla fine del mese di marzo, poteva essersi verificata la modifica dell'unità di misurazione dei controlli, nel tentativo di "risettare" ora e data del glucometro. In effetti lo stesso tasto del *meter*, poteva attivare molteplici funzioni, dall'inserimento dei numeri di codice delle strisce reattive, alla variazione di data, orario e unità di misura delle rilevazioni glicemiche capillari. Di fatto, considerando i dati del diario glicemico in mmol/L e convertendoli in mg/dl, ben concordavano con il risultato dell'emoglobina glicata.

Sulla base di questa evidenza venne quindi rivalutato e ridefinito il fabbisogno insulinico della paziente, titolato sulla base dei "nuovi" valori glicemici. Rimossa la glucotossicità, nel corso dei mesi successivi il controllo glicemico subiva comunque il miglioramento atteso e a un anno, circa, dalla prima visita ambulatoriale, la paziente presentava una emoglobina glicata di 7,2%, il fabbisogno insulinico si era ridotto a 36 U/die, l'assetto lipidico pressoché normalizzato.

## Discussione

Razionale, utilità e frequenza dell'autocontrollo glicemico, sono state materia di discussione di una recente rassegna, pubblicata su questo giornale, cui facciamo riferimento per

una trattazione completa dell'argomento<sup>2</sup>. Qui ne intendiamo sottolineare solo alcuni tra gli aspetti più frequenti, di comune riscontro nell'attività clinica e di interesse più strettamente pratico.

In primo ruolo l'evenienza della mancata correlazione tra emoglobina glicata e valori glicemici.

Di fatto, il controllo glicemico viene "volgarmente" definito da due misure quantitative che esprimono concetti fondamentalmente molto diversi. L'emoglobina glicata, è, in effetti, una misura di controllo glicemico integrato, essendo la sua concentrazione plasmatica espressione della media integrata della glicemia cui si trova esposto il globulo rosso durante il suo ciclo vitale e, come tale, fornisce, con un'unica determinazione, un indice retrospettivo del controllo glicemico di un periodo di circa due mesi antecedenti il prelievo. Al contrario, l'automonitoraggio glicemico (SMBG, *self monitoring of blood glucose*), consentendo di osservare direttamente i valori glicemici presentati nella vita di tutti i giorni, permette al paziente di valutare la propria risposta individuale alla terapia e di verificare se gli obiettivi glicemici vengono raggiunti *real-time*. Linee guida nazionali e internazionali si rifanno a questi concetti e sostengono come il controllo glicemico sia valutabile in maniera ottimale, qualora si combinino i risultati del SMBG del paziente e la HbA<sub>1c</sub><sup>3</sup>. Di fatto, la HbA<sub>1c</sub> deve essere utilizzata non solo per validare il controllo glicemico degli ultimi due mesi, ma anche per verificare la precisione dello strumento utilizzato per l'autocontrollo, il diario del paziente e l'adeguatezza del piano di SMBG e, viceversa, gli obiettivi glicemici raggiunti *real-time* vanno verificati nel lungo termine con la valutazione dell'HbA<sub>1c</sub>.

Da un punto di vista più strettamente tecnico, è tuttavia importante riconoscere quelle situazioni che possano inficiare in qualche modo i risultati dell'emoglobina glicata o del SMBG e che, pertanto, possano essere responsabili della mancata concordanza delle due misure<sup>4</sup>. È noto come tutte le condizioni che modificano il turnover degli eritrociti e quindi l'ematocrito, così come varianti delle emoglobine, possano interferire con il dosaggio dell'emoglobina glicata. Analogamente le vitamine C ed E, salicilati e oppiacei, l'ipertrigliceridemia, l'iperbilirubinemia, l'uremia e l'etilismo cronico. È da sottolineare, poi, come molte di queste interferenze dipendano strettamente dal metodo di dosaggio utilizzato (per un'ampia trattazione si rimanda, in questo stesso fascicolo, all'articolo "Interferenze nella determinazione della glicemia effettuata con i glucometri elettrochimici nel paziente ospedalizzato" di Centonze et al., pagina 160). Molti dei fattori in grado di alterare il risultato dell'HbA<sub>1c</sub> interferiscono anche con i dati del SMBG, tra cui le variazioni dell'ematocrito e l'ipertrigliceridemia, sebbene vi siano anche variabili più strettamente legate a influenze ambientali, tra cui la temperatura e il grado di umidità. Sono da annoverare, poi, i cosiddetti errori di esecuzione, che possono dipendere dallo stesso operatore, come l'errato inserimento del codice delle strisce, la cattiva

