

ME vol. 3n. 1 Marzo 2003 & DIA

Aggiornamento
e Formazione in
Diabetologia e
Malattie **M**etaboliche

Direttori

M. Comaschi, C. Cricelli

Comitato di Redazione

U. Alecci, V. Borzi, A. Cimino, G. Vespasiani, G. Medea, M. Passamonti

Direttore Responsabile
Patrizia Alma Pacini

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

Edizione

Pacini Editore SpA • Via A. Gherardesca 1 • 56121 Ospedaletto Pisa
Tel. +39-050-313011 • Fax +39-050-3130300
E-mail: Pacini.Editore@pacinieditore.it • <http://www.Pacinionline.it>

Staff Marketing Pacini Editore Medicina

Andrea Tognelli
Medical Project - Marketing Director
tel. 050 31 30 255
atognelli@pacinieditore.it

Fabio Poponcini
Sales Manager
tel. 050 31 30 218
fpoponcini@pacinieditore.it

Manuela Mori
Advertising Manager
tel. 050 31 30 217
mmori@pacinieditore.it

Redazione

Lucia Castelli • lcastelli@pacinieditore.it

Stampa

Industrie Grafiche Pacini • Ospedaletto Pisa

A.N.E.S.
ASSOCIAZIONENAZIONALE
EDITORIA PERIODICA SPECIALIZZATA

PACINIeditore
MEDICINA

Norme redazionali

MeDia Aggiornamento e Formazione in Diabetologia e Malattie Metaboliche è un periodico trimestrale patrocinato dall'Associazione Medici Diabetologi (AMD) e dalla Società di Medicina Generale (SIMG), Rassegne stampa, Recensioni, Articoli Originali. La rivista pubblica contributi redatti in forma di Editoriali, Articoli di aggiornamento, Casi Clinici, Report Congressi, Recensioni, Annunci di Congressi e di ECM.

Gli articoli scientifici originali dovranno essere accompagnati da una dichiarazione firmata dal primo Autore, nella quale si attesti che i contributi sono inediti, non sottoposti contemporaneamente ad altra rivista, ed il loro contenuto conforme alla legislazione vigente in materia di etica della ricerca. Gli Autori sono gli unici responsabili delle affermazioni contenute nell'articolo e sono tenuti a dichiarare di aver ottenuto il consenso informato per la sperimentazione e per la riproduzione delle immagini. La Redazione accoglie solo i testi conformi alle norme editoriali generali e specifiche per le singole rubriche. La loro accettazione è subordinata alla revisione critica di esperti, all'esecuzione di eventuali modifiche richieste ed al parere conclusivo del Direttore.

Il Direttore del Giornale si riserva inoltre il diritto di richiedere agli Autori la documentazione dei casi e dei protocolli di ricerca, qualora lo ritenga opportuno.

Nel caso di provenienza da un Dipartimento Universitario o da un Ospedale il testo dovrà essere controfirmato dal responsabile del Reparto (U.O.O., Clinica Universitaria ...).

Conflitto di interessi: nella lettera di accompagnamento dell'articolo, gli Autori devono dichiarare se hanno ricevuto finanziamenti o se hanno in atto contratti o altre forme di finanziamento, personali o istituzionali, con Enti Pubblici o Privati, anche se i loro prodotti non sono citati nel testo. Questa dichiarazione verrà trattata dal Direttore come una informazione riservata e non verrà inoltrata ai revisori. I lavori accettati verranno pubblicati con l'accompagnamento di una dichiarazione *ad hoc*, allo scopo di rendere nota la fonte e la natura del finanziamento.

Norme generali

Testo: in lingua italiana, in triplice copia, dattiloscritto, su facciata unica, con ampio margine, massimo 25 righe per pagina, con numerazione delle pagine a partire dalla prima e corredato di:

- 1) titolo del lavoro;
- 2) parole chiave;
- 3) riassunto strutturato;
- 4) titolo e didascalie delle tabelle e delle figure.

Titolo del lavoro, parole chiave e riassunto vanno forniti sia in italiano che in inglese.

Non si accettano articoli che non siano accompagnati dal relativo dischetto su cui è registrata l'ultima versione corretta del testo, corrispondente alla copia dattiloscritta. Il testo deve essere scritto con programmi Word per Dos o Macintosh versione 2.0 e successive.

Le bozze dei lavori saranno inviate per la correzione al primo degli Autori salvo diverse istruzioni. Gli Autori si impegnano a restituire le bozze corrette entro e non oltre 10 giorni dal ricevimento; in difetto i lavori saranno pubblicati dopo revisione fatta dalla Redazione che però declina ogni responsabilità per eventuali inesattezze sia del dattiloscritto che delle indicazioni relative a figure e tabelle.

Nella **prima pagina** devono comparire:

il *titolo* (conciso); le *parole chiave*; i *nomi* degli Autori e l'*Istituto* o *Ente* di appartenenza; la *rubrica* cui si intende destinare il lavoro (decisione che è comunque subordinata al giudizio del Direttore);

il *nome*, l'*indirizzo* ed il *recapito telefonico* dell'Autore cui sono destinate la corrispondenza e le bozze.

Nella **seconda pagina** comparirà il riassunto (non più di **200** parole, strutturato secondo le sezioni **Background, Obiettivi, Metodi, Risultati, Conclusioni**) e nelle **ultime** la bibliografia, le didascalie di tabelle e figure e l'eventuale menzione del Congresso al quale i dati dell'articolo siano stati comunicati (tutti o in parte).

Tabelle: (3 copie), devono essere contenute nel numero (evitando di presentare lo stesso dato in più forme), dattiloscritte una per pagina e numerate progressivamente.

Figure: (3 copie), vanno riprodotte in foto e numerate sul retro con indicazione dell'orientamento. I grafici ed i disegni possono essere in fotocopia, purché di buona qualità.

Bibliografia: va limitata alle voci essenziali identificate nel testo con numeri arabi ed elencate al termine del dattiloscritto nell'ordine in cui sono state citate, avvalendosi delle abbreviazioni internazionali.

Esempi di corretta citazione bibliografica per:

Articoli e riviste:

Bianchi M, Laurà G, Recalcati D. *Il trattamento chirurgico delle rigidità acquisite del ginocchio*. Minerva Ortopedica 1985;36:431-8.

Libri:

Tajana GF. *Il condrome*. Milano: Edizioni Mediamix 1991.

Capitoli di libri o atti di Congressi:

Krmpotic-Nemanic J, Kostovis I, Rudan P. *Aging changes of the form and infrastructure of the external nose and its importance in rhinoplasty*. In: Conly J, Dickinson JT, eds. *Plastic and Reconstructive Surgery of the Face and Neck*. New York: Grune and Stratton 1972:84.

Ringraziamenti, indicazioni di grants o borse di studio, vanno citati al termine della bibliografia.

Le note, contraddistinte da asterischi o simboli equivalenti, compariranno nel testo a piè di pagina.

Termini matematici, formule, abbreviazioni, unità e misure devono conformarsi agli standards riportati in Science 1954;120:1078.

I farmaci vanno indicati col nome della molecola/e. Solo se inevitabile potranno essere citati col nome commerciale (scrivendo in maiuscolo la lettera iniziale del prodotto).

Norme specifiche per le singole rubriche

1. Editoriali: sono intesi come considerazioni generali e pratiche su temi d'attualità, in lingua italiana, sollecitati dal Direttore o dai componenti il Comitato di redazione. È omesso il riassunto.

2. Articoli d'aggiornamento: possono anche essere commissionati dal Direttore. Di regola non devono superare le 20 pagine dattiloscritte, comprese tabelle, figure e voci bibliografiche. Legenda di tabelle e figure sono a parte. È omesso il riassunto. *È opportuno segnalare i paragrafi che dovranno essere graficamente messi in evidenza.*

3. Articoli originali: comprendono lavori che offrono un contributo nuovo o frutto di una consistente esperienza, anche se non del tutto originale, in un determinato settore.

Devono essere suddivisi nelle seguenti parti: introduzione, materiale e metodo, risultati, discussione e conclusioni.

Il testo non deve superare le 15 pagine dattiloscritte comprese iconografia, bibliografia e riassunto (max. 200 parole). Legenda di ta-

belle e figure a parte. L'abstract, in lingua inglese, non deve superare le 200 parole e va suddiviso di regola nelle seguenti sezioni: *Objective(s)*, *Method(s)*, *Result(s)*, *Conclusion(s)*. Nella sezione *Objective(s)* va sintetizzato con chiarezza l'obiettivo (o gli obiettivi) del lavoro, vale a dire l'ipotesi che si è inteso verificare; nei *Methods* va riportato il contesto in cui si è svolto lo studio, il numero e il tipo di soggetti analizzati, il disegno dello studio (randomizzato, in doppio cieco ...), il tipo di trattamento e il tipo di analisi statistica impiegata. Nella sezione *Results* vanno riportati i risultati dello studio e dell'analisi statistica. Nella sezione *Conclusion(s)* varioportato il significato dei risultati soprattutto in funzione delle implicazioni cliniche. *È opportuno segnalare i paragrafi che dovranno essere graficamente messi in evidenza.*

4. Articoli originali brevi: comprendono brevi lavori (non più di 3 pagine di testo) con contenuto analogo a quello degli Articoli originali e come questi suddivisi. Sono ammesse 2 tabelle o figure e una decina di voci bibliografiche. Non è prevista correzione di bozze da parte dell'Autore. *È opportuno segnalare i paragrafi che dovranno essere graficamente messi in evidenza.*

5. Casi clinici: vengono accettati dal Comitato di Redazione solo lavori di interesse didattico e segnalazioni rare.

La presentazione comprende l'esposizione del caso ed una discussione diagnostico-differenziale.

Il testo deve essere conciso e corredato, se necessario, di 1-2 figure o tabelle e di pochi riferimenti bibliografici essenziali. Il riassunto è di circa 50 parole.

6. La ricerca italiana sulle riviste in lingua inglese: verrà pubblicata la versione italiana del riassunto di lavori originali in lingua inglese, inviata da Autori italiani che ritengano il contributo di interesse relativamente alle discipline di area metabolica.

7. Lettere alla direzione: possono far riferimento a problemi di interesse relativamente alle discipline di area metabolica oppure ad articoli già pubblicati.

Nel secondo caso la lettera verrà preventivamente inviata agli Autori dell'articolo e l'eventuale risposta degli stessi pubblicata in contemporanea. La loro estensione non dovrebbe superare le due pagine dattiloscritte, precedute dal titolo. È richiesta la sola lingua italiana.

8. Dai Libri: la rivista si riserva di fare e/o pubblicare le recensioni di libri che le venissero proposti.

Il testo, di 1-2 pagine, dovrà essere in italiano.

Gli scritti (ed il relativo dischetto) di cui si fa richiesta di pubblicazione vanno indirizzati a:

Pacini Editore SpA- Ufficio Editoriale, via Gherardesca, 56121 Ospedaletto (PI). E-mail: Pacini.Editore@pacineditore.it



Finito di stampare presso le Industrie Grafiche della Pacini Editore S.p.A. nel mese di Aprile 2003

Promemoria per gli Autori

- Q Lettera di accompagnamento dell'articolo con dichiarazione che si tratta di lavoro inedito, non sottoposto contemporaneamente ad altra rivista e, se del caso, che gli Autori sono in possesso del consenso informato dei pazienti alla sperimentazione e/o alla riproduzione delle immagini.
- Q Tre copie del testo.
- Q Parole chiave in italiano e in inglese.
- Q Riassunto in italiano e in inglese.
- Q Tre copie di figure e tabelle.
- Q Didascalie in italiano oppure in inglese.

Abbonamenti

MeDia Aggiornamento e Formazione in Diabetologia e Malattie Metaboliche è un periodico trimestrale.

I prezzi degli abbonamenti annuali per i NON Soci sono i seguenti:

Italia € 52,00; estero € 67,00. Questo fascicolo € 18,00.