conservazione delle stesse, il campione ematico non adeguato, o dall'educatore, come la mancata comprensione del significato "HI" e "LO" e dell'unità di misura. Fondamentali, a questo riguardo, sono le verifiche periodiche, raccomandate espressamente anche dall'ADA (American Diabetes Association), della tecnica dell'automonitoraggio, dell'accuratezza dei risultati e delle capacità di utilizzo e di interpretazione di essi da parte del paziente stesso<sup>5</sup>.

Sempre in merito ai glucometri, un aspetto meritevole di attenzione riguarda la capacità di alcuni di essi di fornire il risultato della glicemia come espresso su plasma piuttosto che su sangue intero. Di fatto, vi è una differenza di circa l'11% tra la concentrazione di glucosio plasmatica e il corrispondente valore su sangue intero<sup>6</sup>, per cui è di "cruciale importanza", come cita testualmente una recente *position statement* dell'ADA<sup>5</sup>, "che le persone affette da diabete sappiano se i loro glucometri forniscono risultati plasmatici o su sangue intero". In questo senso le ditte fornitrici di *meter* potrebbero, a nostro avviso, fare qualche sforzo in più, per cercare di fornire specifiche tecniche più chiare a riguardo, dal momento che non è sempre agevole risalire dalle informazioni che accompagnano i reflattometri a questo, pur semplice, dato.

Ancora, un breve accenno merita l'aspetto della falsificazione dei risultati del SMBG da parte dei pazienti, più spesso adolescenti. La falsificazione dei dati del diario glicemico è una evenienza molto comune, più comune di quanto si pensi e, senza dubbio, imprevedibile. È molto interessante, a riguardo, un'osservazione pubblicata su *Diabetes Care* di qualche anno fa, la quale sottolinea come, anche in un gruppo di pazienti altamente motivato, come le donne in gravidanza, tale aspetto possa essere estremamente frequente, arrivando, come nel caso dello studio in questione, a compromettere il 50% dei dati rilevati<sup>7</sup>. Il sospetto della manipolazione dei risultati può sorgere quando osserviamo, nel caso di diari "cartacei", il ripetersi degli stessi numeri, molto spesso sono numeri "pari" o terminanti con lo "zero". Ancora, è possibile che i pazienti, in questo caso consapevoli del sistema "memoria", utilizzino le soluzioni "standard" del glucometro, spacciandole per misurazioni glicemiche capillari. È chiaro che, di fronte all'evenienza di una falsificazione dei dati del SMBG, si impone la necessità di rivalutare il programma dell'autocontrollo stesso in relazione alla *compliance* e alla qualità di vita del paziente.

Un'ultima riflessione riguarda la definizione dell'autocontrollo inteso come strumento inserito in un processo educativo progressivo e mirato, volto all'*empowerment* del paziente. È questo il vero ruolo dell'autocontrollo che, per risultare vantaggioso, efficace e indispensabile, deve essere percepito come necessario dal paziente stesso, utilizzato in maniera cosciente e proporzionata agli obiettivi e alle situazioni, deve ridurre e non aumentare l'ansia e la depressione, migliorando la qualità di vita dei nostri pazienti.