Le richieste di abbonamento ed ogni altra corrispondenza relativa agli abbonamenti vanno indirizzate a:

MeDia Aggiornamento e Formazione in Diabetologia e Malattie Metaboliche

Pacini Editore S.p.A., via Gherardesca - 56121 Ospedaletto (PI)

Tel. 050 313011 - Fax 050 3130300

E-mail: Pacini.Editore@pacineditore.it • <http://www.pacinionline.it>



Editoriale

- Prevenire il diabete mellito tipo 2? È possibile!
Evidenze e strategie per il Medico di Medicina Generale
G. Medea » 11

- Raccomandazioni per la terapia medica nutrizionale del diabete mellito
F. Tomasi, G. Pipicelli, G. Fatati, S. Leotta, M. Prillo, M. Tagliaferro » 18

Aggiornamenti

- Il piede diabetico
G. Boffano » 24

- Il “rischio” diabete e l’uso di aspirina
R. Assaloni, A. Ceriello » 33

Il caso clinico

- Una depressione particolare
M. Pigni » 39

Report Congressi e Convegni

- XIX Congresso Nazionale della Società Italiana di Medicina Generale
Sessioni Area Metabolica
U. Alecci, G. Medea, M. Passamonti » 43

Notizie dal Web

- L’educazione del paziente diabetico: www.aemmedi.it/thesaurus
L. Monge » 45

Una pagina per il paziente

- Raccomandazioni sull’uso dell’autocontrollo domiciliare della glicemia.
Dieci regole da tenere a mente
S. Lostia » 48

Sezione di autovalutazione

- La prevenzione del diabete mellito tipo 2
G. Medea » 50

Risposte al precedente questionario

- Questionario sui nuovi farmaci ipoglicemizzanti orali
D. Cucinotta » 52

Notizie dal mondo del farmaco

Risultati di un'analisi post-hoc dello Studio RENAAL.....	pag.	54
Dallo Studio HPS nuove strategie di prevenzione cardiovascolare nei pazienti diabetici	»	56
Commento dell'articolo: "Controllo glicemico con Repaglinide vs. Glimepiride nel diabete di tipo 2", presentato in occasione del congresso ADA - San Francisco 2002	»	62

Editoriale

Prevenire il diabete mellito tipo 2? È possibile! Evidenze e strategie per il Medico di Medicina Generale

La prevenzione (primaria e secondaria) del diabete mellito rappresenta una tra le più grandi sfide in campo diabetologico, ed è un argomento ancora molto dibattuto, anche se esistono già numerose evidenze in letteratura e raccomandazioni da parte di comitati di esperti e Società Scientifiche.

La prevenzione del diabete tipo 1 non è di pertinenza della Medicina Generale, anche perché utilizza procedure ancora in gran parte sperimentali. In particolare sono in fase di definizione alcuni problemi cruciali quali:

- l'individuazione dei soggetti a rischio di sviluppare la malattia;
- l'età in cui iniziare lo screening di questi soggetti;
- gli interventi farmacologici più efficaci.

La prevenzione del diabete tipo 2, invece, rappresenta un obiettivo primario per tutti i sistemi sanitari, soprattutto in quelli dei paesi industrializzati, nei quali la prevalenza della malattia (e delle sue complicanze) è in forte aumento.

La comparsa del diabete tipo 2 è influenzata da fattori genetici, ma soprattutto ambientali e comportamentali, su alcuni dei quali è possibile intervenire per ridurre il rischio di sviluppare la malattia. Attualmente non sappiamo se questi fattori agiscano allo stesso modo in tutte le popolazioni e in tutti gli individui.

Prevenzione primaria del diabete tipo 2: le evidenze

Alcuni trial hanno dimostrato che è possibile rallentare o impedire la comparsa del diabete mellito tipo 2. Essi nella maggior parte dei casi riguardano soggetti con IGT (*Impaired Glucose Tolerance* = alterata tolleranza glucidica), ma esistono evidenze anche in soggetti euglicemici e senza alterata tolleranza.

In particolare:

1. nello Studio d'intervento di Malmö¹ si è dimostrato che le modificazioni dello stile di vita non soltanto inducono una riduzione della conversione da IGT a diabete mellito, ma anche l'annullamento dell'eccesso di mortalità di questi soggetti²;
2. il *Diabetes Prevention Program*³ ha dimostrato che l'aumento dell'attività fisica (30 minuti il giorno di camminata per 5 giorni la settimana) e modifiche delle abitudini alimentari capaci di indurre anche un moderato calo di peso (non superiore al 7%), comportano una riduzione del 58% del tasso di conversione da IGT a diabete mellito. In un braccio dello studio nel quale le modifiche erano state solo suggerite, ma non perseguite in modo aggressivo, i pazienti (tutti obesi) ricevevano metformina e la riduzione è stata inferiore (30%). Il braccio trattato con troglitazone è stato interrotto a causa del ritiro del farmaco per la sua epatotossicità;
3. il *Diabetes Prevention Study*⁴ ha raggiunto risultati molto simili dimostrando che in soggetti ad alto rischio per diabete tipo 2 (e in particolare in quelli con IGT),

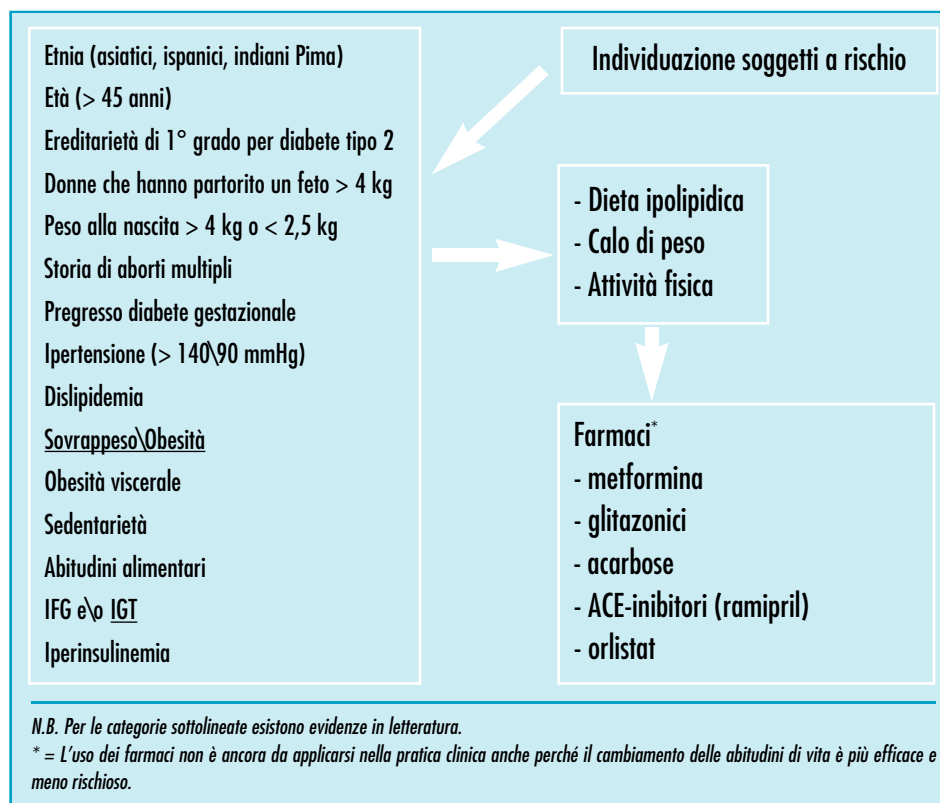
- in grado di ottenere una riduzione del 5% del peso corporeo (grazie ad attività fisica e dieta), il rischio di diabete si riduce del 61%. Tale riduzione del rischio raddoppia per ogni perdita di 3 kg di peso corporeo;
- nello Studio STOP-NIDDM⁵, 682 pazienti con alterata tolleranza al glucosio sono stati assegnati al trattamento con acarbose e 686 al placebo. Il 32% dei pazienti trattati con acarbose (contro il 42% del gruppo placebo) hanno sviluppato diabete (rischio relativo: 0,75%; $p = 0,0015$). Inoltre l'acarbose, a differenza del placebo, ha ristabilito in modo significativo la normale tolleranza al glucosio;
 - lo studio XENDOS⁶ ha coinvolto 3.304 soggetti obesi (BMI > 29, media 37 ± 4), con normale tolleranza glicidica nel 79% dei casi e con IGT nel restante 21%. Il 50% circa di questi soggetti è stato trattato con placebo e l'altro con orlistat (120 mg 3 volte al dì), in combinazione, in entrambi i casi, con interventi sullo stile di vita. Questi ultimi consistevano in una riduzione della quota calorica giornaliera di 800 kcal, insieme a raccomandazioni per l'incremento dell'attività fisica quotidiana. Il gruppo orlistat ha avuto, rispetto al gruppo con solo modificazione dello stile di vita, un riduzione significativa dell'incidenza del diabete mellito tipo 2 (RR -37%) e del calo di peso (-11,4 vs. -7,5 kg ad un anno e -6,9 vs. -4,1 kg dopo 4 anni);
 - l'HOPE Study⁷ ha dimostrato che un gruppo di soggetti ad alto rischio cardiovascolare trattato con ramipril ha avuto un minor rischio di diabete rispetto a quello trattato con placebo. È possibile che la terapia con ACE-inibitori, migliorando la sensibilità insulinica, possa ridurre il rischio di diabete in associazione alla dieta e all'esercizio fisico.
- È possibile rallentare o forse impedire la comparsa del diabete mellito tipo 2 suggerendo a tutti i pazienti a rischio (Tab. I), ed in particolare nei soggetti con IGT e in quelli obesi, un programma di modificazione dello stile di vita (dieta ipolipidica, calo di peso, attività fisica regolare). Questi interventi migliorano la resistenza all'insulina, riducendo lo stress sulle beta-cellule pancreatiche, la cui progressiva perdita di funzione funge da elemento accelerante la comparsa d'iperglicemia. È importante anche ricordare che la riduzione del rischio di sviluppare diabete è funzione della regolarità e dell'intensità dell'attività fisica e quindi della spesa energetica (direttamente proporzionale)⁸.
 - L'impiego di *farmaci* (metformina, glitazonici, acarbose, ACE-inibitori, orlistat) potrebbe migliorare l'efficacia di dieta ed attività fisica, ma tale tipo d'intervento farmacologico non è ancora raccomandato nella pratica clinica con un uso estensivo e metodico.

La diagnosi precoce del diabete tipo 2 è un problema di grande rilevanza in Medicina Generale, soprattutto se si estende il suo significato oltre che alla diagnosi della malattia nelle sue fasi iniziali anche e soprattutto a quella dei casi misconosciuti. Secondo l'OMS, infatti, il numero dei soggetti con diabete non diagnosticato è pari (o molto vicino) a quello dei diagnosticati. D'altra parte è molto probabile che la ritardata diagnosi sia un fattore favorente la comparsa di complicanze micro- e/o macrovascolari (già presenti al momento della diagnosi clinica nel 30% dei pazienti)^{9,10}.

La prevenzione primaria del diabete tipo 2: le strategie in Medicina Generale (Fig. 1)

Prevenzione secondaria del diabete mellito tipo 2: le strategie

Figura 1. Prevenzione primaria del diabete tipo 2.



Quali test utilizzare

1. Il test più semplice e meno costoso è certamente la *glicemia a digiuno* ed è quello da utilizzare (considerando la numerosità dei soggetti da indagare) per lo screening della popolazione generale (indipendentemente dalla presenza di fattori di rischio). Se la glicemia risultasse compresa tra 110 e 125 mg/dl l'iter diagnostico dovrebbe proseguire con un test da carico orale con 75 g di glucosio (*Oral Glucose Tolerance Test* - OGTT). La glicemia a digiuno è, però, un test con bassa sensibilità, perciò molti casi di diabete e d'intolleranza glicidica (*Impaired Glucose Tolerance* - IGT) possono passare inosservati. Infatti, il 70% dei soggetti con IGT e il 30-40% dei casi di diabete non diagnosticato presenta una glicemia a digiuno normale e potrebbero essere identificati solo con l'OGTT. Eseguendo quest'ultimo test nei soggetti con alterata glicemia a digiuno (*Impaired Fasting Glucose* - IFG) esso sarebbe necessario nel 12% della popolazione e permetterebbe di identificare il 69% dei soggetti con diabete, ma solo il 29% dei soggetti con IGT. Per riconoscere il 93% dei soggetti con diabete e l'82% di quelli con IGT si dovrebbe eseguire l'OGTT in tutti i soggetti con glicemia > 100 mg/dl (vale a dire nel 50% della popolazione generale)¹¹.
2. L'OGTT è un esame più sensibile, ma è più costoso e richiede più tempo (oltre ad essere meno accettato dai pazienti). La strategia di eseguire in prima battuta l'OGTT solo nei soggetti ad alto rischio (più fattori di rischio associati) è consigliabile, ma da verificare come efficacia¹¹.

Quali soggetti sottoporre a screening

L'American Diabetes Association¹² (ADA) consiglia di eseguire una glicemia a digiuno in tutti i soggetti di età > 45 anni e se normale ripeterla ogni 3 anni. Il test dovrebbe essere iniziato prima ed essere eseguito più spesso (anche ogni anno) nelle categorie a rischio (anche con uno solo dei fattori, oltre all'età, elencati nella Tabella I). Per l'identificazione della popolazione ad alto rischio (da sottoporre direttamente ad OGTT) si può utilizzare anche un semplice test proposto sempre dall'ADA (Tab. II) che il paziente può eseguire autonomamente.

Tabella I. Fattori di rischio per il diabete tipo 2 (Diabetes Care 1997;20:1183-97, mod.).

A. Non modificabili

- Etnia (asiatici, ispanici, indiani Pima)
- Età (45 anni)
- Familiarità di 1° grado per diabete tipo 2
- Donne che hanno partorito un feto > 4 kg
- Progresso diabete gestazionale (curato o meno con insulina)
- Peso alla nascita > a 4 kg o < a 2,5 kg
- Storia di aborti multipli

B. Modificabili

- Iperensione (> 140/90 mmHg)
- Dislipidemia (in particolare l'ipertrigliceridemia > 250 mg/dl e/o HDL < 35 mg/dl)
- Sovrappeso/obesità (peso corporeo > 120% del peso corporeo ideale o BMI ≥ 27)
- Obesità viscerale (circonferenza addominale ≥ 102 cm maschio, 88 cm femmina)
- Sedentarietà
- Abitudini alimentari (dieta ipercalorica e/o iperlipidica)
- IFG e/o IGT
- Iperinsulinemia

Alcuni Autori¹³ suggeriscono di selezionare la popolazione ad alto rischio sulla base di tre fattori: età, BMI e familiarità di 1° grado (Tab. III).

Sulla base di queste considerazioni, il Medico di Medicina Generale può gestire il problema della diagnosi precoce del diabete tipo 2 con le seguenti modalità operative:

1. Nei pazienti senza fattori di rischio per diabete di età > 45 anni: prescrivere la glicemia a digiuno (anche in maniera opportunistica, per esempio in occasione di esami effettuati per qualsiasi altro motivo come check-up, controlli per malattie acute o croniche, ecc.).
 - a. Se il test è normale, può essere ripetuto dopo tre anni.
 - b. Se la glicemia indica una condizione di IFG, il paziente deve essere avviato

Le procedure per la prevenzione secondaria del diabete tipo 2 in Medicina Generale (Fig. 2)

Tabella II. Test di autovalutazione del rischio per diabete tipo 2.

1) Il mio indice di massa corporea è uguale o superiore a 27 (allegata tabella)	Si 5
2) Ho un'età inferiore a 65 anni e svolgo poca o nessuna attività fisica nel corso della giornata	Si 5
3) Ho un'età compresa tra i 45 e i 65 anni	Si 5
4) Ho un'età pari o superiore a 65 anni	Si 9
5) Sono una donna che ha partorito un bimbo di peso uguale o superiore a 4 kg	Si 1
6) Ho un fratello o sorella diabetici	Si 1
7) Ho un genitore diabetico	Si 1

Punteggio: 3-9: basso rischio; ≥ 10 : alto rischio.

Tabella III. Attribuzione del rischio per diabete tipo 2.

ETÀ	0-29	0
	30-44	1
	45-60	2
BMI	< 25	0
	25-29	1
	30	2
FAMILIARITÀ	1*	1
	2**	2
	3***	3

Alto rischio: punteggio ≥ 3 .

* = 1 parente di 1° grado; ** = 2 parenti, di cui almeno 1 di primo grado; *** = 3 parenti, di cui almeno 1 di primo grado.

- all'esecuzione dell'OGTT. Se l'OGTT è normale (oppure conferma la condizione di IFG) la glicemia a digiuno (ed eventualmente l'OGTT) può essere ripetuta ogni anno.
2. Nei *soggetti a rischio*, la glicemia a digiuno deve essere eseguita anche prima dei 45 anni.
 - a. Se il test è normale, può essere ripetuto ogni anno.
 - b. Se la glicemia indica una condizione di IFG, il paziente deve essere avviato all'esecuzione dell'OGTT. Se l'OGTT è normale (oppure conferma la condizione di IFG) la glicemia a digiuno (ed eventualmente l'OGTT) deve essere ripetuta ogni anno.
 3. Nei *soggetti ad alto rischio* per diabete (più fattori associati), oltre alla glicemia a digiuno *si può valutare* la possibilità di eseguire direttamente l'OGTT (entrambi i test almeno una volta l'anno).
 4. Nei *soggetti IGT o IFG + IGT* la glicemia a digiuno (ed eventualmente l'OGTT) dovrebbe essere eseguita ogni 6 mesi¹⁴.

Tabella IV. Schema riassuntivo sulle procedure per la prevenzione del diabete mellito 2 in Medicina Generale.

	Primaria	Secondaria
Selezione popolazione	Soggetti con IGT Obesi con BMI > 27	a) Popolazione generale > 45 anni b) Soggetti ad alto rischio
Strumento	• Dieta • Attività fisica regolare	• Glicemia a digiuno* • OGTT*
	Farmaci (acarbose, metformina, orlistat, ramipril)**	

* = Glicemia a digiuno nella popolazione generale > 45 anni, OGTT in soggetti a rischio; ** = L'uso dei farmaci non è ancora da applicarsi nella pratica clinica anche perché il cambiamento delle abitudini di vita è più efficace e meno rischioso.

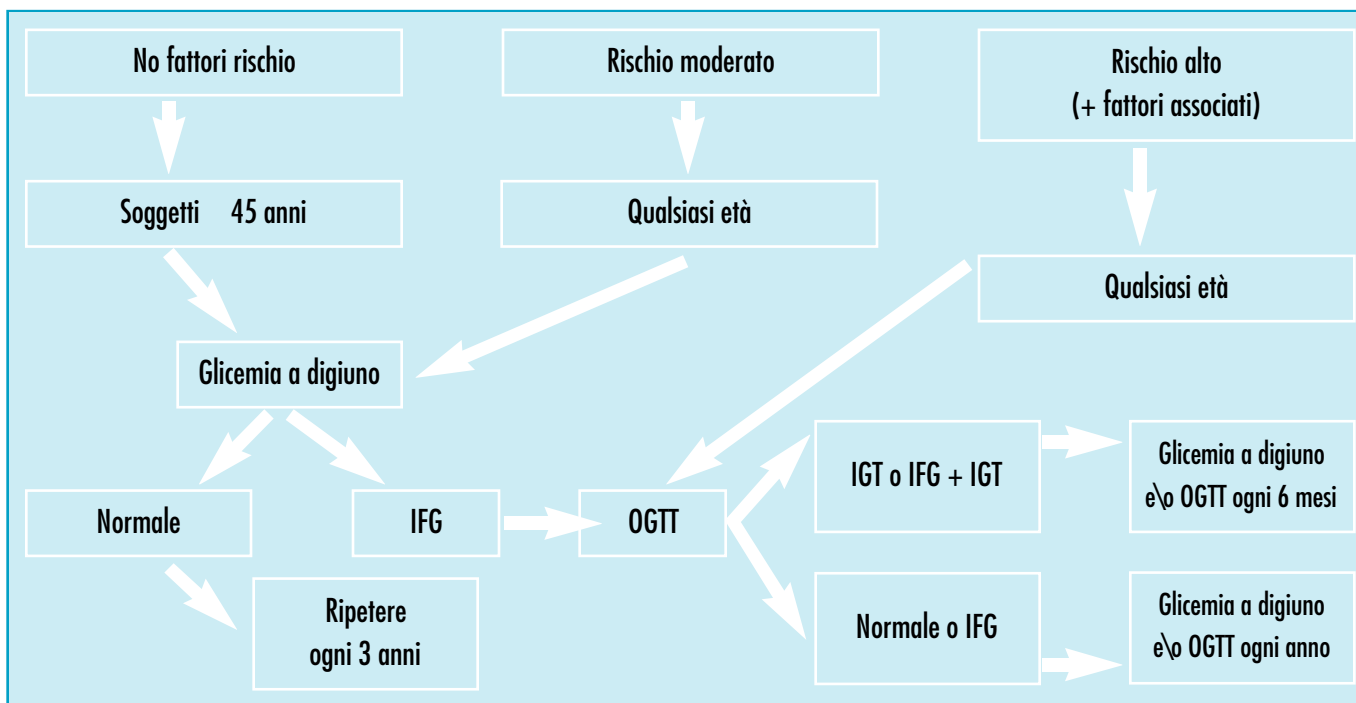
La Medicina Generale italiana ha oggi tutte le potenzialità per interventi di prevenzione primaria e secondaria del diabete mellito tipo 2, sia sulla popolazione generale, sia selezionando (grazie ai periodici e costanti contatti con tutti gli assistiti) i gruppi più a rischio.

È opportuno, comunque, considerare che, sia pur con le modalità descritte in questo articolo, che escludono lo “screening di massa”, il numero di persone da sottoporre a test (glicemia a digiuno o OGTT) resta considerevole. A grandi linee, il numero delle glicemie a digiuno da prescrivere ogni anno (per un Medico di Medicina Generale con 1.500 scelte) potrebbe oscillare tra le 300 e le 400, e quello delle OGTT tra le 100 e le 150!

Un programma di screening rigoroso, inoltre, aumenta in modo considerevole il

Considerazioni finali

Figura 2. Prevenzione secondaria del diabete tipo 2.



numero di persone diagnosticate con diabete mellito con un incremento certo della spesa almeno per accertamenti, presidi e farmaci.

D'altra parte non si possono trascurare i possibili (e molteplici) effetti positivi di interventi di prevenzione primaria e secondaria del diabete mellito, ed in particolare:

1. la riduzione dell'incidenza di malattia (oggi in costante crescita);
2. la possibilità di seguire i pazienti diabetici con un attento programma di follow-up, concertato tra Medico di Medicina Generale e diabetologi, fin dalle prime fasi della malattia e quindi di ridurre l'incidenza delle complicanze acute e croniche;
3. i benefici sulla qualità di vita dei pazienti;
4. la riduzione dei costi complessivi a carico del SSN sia diretti (per ricoveri), sia indiretti.

Gerardo Medea

*Responsabile Nazionale Area Metabolica,
Società Italiana di Medicina Generale, Brescia*

Bibliografia

- ¹ Eriksson K, Lindgarde F. *Prevention of type 2 diabetes mellitus by diet and physical exercise: the 6-year Malmo feasibility study*. Diabetologia 1991;34:891-8.
- ² Eriksson K, Lindgarde F. *No excess 12-year mortality in men with impaired glucose tolerance who participated in the Malmo Preventive Trial with diet and exercise*. Diabetologia 1998;41:65-71.
- ³ The Diabete Prevention Program. *Baseline characteristics of the randomized cohort*. Diabetes Care 2000;23:1619-34.
- ⁴ Tuomilehto J, Lindstrom J, Eriksson JG, Valle TT, Hamalainen H, Ilanne-Parikka P, et al. *Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance*. N Engl J Med 2001;344:1343-50.
- ⁵ Chiasson JL, Josse RG, Gomis R, Hanefeld M, Karasik A, Laakso M. *Acarbose for prevention of type 2 diabetes mellitus: the STOP-NIDDM randomised trial*. Lancet 2002;359:2072-7.
- ⁶ Sjöström L, Torgerson J, Hauptman J, Boldrin M. *XENDOS (XENical in the prevention of Diabetes in Obese Subjects): a Landmark Study*. Poster presented at ICO, Sao Paulo 2002.
- ⁷ The HOPE Study Investigators. *Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients*. N Engl J Med 2000;343:145-53.
- ⁸ Hu FB, Sigal RJ, Rich-Edwards JW, Colditz GA, Solomon CG, Willet WC, et al. *Confronto tra effetto di passeggiate ed esercizio fisico intenso sul rischio di diabete tipo 2 in soggetti di sesso femminile. Uno studio prospettico*. JAMA 1999;282:1433-9.
- ⁹ Kohner R. *United Kingdom Prospective Diabetes Study: diabetic retinopathy at diagnosis of non insulin-dependent diabetes mellitus and associated risk factors*. Arch Ophthalmol 1998;116:297-303.
- ¹⁰ Susman JL, Helseth LD. *Reducing the complications of type II diabetes: a patient-centered approach*. Am Fam Physician 1997;56:471-80.
- ¹¹ The DECODE Study Group on behalf of the European Diabetes Epidemiology Group. *Is fasting glucose sufficient to define diabetes? Epidemiological data from 20 European studies*. Diabetologia 1999;42:647-54.
- ¹² ADA. *Screening for type 2 diabetes*. Diabetes Care 2000;23(Suppl.1):S20-3.
- ¹³ Rotella CM. *Il diabete mellito criteri diagnostici e terapeutici*. Firenze: SEE 1997.
- ¹⁴ *Raccomandazioni per l'assistenza al paziente diabetico di AMD-SID-SIMG*. UTET 2001.