## Flow-chart diagnostico-terapeutica

Donna di 53 anni, affetta da diabete mellito tipo 2 in cattivo compenso glicemico

Anamnesi	<p>A 38 anni diagnosi di diabete mellito tipo 2, trattato inizialmente con ipoglicemizzanti orali, da oltre 10 anni in terapia combinata (ipoglicemizzanti orali-insulina)          Compenso glicemico insoddisfacente nel corso degli ultimi 5 anni          Retinopatia diabetica non proliferativa diagnosticata a 43 anni          Rischio di ipertensione arteriosa sistemica a 48 anni          Steatosi epatica e vasculopatia carotidea di recente riscontro</p>
Esame obiettivo gennaio 2004	<p>BMI 26,9 kg/m<sup>2</sup>, circonferenza vita 98 cm;          pressione arteriosa 145/85 mmHg          Epatomegalia con margine inferiore epatico debordante 2 cm dall'arcata costale</p>
Esami di laboratorio gennaio 2004	<p>Glicemia 289 mg/dl, HbA<sub>1c</sub> 8,8%          LDL-C 141 mg/dl, HDL-C 38 mg/dl, TG 175 mg/dl          Escrezione urinaria di albumina: nella norma          Esplorazione del fondo oculare: retinopatia diabetica non proliferante          Ecodoppler dei tronchi epiaortici: angiosclerosi di modesta entità          ECG: nulla di rilievo</p>
Diagnosi	<p>Diabete mellito tipo 2          Retinopatia diabetica non proliferante          Dislipidemia mista          Vasculopatia dei tronchi sovraortici          Ipertensione arteriosa sistemica          Steatosi epatica</p>
Terapia	<p>Misure non farmacologiche          Terapia insulinica multi-iniettiva          Metformina          Statina          ASA          Inibitore angiotensina II          Calcio-antagonista</p>
Follow-up giugno 2004	<p>Iniziale miglioramento del compenso glicemico, seguito da un nuovo peggioramento          Glicemia 316 mg/dl, HbA<sub>1c</sub> 10,2%          Il peggioramento del controllo glicemico era stato causato dall'automonitoraggio glicemico domiciliare eseguito misurandone i valori in mmol/L piuttosto che mg/dl</p>
Follow-up dicembre 2004	<p>Miglioramento del controllo glicemico          Glicemia 126 mg/dl, HbA<sub>1c</sub> 7,2%          Fabbisogno insulinico 36 U/die          LDL-C 105 mg/dl, HDL-C 52 mg/dl, TG 161 mg/dl          Escrezione urinaria di albumina: nella norma          Esplorazione del fondo oculare ed ecodoppler dei tronchi epiaortici: invariati          ECG: nulla di rilievo</p>

## Bibliografia

- Rohlfing CL, Wiedmeyer HM, Little RR, England JD, Tennill A, Goldstein DE. *Defining the relationship between plasma glucose and HbA(1c): analysis of glucose profiles and HbA(1c) in the Diabetes Control and Complications Trial*. Diabetes Care 2002;25:275-8.
- Gallo A, Tiengo A. *L'autocontrollo domiciliare della glicemia nei soggetti con diabete mellito tipo 2*. G It Diabetol Metab 2005;25:213-20.
- American Diabetes Association. *Standards of medical care in diabetes. Position statement*. Diabetes Care 2006;28:S4-S42.
- Sacks DB, Bruns DE, Goldstein DE, Maclaren NK, McDonald JM, Parrott M. *Guidelines and recommendations for laboratory analysis in the diagnosis and management of diabetes mellitus*. Clin Chem 2002;48:436-72.
- American Diabetes Association. *Self-monitoring of blood glucose. Consensus statement*. Diabetes Care 1994;17:81-6.
- D'Orazio P, Burnett RW, Fogh-Andersen N, Jacobs E, Kuwa K, Kulpmann WR et al. *Approved IFCC recommendation on reporting results for blood glucose*. Clin Chem 2005;51:1573-6.
- Ladzynski P, Wojcicki JM, Jozwicka E, Blachowicz J, Krzymien J. *Reliability of blood glucose self-monitoring and its influence on glycemic control in highly motivated type 1 diabetic patients*. Diabetes Care 1999;22:854-6.