Raccomandazioni per la terapia medica nutrizionale del diabete mellito

Introduzione

Le ultime raccomandazioni nutrizionali italiane per il trattamento del diabete mellito sono state stilate nel 1990 dal Gruppo di Studio di Nutrizione della SID e si rifanno a quelle elaborate nel 1987 dal Gruppo Europeo su Diabete e Nutrizione dell'EASD.

Negli ultimi anni diversi studi sono stati effettuati per valutare l'effetto dei macro- e micronutrienti sul compenso glicometabolico del paziente diabetico.

L'Associazione Italiana di Dietetica e Nutrizione Clinica (ADI) e l'Associazione Medici Diabetologi (AMD) avvertono l'esigenza di aggiornare le ultime raccomandazioni nutrizionali e ciò per tre motivi principali:

1. nonostante i progressi ottenuti negli ultimi anni nel trattamento farmacologico del paziente diabetico, l'alimentazione resta comunque il cardine della terapia del diabete mellito. È quindi importante che il diabetologo e il nutrizionista siano continuamente aggiornati sui nuovi aspetti nutrizionali;
2. gli studi nutrizionali degli ultimi dieci anni hanno portato a meglio comprendere il ruolo di alcuni macro- e micronutrienti sul compenso glicometabolico e tali conoscenze hanno in parte variato l'approccio nutrizionale nel paziente diabetico;
3. il Gruppo di Studio su Diabete e Nutrizione dell'EASD (1999) e, più recentemente l'ADA (2002), hanno pubblicato le loro nuove linee guida che, anche se sostanzialmente simili fra di loro, evidenziano in alcuni punti delle differenze dovute principalmente a diverse tradizioni ed abitudini alimentari, ma anche a differente interpretazione di alcuni dati sperimentali.

Le due Società Scientifiche, pertanto, hanno dato mandato al Gruppo di Studio di Nutrizione e Diabete ADI-AMD di concordare e sottoporre alle comunità scientifiche dietologica e diabetologica le nuove Raccomandazioni Nutrizionali.

Il gruppo di studio ha elaborato queste nuove Raccomandazioni adattando alle tradizioni alimentari italiane le raccomandazioni del Gruppo di Studio su Diabete e Nutrizione dell'EASD (1999), che sono sia da un punto di vista scientifico, che per tradizioni alimentari, le più adatte ai pazienti diabetici italiani.

Scopo

La terapia dietetica deve contribuire ad ottimizzare il controllo glicemico, soprattutto per la prevenzione ed il trattamento delle complicanze microangiopatiche e la riduzione del rischio cardiovascolare nel paziente diabetico. L'obiettivo del mantenimento della migliore qualità di vita possibile del paziente deve sempre essere tenuto presente nella compilazione di qualunque programma alimentare e questo deve comunque essere sempre adattato ai fabbisogni specifici dell'individuo che possono anche cambiare nel tempo.

Franco Tomasi

Resp. Servizio di Dietologia e Nutrizione Clinica, A.O. Universitaria, Arcispedale "S. Anna" di Ferrara

Giuseppe Pipicelli

Resp. U.O. complessa Diabetologia e Dietologia Territoriale, A.S.L. n. 7 Catanzaro

Giuseppe Fatati

Resp. Unità dipartimentale Diabetologia, Dietologia e Nutrizione Clinica, A.O. "S. Maria" Terni

Sergio Leotta

Resp. U.O. complessa Dietologia, Diabetologia e Malattie Metaboliche, Ospedale "S. Pertini", A.S.L. RM B Roma

Mario Prillo

Resp. U.O. semplice, Diabetologia e Dietologia, A.O. "S. Sebastiano", Caserta

Marco Tagliaferro

Resp. U.O. complessa Diabetologia, A.S.L. n. 4 Basso Molise Termoli

Corrispondenza

Giuseppe Pipicelli
E-mail: amd@aemmedi.it

La terapia dietetica è molto simile nei due tipi di diabete e le principali raccomandazioni della prescrizione dietetica ricalcano quelle indicate per la popolazione in generale per la prevenzione della cardiopatia ischemica.

Apporto Energetico Totale

Per i pazienti normopeso (BMI tra 18,5-24,9 kg/m²) non è necessario considerare particolari variazioni del loro apporto energetico quotidiano (l'apporto energetico abituale, infatti, può essere considerato senz'altro soddisfacente).

Come è ben noto, però, la stragrande maggioranza dei pazienti diabetici tipo 2 presenta problemi di sovrappeso o di obesità; in questi pazienti la negativizzazione del bilancio energetico (riduzione delle entrate ed aumento delle uscite) e quindi la conseguente perdita di peso rappresenta l'aspetto più importante della terapia dietetica. Negli ultimi anni diversi studi hanno dimostrato che anche modeste perdite di peso, intorno al 5% del peso iniziale, si accompagnano a sensibile riduzione del livello della glicemia per miglioramento della sensibilità periferica all'insulina e per riduzione della produzione epatica di glucosio. La riduzione del peso corporeo porta inoltre ad un miglioramento di tutti i fattori di rischio cardiovascolare presenti nei pazienti diabetici, in particolare iperlipidemia ed ipertensione arteriosa e ad una significativa riduzione del fabbisogno di farmaci ipoglicemizzanti.

Dal momento che, nella quasi totalità dei pazienti obesi, l'obiettivo del raggiungimento del peso corporeo ideale è praticamente impossibile, è quindi importante non fornire ai pazienti traguardi poco realistici. Un target ragionevole, per riuscire ad avere significativi effetti metabolici, può essere la perdita di peso di circa il 5-10% del peso corporeo iniziale nell'arco di 4-6 mesi. Particolare attenzione dovrà essere posta per i pazienti con distribuzione del grasso di tipo viscerale, valutabile routinariamente mediante la misurazione, all'altezza dell'ombelico, della circonferenza della vita (valori accettabili nella donna < 88 cm e nell'uomo < 102 cm).

Per ottenere la riduzione del peso corporeo è necessario, come già ricordato sopra, ridurre l'apporto energetico abituale ed aumentare l'attività fisica. La riduzione calorica può essere conseguita diminuendo l'apporto di alimenti ad alta densità energetica, in particolare quelli ricchi di grassi; la dieta dovrà quindi essere ad elevato contenuto di carboidrati complessi e fibre ed a basso contenuto in grassi (30%). Una riduzione dell'apporto energetico giornaliero di circa 300-500 kcal permette di ottenere una soddisfacente perdita di peso con minimi sacrifici. Una volta ottenuto il calo di peso è però essenziale cercare di prevenirne il recupero.

Alle raccomandazioni riguardanti l'alimentazione va sempre associata quella di incrementare l'attività fisica. L'esercizio fisico, anche se di per sé ha solo un modesto effetto sulla perdita di peso, va comunque incoraggiato per i suoi molteplici effetti positivi sia a livello metabolico, dal momento che migliora la sensibilità insulinica, riduce la glicemia, migliora il quadro lipidico e l'ipertensione arteriosa, sia a livello psicologico, in quanto riduce lo stress, migliora il tono dell'umore e aumenta il senso di autostima. Oltre a ciò l'attività fisica svolta regolarmente ha un ruolo molto importante nell'indurre una perdita di peso soprattutto a carico della massa grassa con associato risparmio della massa magra e favorisce altresì il mantenimento a lungo termine del peso corporeo. Il livello di intensità di attività fisica va personalizzato in base all'età e alle capacità fisiche del paziente, ma deve comunque essere sempre di tipo aerobico. Il livello minimo consigliato è di circa 20-30 minuti di attività fisica moderata per almeno 5 giorni alla settimana.

Nei pazienti in sovrappeso o obesi che non riescono a perdere peso si dovrà almeno evitare un ulteriore aumento di peso.

In soggetti con obesità grave BMI > 35 kg/m² può essere consigliata una dieta a contenuto energetico molto basso (VLCD). Questo tipo di regime alimentare può precipitare gravi complicanze metaboliche per cui deve essere attuato solo per brevi periodi ed in regime di ricovero.

Migliori risultati sulla perdita di peso e sul successivo mantenimento dei risultati raggiunti si ottengono se i pazienti sovrappeso o obesi afferiscono a centri dove sia possibile partecipare ad un programma strutturato e multidisciplinare per la perdita di peso con un approccio di tipo cognitivo-comportamentale.

L'apporto proteico dovrebbe variare tra il 10-20% dell'energia totale, che corrisponde a circa 0,8-1,2 g/kg di peso ideale/die. In caso di microalbuminuria o nefropatia conclamata la quota proteica deve essere di 0,7-0,9 g/kg a cui aggiungere le perdite urinarie di proteine se c'è macroproteinuria. I valori più alti sono consentiti in caso di consumo di una notevole quota di proteine vegetali. Alcuni studi suggeriscono che in pazienti con diabete tipo 1 il rischio di nefropatia è aumentato se la quota proteica supera il 20% dell'energia totale.

Va ricordato che un intake proteico inferiore a 0,6 g/kg peso ideale può portare a malnutrizione.

Nei pazienti con diabete mellito l'incidenza di malattie cardiovascolari è più alta e la riduzione del consumo di acidi grassi saturi si è dimostrata efficace nel ridurre il rischio cardiovascolare, per cui l'obiettivo principale nel considerare l'apporto di grassi deve essere la riduzione dell'apporto alimentare di grassi saturi e di colesterolo. L'apporto complessivo di grassi non deve superare, come già detto, il 30% delle calorie totali.

Il contenuto di grassi saturi ed insaturi con conformazione trans, deve essere inferiore al 10% dell'energia totale. Un'ulteriore riduzione (< 8%) può essere utile in caso di ipercolesterolemia. La quota di colesterolo alimentare deve essere inferiore ai 300 mg al dì ed in caso di elevati livelli di LDL inferiore ai 200 mg al dì.

La quota di polinsaturi omega 6 dovrà essere inferiore al 10%.

Non c'è un limite prefissato per i grassi monoinsaturi con configurazione cis (acido oleico contenuto principalmente nell'olio d'oliva): tale quota può variare dal 10 al 20% dell'energia totale giornaliera ed in maniera inversa rispetto alla quota di carboidrati in base alle abitudini alimentari e alla presenza di altre malattie metaboliche associate (per esempio ipertrigliceridemia).

I grassi insaturi con configurazione trans vengono prodotti durante il processo di idrogenazione di acidi grassi polinsaturi e sono contenuti in prodotti di manifattura (quali biscotti, dolci, cioccolata) ed in alcune margarine. Anche se rappresentano una piccola quota energetica giornaliera essi hanno particolari effetti negativi sul profilo lipidico (aumento del colesterolo LDL, del Lp (a) ed una riduzione dell'HDL) e sono associati ad un incremento delle malattie cardiovascolari.

L'apporto di colesterolo alimentare è già relativamente basso quando si pratica una riduzione dei grassi saturi, infatti i principali alimenti ricchi di colesterolo (burro, uova, frattaglie, formaggi, insaccati, dolci) contengono anche grosse quantità di gras-

Proteine

Grassi

si saturi per cui spesso non vi è necessità di ulteriori restrizioni.

La quota di grassi polinsaturi del tipo omega 6 (contenuti principalmente negli oli di semi) va ridotta a meno del 10%, in quanto un apporto superiore potrebbe far diminuire i livelli plasmatici di HDL e rendere le LDL più suscettibili ad ossidazione, aumentandone il potenziale aterogeno.

I monoinsaturi hanno dimostrato di avere un effetto neutro sia sui lipidi che sul controllo glicemico, per cui possono essere consumati in una proporzione fino al 20% dell'energia totale in pazienti che per esigenze particolari consumano diete ipoglicidiche.

Va incoraggiato il consumo di alimenti contenenti acidi grassi polinsaturi del tipo omega 3 (principalmente pesce). Studi epidemiologici evidenziano che il consumo di pesce ha un effetto cardioprotettivo. Sono quindi consigliate almeno 2-3 porzioni di pesce alla settimana. Gli effetti metabolici dei preparati farmaceutici contenenti olio di pesce nei pazienti diabetici non sono ancora completamente chiari. Per cui se ne consiglia l'uso solo in caso di ipertrigliceridemia e nel post infarto.

Carboidrati

La quota di carboidrati può variare in base alle abitudini individuali e locali, ed in maniera complementare con il consumo di grassi cis-monoinsaturi. La quota di carboidrati può raggiungere anche il 60% dell'energia totale a patto che il consumo di carboidrati derivi principalmente da alimenti ricchi di fibre idrosolubili (frutta, vegetali, legumi) e/o alimenti a basso indice glicemico (pasta, legumi, riso parboiled). Può essere importante in alcuni pazienti, in particolare nei diabetici trattati con insulina, la suddivisione della quota di carboidrati nell'arco della giornata (circa 20% a colazione, 35% a pranzo e a cena, 5% per ciascuna delle merende).

La dieta ricca di fibre (almeno 15-20 g/1000 kcal), preferibilmente idrosolubili e/o con basso indice glicemico, si è dimostrata efficace nel migliorare il controllo glicemico e lipidico dei pazienti con diabete mellito e utile nella prevenzione secondaria del diabete.

In particolare pazienti in sovrappeso od obesi possono beneficiare dell'effetto saziante di questo alto apporto di carboidrati e fibre.

L'apporto di carboidrati deve essere ridotto in pazienti con controllo glicemico non ottimale e/o ipertrigliceridemia o se non è possibile utilizzare in quantità significative alimenti ricchi di fibre idrosolubili e con basso indice glicemico; in questi casi è consigliabile ridurre l'apporto di carboidrati senza scendere al di sotto del 45% dell'energia totale giornaliera ed aumentare in maniera isoenergetica l'apporto di grassi cis-monoinsaturi. Va comunque posta particolare attenzione ad aumentare la quota totale di grassi a più del 35% dell'energia totale, in quanto una dieta troppo ricca di grassi presenta una densità energetica elevata e può quindi facilitare l'insorgenza di obesità.

È consentito un piccolo consumo di saccarosio fino al 10% dell'energia totale, da utilizzare preferibilmente nell'ambito di un pasto specialmente se ricco di fibre e da includere comunque nella quota giornaliera delle calorie e dei carboidrati in sostituzione di alimenti a basso contenuto in fibre e/o alto indice glicemico. Un apporto maggiore di saccarosio può portare ad ipertrigliceridemia e peggiorare il controllo glicemico.

Sono sconsigliate bibite contenenti saccarosio o glucosio, consentite solo in caso di crisi ipoglicemiche.

In pazienti trattati con insulina è importante bilanciare la dose di insulina con la quantità di carboidrati consumati per evitare sia l'iperglicemia post-prandiale che eventuali ipoglicemie. Il paziente dovrebbe quindi essere addestrato e messo in grado di poter autogestire le dosi di insulina in funzione della quantità e della qualità dei carboidrati introdotta.

Per tutti i pazienti il rapporto carboidrati/grassi può variare in base alle preferenze personali e alle caratteristiche metaboliche e cliniche dei pazienti.

Il fabbisogno di vitamine è analogo a quello dei soggetti non diabetici. È consigliabile incrementare il consumo di cibi ricchi di sostanze antiossidanti (tocoferoli, carotenoidi, vitamina C e flavonoidi) e quindi di frutta, verdura, olio d'oliva.

È ben noto che l'aumento dello stress ossidativo incrementa il rischio cardiovascolare e che il diabete viene considerato una malattia con aumentato stress ossidativo. Il consumo giornaliero di 5 o più porzioni di vegetali e/o frutta deve perciò essere incoraggiato in quanto questi alimenti sono ricchi di sostanze antiossidanti.

Allo stato, non ci sono però dati scientifici che giustificano l'utilizzo di antiossidanti in dosi farmacologiche.

Dosi farmacologiche di vitamina E ed altre vitamine non hanno dimostrato di ridurre il rischio di malattie cardiovascolari, per cui non è giustificata l'assunzione di preparati farmaceutici di vitamina E o di altre vitamine.

Come per la popolazione generale, i pazienti diabetici dovrebbero ridurre il loro apporto di sale a meno di 6 g al dì. In caso di ipertensione bisognerà considerare una restrizione più marcata del sale a non più di 3 g/die.

Per la maggior parte dei minerali non ci sono dati scientifici che possano consigliare un'assunzione diversa da quella della popolazione generale. Comunque in pazienti con diabete mellito tipo 1 con grave scompenso metabolico o durante la gravidanza si può avere una carenza relativa di magnesio che può richiedere un aumento del consumo di cibi ricchi di tale micronutriente.

Le raccomandazioni sul consumo di alcool per la popolazione generale sono valide anche per i pazienti diabetici. Per chi sceglie di assumere alcool è consigliato un consumo giornaliero fino a 15-20 g per le donne e 30-35 g per gli uomini, preferibilmente come vino. In pazienti in trattamento insulinico l'alcool andrebbe sempre consumato all'interno di un pasto contenente carboidrati per evitare il rischio di ipoglicemie.

L'alcool può avere effetti benefici ed avversi. Un consumo moderato di bevande alcoliche, specie se introdotto come vino, fa aumentare i livelli plasmatici di HDL, ridurre la coagulabilità, aumentare l'apporto di sostanze antiossidanti. D'altra parte l'alcool ha un valore calorico elevato, può far aumentare i trigliceridi, la pressione arteriosa e scatenare ipoglicemie in pazienti diabetici in trattamento farmacologico. L'alcool va sempre sconsigliato in caso di gravidanza, epatopatia, grave neuropatia, grave ipertrigliceridemia, pancreatite.

Le raccomandazioni sul consumo di alcool dipenderanno quindi dalle caratteristiche individuali dei pazienti.

Vitamine e antiossidanti

Contenuto di sodio

Alcool

Dolcificanti ed “alimenti per diabetici”

Vanno preferiti i dolcificanti sintetici che sono acalorici e non hanno effetti metabolici (saccarina, aspartame, acesulfame, ciclamato). I dolcificanti naturali quali fruttosio, alcool zuccheri ecc. apportano calorie ed hanno effetti metabolici.

Tra gli alimenti dietetici per diabetici sono consigliate solo le bevande analcoliche contenenti dolcificanti acalorici. Gli altri alimenti definiti “per diabetici” o “dietetici” vanno sconsigliati. Questi prodotti contengono spesso dolcificanti calorici che non hanno nessun vantaggio rispetto allo zucchero e molto spesso sono ricchi di grassi, ipercalorici e più costosi.

Consigli per la famiglia del paziente diabetico

Al fine di aumentare l'adesione a queste raccomandazioni nutrizionali questo tipo di alimentazione dovrebbe essere seguita da tutta la famiglia. D'altra parte queste raccomandazioni possono produrre un tipo di alimentazione tale da permettere un'ottima vita sociale. Nel rispetto della qualità di vita del paziente vanno evitati atteggiamenti estremamente restrittivi e condizionanti. Una sana alimentazione è importante per la prevenzione delle malattie metaboliche e cardiovascolari e quindi dovrebbe essere seguita da tutta la popolazione. In particolare viste le forti influenze genetiche ed ambientali della malattia è importante che i figli di pazienti con diabete di tipo 2 seguano un'alimentazione corretta fin dai primi anni d'età, evitino il sovrappeso e praticino attività fisica regolare allo scopo di prevenire o ritardare l'insorgenza della malattia.

Aggiornamenti

Il piede diabetico

Parole chiave: *Piede diabetico • Ulcera • Charcot*

Key words: *Diabetic Foot • Wound • Charcot*

Riassunto: Il piede diabetico presenta un quadro patologico per lo più misto, sostenuto da genesi vascolare, arteriopatia periferica distale occlusiva e/o neuropatia diabetica. La neuropatia sensitivo-motoria che colpisce il 50% dei diabetici di lunga data (con circa 20 anni di malattia) determina deformità del piede (piede ad artiglio), mentre l'alterata percezione del dolore da iperpressione apre la strada ad autolisi ossea e ulcera. L'ischemia critica cronica agli arti inferiori – cinque volte più frequente nel diabete mellito – è precoce, bilaterale, rapidamente progressiva e mostra una prevalenza sino al 45% nei diabetici da più di 20 anni.

La classificazione più utilizzata per le ulcere diabetiche e per il rischio di amputazione è quella della Texas University: l'incidenza delle ulcere ai piedi è compresa tra 2-10% e l'incidenza delle amputazioni è compresa tra 0,2-2% con bassa sopravvivenza post-amputazione (mortalità a 5 anni: 39-68%).

La precocità dell'intervento riduce i rischi di complicanze.

Si sottolinea pertanto l'importanza della prevenzione primaria di ulcere ed amputazioni con l'identificazione dei pazienti ad alto rischio, l'inserimento in un programma che preveda educazione, l'uso di calzature di prevenzione ed un adeguato follow-up. Il trattamento delle ulcere neuropatiche prevede l'integrità circolatoria (valutazione clinica e strumentale; collaborazione con lo specialista vascolare per eventuale PTA; eliminazione delle pressione sull'ulcera; immobilizzazione con scarico; *total contact casting*; preparazione del fondo dell'ulcera; trattamento dell'infezione) e procede attraverso un eventuale approccio chirurgico-ortopedico o terapia iperbarica in caso di gestione di ulcere ischemiche o croniche con o senza infezione.

La neuropatia di Charcot è una malattia cronica caratterizzata da interessamento osseo articolare con gravi deformità del piede a genesi neuropatica.

La terapia principale è lo scarico; la terapia farmacologica prevede l'impiego di difosfonati; l'approccio chirurgico conservativo e correttivo è consigliato solo a processo degenerativo raffreddato.

Summary: Diabetic foot frequently shows a mixed pathological picture, detached from a vascular (legs occlusive arterial disease) or neuropathic genesis (diabetic neuropathy).

Distal symmetric polyneuropathy occurs in up 50% of patients with long-standing disease (20 years); severe foot deformity, lack of protective sensation combined with methatarsal hyperpression exposes patients to bone autolysis and ulcer formation. Precocious, bilateral, fast progressive critical legs ischemia is 5% most frequent in

Gian Mario Boffano

U.O.A. Malattie Metaboliche
e Diabetologia;

A.O. CTO-CRF-ICORMA, Torino

Corrispondenza

Gian Mario Boffano
Via Zuretti 23, Torino
Tel. 3482211726
E-mail: jfargo@tin.it

diabetics than in non-diabetics and shows a 45% prevalence.

A variety of wound classifications exists, but the most suggestive for diabetic wound and lower amputations is the Armstrong Texas University Classification.

Foot ulcers incidence rates 2-10%, the lower amputations incidence rate 0,2-2% (5 years survival rate: 39-68%). Recognition of risk factors, preventive foot maintenance and fast intervention are essential in lowering complications.

Therefore, primary prevention of foot ulcers and lower amputation with high risk patients identification and an educational program with prevention shoes and follow-up are of the outmost importance.

The neurophatic wound treatment is based on: vessels disease treatment include revascularization or PTA, high pressure removal on wound, total discharge and total contact casting, wound bed preparation, infection treatment, trough a surgical orthopedics approach, hyperbaric room therapy.

Charcot Neuroarthropathy is a chronic and progressive disease of the bone and joints characterized by bone and joint destruction, ulcerations and final severe foot deformity with neuropathic genesis.

The treatment involves total contact casting, bisphosphonates and surgical deformity correction, only at the end of the acute phase.

Definizione

Il piede diabetico è un piede con alterazioni anatomo funzionali determinate dall'arteriopatia occlusiva periferica e/o dalla neuropatia diabetica¹.

Epidemiologia

Nel loro complesso le arteriopatie periferiche nella popolazione diabetica sono 4 volte più comuni che nella popolazione generale.

La prevalenza dell'arteriopatia diabetica è compresa tra l'8 e il 16,5%, ma arriva tra il 38 e il 45% se si considera una popolazione con 20 anni di malattia alle spalle.

L'incidenza è più alta nell'uomo che nella donna; oscilla nell'uomo tra il 12 e il 21 per mille, nella donna tra l'8 e il 17 per mille. L'incidenza aumenta con l'aumentare dell'età e con l'incremento degli anni di malattia.

La neuropatia diabetica periferica colpisce il 54% della popolazione diabetica tipo 1 e il 45% della popolazione diabetica tipo 2.

Le complicazioni ai piedi sono comuni nella popolazione con diabete mellito.

Circa il 15% della popolazione diabetica svilupperà una lesione ulcerativa del piede nel corso della vita.

L'incidenza annuale delle ulcere ai piedi è compresa tra il 2-10%, mentre l'incidenza annuale delle amputazioni è compresa tra 0,2-2%; circa il 50% delle amputazioni non traumatiche in un anno negli Stati Uniti è a carico della popolazione diabetica (da 15 a 40 volte la popolazione normale).

La sopravvivenza post-amputazione è bassa con una mortalità dal 10 al 41% a un anno, dal 20 al 50% a 3 anni, fino al 39-68% a 5 anni.

Numerose evidenze suggeriscono che la precocità dell'intervento può ridurre il rischi di complicanze. La prevenzione primaria delle ulcere e delle amputazioni, attraverso l'identificazione dei pazienti ad alto rischio, unita all'educazione e al follow-up, sono efficaci tanto quanto la prevenzione secondaria su pazienti che abbiano già subito un'amputazione minore o abbiano avuto un'ulcera¹⁻¹⁴.

Tabella I. Sistema di classificazione delle ulcere della Texas University (si riporta l'originale) (da: Armstrong DG, Lavery LA, Harkless LB. Diabetes Care 1998;21:855-9; Lavery LA, Armstrong DG, Harkless LB. J Foot Ankle Surg 1996;35:528-31).

Grade/depth: "How deep is the wound?"					
Stage/Comorbidities: "Is the wound infected, ischemic, or both?"	A	0	I	II	III
		Pre- or post-ulcerative lesion completely epithelialized	Superficial wound not involving tendon, capsule or bone	Wound penetrating to tendon or capsule	Wound penetrating to bone or joint
	B	Pre- or post-ulcerative lesion completely epithelialized with infection	Superficial wound not involving tendon, capsule or bone with infection	Wound penetrating to tendon or capsule with infection	Wound penetrating to bone or joint with infection
	C	Pre- or post-ulcerative lesion completely epithelialized with ischemia	Superficial wound not involving tendon, capsule or bone with ischemia	Wound penetrating to tendon or capsule with ischemia	Wound penetrating to bone or joint with ischemia
	D	Pre- or post-ulcerative lesion completely epithelialized with infection and ischemia	Superficial wound not involving tendon, capsule or bone with infection and ischemia	Wound penetrating to tendon or capsule with infection and ischemia	Wound penetrating to bone or joint with infection and ischemia

Il sesso maschile, la durata del diabete (con presenza di un incremento percentuale per decade), il compenso glicemico (con aumento di gravità per un incremento del 2% dell'HbA_{1c}) (livello 2 di EBM), lo stadio della retinopatia (con variazioni del rischio per 2 gradi di incremento di gravità su una scala 11 gradi) e la nefropatia diabetica, sono fattori di rischio indipendente¹⁵.

Un ulteriore fattore di rischio indipendente è la neuropatia sensoriale: definita come inabilità a rilevare la sensazione di un leggero tocco utilizzando un monofilamento Semmes-Weinstein 5.07 o come deficit della sensibilità vibratoria con diapason (livello 2 di EBM)²⁻⁴.

Pregresse ulcerazioni o amputazioni, deformità del piede, l'uso dell'insulina, la diminuzione del visus, la riduzione dell'*ankle brachial index*, il sovrappeso e una ridotta pressione d'ossigenazione transcutanea, sono altri dimostrati fattori di rischio indipendente²⁻¹⁴.

Quasi sempre nella pratica clinica i quadri patologici sono misti con prevalenza di una genesi vascolare o neuropatica:

Fattori di rischio

Due paradigmi

Tabella II. Classificazione del rischio della Texas University (si riporta l'originale) (da: Armstrong DG, Lavery LA, Harkless LB. J Amer Pod Med Assn 1996;86:311-6; Armstrong DG, Lavery LA, Harkless LB. Clin Pod Med Skurg 1998;15:11-9; Lavery LA, Armstrong DG, Vela SA, Quebedeaux TL, Fleischli JG. Arch Intern Med 1998;158:157-62).

Category 0: No Neuropathy	Category 1: Neuropathy, No Deformity	Category 2: Neuropathy, with deformity	Category 3: History of Pathology
Patient diagnosed with DM Protective sensation intact Ankle-Brachial Index (ABI) > 0.80 and toe systolic pressure > 45 mmHg Foot deformity may be present No history of ulceration TREATMENT: Possible shoe accommodations Patient education Follow-up every 6-12 months	Protective sensation absent ABI > 0.80 and toe systolic pressure > 45 mmHg No history of ulceration No history of neuroarthropathy No foot deformity TREATMENT: Possible shoe accommodations Patient education Quarterly visits every 3-4 months	Protective sensation absent ABI > 0.80 and toe systolic pressure > 45 mmHg No history of ulceration No history of neuroarthropathy Foot deformity present TREATMENT: Custom-molded, extra depth shoes Possible prophylactic surgery Patient education Follow-up every 2-3 months	Protective sensation absent ABI > 0.80 and toe systolic pressure > 45 mmHg History of ulceration, amputation or neuroarthropathy Foot deformity present TREATMENT: Custom-molded, extra depth shoes Possible prophylactic surgery Patient education Follow-up every 1-2 months
Category 4A: Neuropathic Wound	Category 4B: Acute Charcot's joint (Neuroarthropathy)	Category 5: Infected Diabetic Foot	Category 6: Ischemic Limb
All UT stage A wounds Protective sensation absent ABI > 0.80 and toe systolic pressure > 45 mmHg Foot deformity present No acute neuroarthropathy TREATMENT: Wound care regimen Pressure reduction program Possible surgical intervention Patient education Frequent follow-up visits	ABI > 0.80 and toe systolic pressure > 45 mmHg Protective sensation absent Non-infected neuropathic ulceration may be present Diabetic neuroarthropathy present TREATMENT: Wound care regimen if ulcer present Pressure reduction program Thermometric and radiographic monitoring Patient education Frequent follow-up visits	All UT stage B wounds Protective sensation may be present Infected wound Neuroarthropathy may be present TREATMENT: Debridement of infected, non-viable tissue and/or bone as indicated Possible hospitalization, antibiotic treatment regimen Medical management of diabetes	All UT stage C, D wounds Protective sensation may be present ABIs < 0.80 or toe systolic pressure < 45 mmHg or pedal transcutaneous oxygen tension < 40 mm Hg Ulceration may be present TREATMENT: Vascular consultation, possible revascularization If infection present, treatment same as for category 5

Il piede diabetico neuropatico

La neuropatia sensitivo motoria, che colpisce il 50% circa dei diabetici dopo 20 anni di malattia, è alla base del meccanismo patogenetico della lesione ulcerativa plantare.

La neuropatia motoria causa atrofia dei muscoli interossei del piede con disequilibrio tra flessori ed estensori e conseguente atteggiamento ad artiglio delle dita con accentuazione dell'arco plantare. A queste deformazioni osteoarticolari segue una sublussazione del cuscinetto grasso posto a proteggere le teste metatarsali con aumento del carico pressorio sotto le teste metatarsali e formazione di callo cutaneo che contribuisce ad incrementare ulteriormente il carico pressorio nella stessa sede.

La neuropatia sensitiva altera la capacità di percepire il dolore da callosità e iperpressione con conseguente autolisi e formazione della lesione ulcerativa penetrante.

Concorrono inoltre: la ridotta mobilità articolare che contribuisce all'iperpressione e la glicosilazione della cute e del collagene articolare che causano anelasticità.

Il piede diabetico vascolare

Causato dall'arteriopatia ostruttiva periferica distale, cinque volte più frequente che nella popolazione non diabetica, è più precoce, più rapidamente progressiva, non risparmia le donne anche in età fertile, è prevalentemente distale e bilaterale.

Nel diabetico è poco utile la classificazione di Lèriche-Fontaine resa monca dalla poca affidabilità del sintomo dolore e dalla dipendenza della *claudicatio* dal sintomo dolore. Si utilizza quindi la definizione di ischemia critica cronica degli arti inferiori tale da porre a rischio di sopravvivenza l'arto (*european working group on critical leg ischemia*). Il grado di ischemia è definito da un cut off diagnostico strumentale che è la pressione sistolica inferiore di 50 mm di Hg alla caviglia o di 30 all'alluce associato a parametri clinici quali dolore a riposo se presente o ulcera o gangrena.

La classificazione più utilizzata è quella proposta da Armstrong et al. detta *Texas Wound Classification System* (Tabb. I, II)¹⁵. Precedentemente veniva utilizzata la Wagner (1981)¹⁶.

- a. Regolare ispezione ed esame del piede a rischio.
- b. Identificazione del piede a rischio.
- c. Educazione del paziente, della famiglia e del personale sanitario.
- d. Calzature idonee.
- e. Trattamento della patologia non ulcerativa.

Il miglior approccio per prevenire le ulcere e le amputazioni alle estremità inferiori è lo screening annuale dei pazienti al fine di identificare i soggetti ad alto rischio da avviare ad un Centro di secondo livello per la cura del piede diabetico. Questa strategia riduce il rischio assoluto di amputazione.

Vengono considerati ad alto rischio i pazienti con deficit dei polsi pedidi, deficit alla sensibilità vibratoria, deficit al monofilamento in due separate occasioni², storia di precedente ulcera, basso "ankle-brachial index" (meno di 0,80: anormale)¹⁹, deformità al piede.

I pazienti ad alto rischio devono essere inseriti in un programma che prevede educazione, cure podiatriche e calzature di prevenzione. Attuando queste modalità di screening, dopo 2 anni, l'amputazione maggiore è dell'1,2% tra i pazienti non screenati e dello 0,1% tra quelli screenati³.

Nei pazienti diabetici che presentano un elevato rischio di ulcerazioni agli arti inferiori un programma di cura per il piede diabetico che si occupi di educare, fornisca assistenza podologica e calzature di prevenzione, riduce il rischio di amputazione (livello 1 di EBM).

Educazione

Un altro approccio consiste nell'educazione con richiami periodici del paziente all'importanza della cura dei piedi. Circa 350 pazienti hanno partecipato ad una

Classificazione

Cinque punti cardine della gestione del piede diabetico¹⁷

Prevenzione¹⁷

ricerca su questo tipo di intervento; nel braccio sottoposto al programma educativo, ad un solo anno di osservazione, le lesioni agli arti inferiori erano significativamente inferiori rispetto al braccio non sottoposto al programma²⁰.

Come esempio di materiale educativo si propone quello del DESG, in particolare la “Teaching Letters” sul piede.

Anche nei pazienti già trattati per complicanze al piede un intervento educativo è in grado dopo un anno di ridurre il rischio di recidiva al 4,5% contro il 14,7 dei controlli.

Un programma di educazione sanitaria focalizzato sul piede riduce il rischio di amputazione agli arti inferiori in pazienti con recenti complicazioni ai piedi (livello 2 di EBM)²⁰.

Calzature di prevenzione

Nei pazienti con pregressa ulcera neuropatica l'uso di calzature preventive termoforabili e con soletta su calco riduce il rischio di recidiva dell'ulcera (incidenza di recidive a un anno del 27% contro il 58% del gruppo di controllo) (livello 2 di EBM)²³.

Trattamento²⁴

Un'ulcera neuropatica può guarire se vengono rispettate tre condizioni:

1. integrità della circolazione da valutare mediante:
 - clinica (presenza polsi arteriosi, indice caviglia-braccio - ABI, ossimetria transcutanea - TcPO₂);
 - ecodoppler arterioso arti inferiori;
 - arteriografia completa arti inferiori;
 - collaborazione con lo specialista vascolare per angioplastiche, estreme rivascolarizzazioni^{25 26};
2. appropriato trattamento dell'infezione;
3. eliminazione della pressione sull'ulcera.

Preparazione del fondo dell'ulcera

La preparazione del letto dell'ulcera avviene attraverso la rimozione del tessuto necrotico, dei corpi estranei e della fibrina con lo sbrigliamento, il curettage, la detersione e la disinfezione dell'ulcera. Successivamente è importante mantenere granulogante il fondo, controllando l'essudato e l'edema, contrastando la colonizzazione batterica (con prodotti topici a base di iodio o argento a seconda dei casi), permettendo la guarigione per seconda intenzione, come negli ascessi, senza suturare²⁸⁻³⁰.

Il debridement può essere: chirurgico, chimico, enzimatico, autolitico, meccanico, biochirurgico³¹.

Off loading: total contact casting

Per i pazienti che siano portatori di un'ulcera non infetta, non ischemica e neuropatica è importante un intervento di immobilizzazione con scarico per eliminare l'iperpressione sulla zona ulcerata. Tale condizione è prerequisito per aumentare la velocità di guarigione delle ulcere croniche. Lo scarico si può ottenere con il *total contact casting*, con i cast amovibili per camminare, con le mezze scarpe (tipo Barouk). Tra questi interventi il *total contact casting* ha dimostrato di essere il più efficace nell'accelerare la velocità di guarigione dell'ulcera (livello 1)^{4 5 31 32 34}.

Antibioticoterapia

L'utilizzo di un'antibioticoterapia mirata è importante per la facilità di formazione di ascessi e/o osteomieliti che, nel caso siano presenti, rendono necessario e indicato l'utilizzo di un antibiotico a largo spettro³⁷.

In pazienti con ulcere non infette non è stato dimostrato che il trattamento antibiotico orale, spesso utilizzato, sia in grado di aumentare la velocità di guarigione (livello 2)³⁵. Il trattamento antibiotico prolungato si è dimostrato efficace, anche in alternativa al trattamento chirurgico, nella gestione delle osteomieliti del piede³⁶.

Approccio chirurgico

1. Preventivo.
2. Ricostruttivo.
3. Demolitivo.
4. Plastico.
5. Vascolare.

Fattori di crescita topici e sostitutivi della cute

L'uso di sostanze che mostrino attività tipo fattori di crescita può altresì migliorare la velocità di guarigione; recentemente sono stati sviluppati trial con piccoli numeri di pazienti.

Una coltura di cellule del derma umano (Dermagraft), applicato per 8 settimane, promuove la guarigione delle ulcere diabetiche (50 vs. 8%)^{37,38}.

L'Apligraf (Graftskin), un equivalente della cute umana, è stato utilizzato in un recente trial su ulcere plantari neuropatiche non infette e non ischemiche³⁹, così come il fattore di crescita piastrinico (Becaplermin) in ulcere neuropatiche^{40,41} e la matrice acida arg-gly-asp⁴². I trial sono stati condotti con adeguata toeletta dell'ulcera; i risultati dimostrano effetti eterogenei intra- ed inter-fattore di crescita (livello 2).

Ossigeno-terapia iperbarica

L'ossigeno svolge un ruolo importante nella fisiologia della guarigione delle ulcere, oltre che nei meccanismi immunitari locali⁴⁹. L'ossigeno-terapia iperbarica è stata proposta, in associazione al normale management dell'ulcera, in alcuni trial randomizzati nella gestione delle ulcere severe ischemiche⁴⁷, o nelle ulcere croniche con o senza infezione^{48,49}. Nella metanalisi di Grilli e Liberati (1999, il sole 24 ore), il dato è statisticamente significativo solo per le amputazioni maggiori ed in due trial non in cieco, a 2,2-2,5 atm di ossigeno (livello 2A).

La neuroartropatia di Charcot è una malattia cronica caratterizzata da lussazioni, fratture patologiche e grave deformità del piede in pazienti con neuropatia diabetica⁴⁶; la prevalenza tra i pazienti diabetici con neuropatia periferica è del 29%⁴⁷.

L'eziologia neurogena la si deve a Charcot (1868). Attualmente la patogenesi si spiega con una neuropatia autonoma che mediante l'aumento del flusso ematico articolare e osseo induce un rimodellamento osseo ed osteopenia con conseguenti fratture. La terapia principale è lo scarico totale. Tra le terapie farmacologiche è stato proposto il trattamento con difosfonati, solo dopo il raffreddamento del processo degenerativo si può pensare ad una chirurgia conservativa-correttiva^{48,49}.

Piede di Charcot

Bibliografia

¹ The International Working Group on the Diabetic Foot. *Documento di consenso internazionale sul piede diabetico*. Atti 2000.

- ² American Diabetes Association. *Diabetes 2001 Vital Statistics*. ADA publication 2002.
- ³ Boyko EJ, Ahroni JH, Stensel V, Forsberg RC, Davignon DR, Smith DG. *A prospective study of risk factors for diabetic foot ulcer. The Seattle Diabetic Foot Study*. *Diabetes Care* 1999;22:1036-42.
- ⁴ McCabe CJ, Stevenson RC, Dolan AM. *Evaluation of a diabetic foot screening and protection programme*. *Diabet Med* 1998;15:80-4.
- ⁵ Veves A, Murray HJ, Young MJ, Boulton AJ. *The risk of foot ulceration in diabetic patients with high foot pressure: a prospective study*. *Diabetologia* 1992;35:660-3.
- ⁶ Young MJ, Breddy JL, Veves A, Boulton AJ. *The prediction of diabetic neuropathic foot ulceration using vibration perception thresholds. A prospective study*. *Diabetes Care* 1994;17:557-60.
- ⁷ Humphrey AR, Dowse GK, Thoma K, Zimmet PZ. *Diabetes and nontraumatic lower extremity amputations. Incidence, risk factors, and prevention — a 12-year follow-up study in Nauru*. *Diabetes Care* 1996;19:710-4.
- ⁸ Lee JS, Lu M, Lee VS, Russell D, Bahr C, Lee ET. *Lower-extremity amputation. Incidence, risk factors, and mortality in the Oklahoma Indian Diabetes Study*. *Diabetes* 1993;42:876-82.
- ⁹ Lehto S, Ronnema T, Pyorala K, Laakso M. *Risk factors predicting lower extremity amputations in patients with NIDDM*. *Diabetes Care* 1996;19:607-12.
- ¹⁰ Moss SE, Klein R, Klein BE. *Long-term incidence of lower-extremity amputations in a diabetic population*. *Arch Fam Med* 1996;5:391-8.
- ¹¹ Nelson RG, Gohdes DM, Everhart JE, Hartner JA, Zwemer FL, Pettitt DJ, et al. *Lower-extremity amputations in NIDDM. 12-yr follow-up study in Pima Indians*. *Diabetes Care* 1988;11:8-16.
- ¹² Rith-Najarian SJ, Stolusky T, Gohdes DM. *Identifying diabetic patients at high risk for lower-extremity amputation in a primary health care setting. A prospective evaluation of simple screening criteria*. *Diabetes Care* 1992;15:1386-9.
- ¹³ Moss SE, Klein R, Klein BE. *The prevalence and incidence of lower extremity amputation in a diabetic population*. *Arch Intern Med* 1992;152:610-6.
- ¹⁴ Armstrong DG, Lavery LA. *Diabetic Foot Ulcers: Prevention, Diagnosis and Classification* *Arch Intern Med* 1992;152:610-4.
- ¹⁵ Oyibo SO, Jude EB, Tarawneh I, Nguyen HC, Harkless LB, Boulton AJ. *A comparison of two diabetic foot ulcer classification systems: the Wagner and the University of Texas wound classification systems*. *Diabetes Care* 2001;24:84-8.
- ¹⁶ Mason J, O'Keefe C, McIntosh A, Hutchinson A, Booth A, Young RJ. *A systematic review of foot ulcer in patients with Type 2 diabetes mellitus. I: prevention*. *Diabet Med* 1999;16:801-12.
- ¹⁷ Apelqvist J, Castenfors J, Larsson J, Stenstrom A, Agardh CD. *Prognostic value of systolic ankle and toe blood pressure levels in outcome of diabetic foot ulcer*. *Diabetes Care* 1989;12:373-8.
- ¹⁸ McCabe CJ, Stevenson RC, Dolan AM. *Evaluation of a diabetic foot screening and protection programme*. *Diabet Med* 1998;15:80-4.
- ¹⁹ Cochrane Society. *Pressure relieving intervention for preventing and treating diabetic foot ulcers*. The Cochrane library issue 4/2002.
- ²⁰ Litzelman DK, Slemenda CW, Langefeld CD, Hays LM, Welch MA, Bild DE, et al. *Reduction of lower extremity clinical abnormalities in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. A randomized, controlled trial*. *Ann Intern Med* 1993;119:36-41.
- ²¹ Uccioli L, Faglia E, Monticone G, Favales F, Durola L, Aldeghi A, et al. *Manufactured shoes in the prevention of diabetic foot ulcers*. *Diabetes Care* 1995;18:1376-8.
- ²² Mason J, O'Keefe C, Hutchinson A, McIntosh A, Young R, Booth A. *A systematic review of foot ulcer in patients with Type 2 diabetes mellitus. II: treatment*. *Diabet Med* 1999;16:889-909.
- ²³ European Working Group on critical leg Ichaemie. *Second european consensus document on chronic critical leg ischaemia*. *Circulation* 1991;4(Suppl.):1-26.
- ²⁴ Graziani L. *L'angioplastica percutanea nel piede diabetico. Nuove prospettive terapeutiche per la cura del piede diabetico*. In: Bruno A, ed. *Atti del convegno*, 1999.
- ²⁵ Falanga V. *Wound healing and chronic wounds*. *J Cutan Med Surg* 1998;3(Suppl 1):S1-1-5.
- ²⁶ Falanga V. *Classifications for wound bed preparation and stimulation of chronic wounds*. *Wound Repair Regen* 2000;8:347-52.

- ²⁹ Lewis R, Whiting P, Ter Riet G, O'Meara S, Glanville J. *A rapid and systematic review of the clinical effectiveness and cost-effectiveness of debriding agents in treating surgical wounds healing by secondary intention*. Health Technol Assess 2001;5:1-131.
- ³⁰ Spencer S. *Pressure relieving interventions for preventing and treating diabetic foot ulcers*. From The Cochrane Library, Issue 1, 2003. Oxford: Update Software Ltd. All rights reserved. (Cochrane Review).
- ³¹ Caravaggi C, Faglia E, De Giglio R, Mantero M, Quarantiello A, Sommariva E, et al. *Effectiveness and safety of a nonremovable fiberglass off-bearing cast versus a therapeutic shoe in the treatment of neuropathic foot ulcers: a randomized study*. Diabetes Care 2000;23:1746-51.
- ³² Armstrong DG, Nguyen HC, Lavery LA, van Schie CH, Boulton AJ, Harkless LB. *Off-loading the diabetic foot wound: a randomized clinical trial*. Diabetes Care 2001;24:1019-22.
- ³³ Lavery LA, Vela SA, Fleischli JG, Armstrong DG, Lavery DC. *Reducing plantar pressure in the neuropathic foot. A comparison of footwear*. Diabetes Care 1997;20:1706-10.
- ³⁴ Chantelau E, Breuer U, Leisch AC, Tanudjaja T, Reuter M. *Outpatient treatment of unilateral diabetic foot ulcers with 'half shoes'*. Diabet Med 1993;10:267-70.
- ³⁵ Chantelau E, Tanudjaja T, Altenhofer F, Ersanli Z, Lacigova S, Metzger C. *Antibiotic treatment for uncomplicated neuropathic forefoot ulcers in diabetes: a controlled trial*. Diabet Med 1996;13:156-9.
- ³⁶ Venkatesan P, Lawn S, Macfarlane RM, Fletcher EM, Finch RG, Jeffcoate WJ. *Conservative management of osteomyelitis in the feet of diabetic patients*. Diabet Med 1997;14:487-90.
- ³⁷ Gentzkow GD, Iwasaki SD, Hershon KS, Mengel M, Prendergast JJ, Ricotta JJ, et al. *Use of dermagraft, a cultured human dermis, to treat diabetic foot ulcers*. Diabetes Care 1996;19:350-4.
- ³⁸ Gentzkow GD, Iwasaki SD, Hershon KS, et al. *Dermagraft applied weekly promoted healing in diabetic foot ulcers*. ACPJournal Club. 1996;125:42 (all 1996 articles were reviewed for relevancy, and abstracts were revised in October 2001).
- ³⁹ Veves A, Falanga V, Armstrong DG, Sabolinski ML; The Apligraf Diabetic Foot Ulcer Study. *Graftskin, a human skin equivalent, is effective in the management of noninfected neuropathic diabetic foot ulcers: a prospective randomized multicenter clinical trial*. Diabetes Care 2001;24:290-5.
- ⁴⁰ Wieman TJ, Smiell JM, Su Y. *Efficacy and safety of a topical gel formulation of recombinant human platelet-derived growth factor-BB (becaplermin) in patients with chronic neuropathic diabetic ulcers. A phase III randomized placebo-controlled double-blind study*. Diabetes Care 1998;21:822-7.
- ⁴¹ Steed DL. *Clinical evaluation of recombinant human platelet-derived growth factor for the treatment of lower extremity diabetic ulcers*. Diabetic Ulcer Study Group. J Vasc Surg 1995;21:71-8; discussion 79-81.
- ⁴² Bakker DJ. *Hyperbaric oxygen therapy and the diabetic foot*. Diabetes Metab Res Rev 2000;16(Suppl.1):S55-8.
- ⁴³ Faglia E, Favales F, Aldeghi A, Calia P, Quarantiello A, Oriani G, et al. *Adjunctive systemic hyperbaric oxygen therapy in treatment of severe, prevalently ischemic diabetic foot ulcer. A randomized study*. Diabetes Care 1996;19:1338-43.
- ⁴⁴ Leslie CA, Sapico FL, Ginunas VJ, Adkins RH. *Randomized controlled trial of topical hyperbaric oxygen for treatment of diabetic foot ulcers*. Diabetes Care 1988;11:111-5.
- ⁴⁵ Doctor N, Pandya S, Supe A. *Hyperbaric oxygen therapy in diabetic foot*. J Postgrad Med 1992;38:112-4.
- ⁴⁶ Armstrong DG, Todd WF, Lavery LA, Harkless LB, Bushman TR. *The natural history of acute Charcot's arthropathy in a diabetic foot specialclinic*. J Am Pediatr Med Assoc 1997;87:272-8.
- ⁴⁷ Cofield RH, Morrison MJ, Beabout JW. *Diabetic neuroarthropathy in the foot: patient characteristics and patterns of radiographic change*. Foot Ankle 1983;4:15-22.
- ⁴⁸ Selby PL, Young MJ, Boulton AJ. *Bisphosphonates: a new treatment for diabetic Charcot neuroarthropathy?* Diabet Med 1994;11:28-31.
- ⁴⁹ Jude EB, Selby PL, Burgess J, Lilleystone P, Mawer EB, Page SR, et al. *Bisphosphonates in the treatment of Charcot neuroarthropathy: a double-blind randomised controlled trial*. Diabetologia 2001;44:2032-7.

Aggiornamenti

Il "rischio" diabete e l'uso di aspirina

**Roberta Assaloni,
Antonio Ceriello**
Cattedra di Medicina Interna
Università di Udine

Il diabete rappresenta una malattia cronica di notevole importanza con incidenza crescente. È stato stimato infatti che i casi di diabete triplicheranno dal 1994 al 2010. Al dato epidemiologico si associa inoltre l'ormai nota consapevolezza della malattia diabetica come principale causa di mortalità e morbilità per malattia cardiovascolare. Si è osservato che l'incidenza di patologia cardiovascolare è in aumento negli ultimi anni e che il diabete ha un peso determinante nell'aumentare gli eventi cardiovascolari, ma anche nell'accelerare le manifestazioni cliniche dell'aterosclerosi. Inoltre, grossi trial clinici come il DCCT¹ per il diabete tipo 1 e l'UKPDS² per il tipo 2 hanno dimostrato che l'adeguato controllo metabolico ottenuto con schemi terapeutici intensivi è in grado di ridurre l'incidenza delle complicanze; ma mentre è dimostrata la prevenzione o il rallentamento delle complicanze microvascolari con il controllo della glicemia, la relazione tra livelli glicemici e complicanze macrovascolari è fortemente suggerita ma non dimostrata². Risulta quindi sempre di maggior interesse comprendere l'entità del problema e le possibili strategie di intervento per ridurre il rischio di sviluppo di complicanze macrovascolari o, per lo meno, per arginarne la progressione.

Quanto sia importante il diabete nel determinare la malattia cardiovascolare risulta evidente dai numerosi studi che descrivono l'aumentata incidenza di patologia dei grossi vasi a livello dei tre distretti vascolari interessati: coronarico, vascolare periferico e vascolare cerebrale.

Malattia coronarica

La malattia coronarica risulta essere la maggior responsabile della maggior morbilità e mortalità dei pazienti diabetici, che presentano inoltre, come dimostrato dallo studio Zutphen, un rischio di sviluppo di patologia aumentato di 2-4 volte rispetto ai soggetti non diabetici³.

Nel 1998 è stato pubblicato uno studio che mirava a comprendere se il diabetico meritasse un trattamento aggressivo dei fattori di rischio cardiovascolari anche prima di sviluppare manifestazioni cliniche. A tale scopo sono stati seguiti per 7 anni 1.373 non diabetici e 1.059 diabetici. I soggetti affetti da diabete hanno presentato un'incidenza di primo infarto o di morte del 20%, i non diabetici del 3,5%. La storia di un precedente infarto aumentava il rischio di reinfarto o di morte per eventi cardiovascolari del 18,8% nei non diabetici e del 45% nei diabetici. Gli autori concludono quindi che il diabetico senza precedente infarto ha lo stesso livello di rischio di secondo infarto dei non diabetici già infartuati e ciò giustifica un precoce intervento più aggressivo sui fattori di rischio⁴.

Lo studio OASIS, GISSI-2 e SHOCK sottolineano inoltre che il diabete stesso condiziona una prognosi peggiore a breve e a lungo termine dopo una sindrome coronarica acuta. Lo studio OASIS dimostra infatti che il diabete aumenta da solo il rischio

Corrispondenza

Antonio Ceriello
antonio.ceriello@dpmsc.uniud.it

di morte del 57% nei soggetti affetti da angina instabile o infarto non Q⁵. Nel GISSI-2 il rischio relativo di morte nei diabetici trattati con fibrinolisi risulta essere di 1,4 per le donne e 1,9 per gli uomini nonostante l'intervento terapeutico⁶. Lo studio SHOCK infine dimostra che nell'infarto complicato da shock cardiogeno, il rischio relativo di morte nei diabetici era 1,36 rispetto ai non diabetici⁷.

I soggetti diabetici presentano quindi maggior rischio di malattia coronaria e, dopo evento coronarico acuto, prognosi peggiore e caratterizzata da maggior ricorrenza di infarti, di scompenso cardiaco e morte.

L'incidenza di arteriopatia è aumentata da 2 a 4 volte nei soggetti diabetici rispetto alla popolazione non diabetica⁸ e nei diabetici l'alterazione del rapporto caviglia-braccio si riscontra nell'11,9-16% dei casi^{9,10}. Nello studio Framingham la presenza di diabete aumentava il rischio di *claudicatio* di 3,5 volte nell'uomo e di 8,6 volte nelle donne¹¹.

Si è osservato inoltre che la durata e la severità del diabete correla con incidenza ed estensione dell'arteriopatia periferica e che il diabete condiziona il modo di presentarsi della malattia¹². I pazienti diabetici infatti presentano più comunemente calcificazioni vascolari e occlusione delle arterie sottopoplitee, sedi più difficilmente aggredibili con le terapie chirurgiche e radiologiche attualmente in uso.

Le conseguenze, dal punto di vista clinico, si traducono in rischio aumentato di amputazioni non traumatiche degli arti inferiori come dimostrato da uno studio americano pubblicato nel 1993, in cui si evidenzia che il rischio relativo per amputazione delle estremità inferiori nei diabetici era del 12,7 comparato con il resto della popolazione e del 23,5 nei soggetti di età compresa tra i 65 e i 74 anni¹³.

Oltre all'interessamento vascolare periferico agli arti inferiori, i soggetti con diabete presentano maggior presenza di aterosclerosi anche a livello della porzione extracranica delle carotidi¹⁴, a cui si associa un rischio aumentato di patologia vascolare cerebrale. La frequenza di diabete nei pazienti con stroke è infatti 3 volte quella dei controlli¹⁵. È stato stimato che il rischio di stroke aumenta del 150-400% per i diabetici¹⁶⁻¹⁸. L'aumento è più significativo nel soggetto giovane¹⁹. Come dimostrato infatti da uno studio austriaco condotto su 201 soggetti di età < 55 anni con un primo evento ischemico cerebrale, il diabete aumenta il rischio dell'evento cerebrale di più di 10 volte²⁰.

Come accade per la patologia coronaria, anche nello stroke la prognosi è influenzata dalla presenza di diabete. Gli studi clinici condotti su soggetti con evento ischemico cerebrale hanno infatti dimostrato che il diabete aumenta di tre volte l'incidenza di demenza correlata²¹, raddoppia il rischio di recidiva²² e aumenta la mortalità in toto e correlata allo stroke²³.

I dati epidemiologici confermano quindi la grande importanza della patologia cardiovascolare nel soggetto diabetico e pone il grosso problema di come intervenire e di come trattare nel modo più efficace questi pazienti.

La comprensione dei meccanismi patogenetici responsabili dell'aumentato rischio cardiovascolare nel diabete è l'unico strumento che ci permette di capire come agire

Arteriopatia periferica

Malattia cerebrovascolare

Terapia con aspirina nel diabete e nei soggetti ad alto rischio cardiovascolare

per limitare l'incidenza di patologia e migliorarne la prognosi. L'aterosclerosi accelerata e uno stato protrombotico sembrano essere i principali meccanismi alla base dell'aumentato rischio cardiovascolare dei soggetti diabetici.

Tre alterazioni principali del sistema coagulativo sono responsabili dell'aumentata trombofilia nel diabetico:

- *l'attivazione della via intrinseca della coagulazione*: aumentati livelli di fibrinogeno, di fibrinopeptidi, di fattore VII, del fattore di von Willebrand²⁴;
- *la diminuita efficienza del sistema fibrinolitico*: aumentati livelli di PAI-1, ridotta secrezione da parte dell'endotelio di tPA^{25 26};
- *l'alterata funzione piastrinica*: aumentato turnover, ridotta sopravvivenza, aumentata produzione di tromboxano, aumentata espressione di molecole di superficie e quindi aumentata adesività²⁷.

Strategie di intervento per normalizzare questa condizione sono state ampiamente indagate. Si è visto innanzitutto che il controllo glicemico e la riduzione dell'insulino-resistenza sono in grado di normalizzare le alterazioni coagulative. Poiché questo non è sempre facilmente ottenibile, numerosi studi sono stati condotti per verificare l'efficacia della terapia antiaggregante, il cui uso appare razionalmente giustificato dalle alterazioni coagulative riscontrate nel diabetico, nella prevenzione cardiovascolare primaria e secondaria.

Trial di prevenzione primaria

I principali studi di prevenzione primaria nel diabete sono lo studio HOT, l'USPHS e il PPP.

- L'USPHS è uno studio di prevenzione primaria condotto su 22.071 medici maschi negli US in cui è stato confrontato l'uso dell'aspirina al dosaggio di 325 mg/die al placebo. Il trial ha evidenziato una riduzione del 44% del rischio di infarto miocardio nei soggetti in terapia con aspirina rispetto al placebo. Il risultato è stato ancora più impressionante nel gruppo di soggetti diabetici. Nel gruppo in aspirina ci sono stati il 4% di infarti contro il 10,1% del gruppo placebo con un risultante rischio relativo di 0,39 nei diabetici in aspirina rispetto a placebo. Questa è stata la prima evidenza che l'aspirina può essere efficace nella strategia di prevenzione primaria per infarto miocardio²⁸.
- Lo studio HOT ha esaminato l'effetto di 75 mg/die di aspirina verso placebo in 18.790 soggetti ipertesi (1.501 erano diabetici), quindi ad alto rischio cardiovascolare. Lo studio è stato considerato di prevenzione primaria poiché solo il 2% dei pazienti aveva avuto un precedente infarto o stroke. Nei soggetti diabetici si è osservata una riduzione del 51% di eventi cardiovascolari maggiori nel gruppo con target pressorio < 80 mmHg rispetto al gruppo target < 90 mmHg. L'aspirina ha ridotto del 15% gli eventi cardiovascolari, gli infarti fatali e non del 36%. Non ci sono state differenze nel numero di sanguinamenti fatali nei due gruppi. Questo studio ha dimostrato l'efficacia e la sicurezza della terapia antiaggregante nei diabetici con pressione ben controllata²⁹.
- Il PPP è uno studio randomizzato controllato condotto su 4.495 uomini e donne per indagare l'efficacia dell'aspirina a basse dosi (100 mg/die) o la vitamina E (300 mg/die) nella prevenzione degli eventi cardiovascolari in una popolazione ad alto rischio per la presenza di uno o più fattori di rischio. I soggetti diabetici rappresentavano il 17% della popolazione analizzata. Lo studio è stato interrotto dopo 3 anni e mezzo di follow-up quando altri trial di prevenzione primaria con

aspirina concordavano con un'analisi dei dati condotta ad interim che dimostra che l'aspirina aveva ridotto la frequenza di tutti gli endpoint cardiovascolari: morte per patologia cardiovascolare 1,4% in placebo contro 0,8% in aspirina, rischio relativo 0,56, e riduzione di tutti eventi cardiovascolari dall'8,2% in placebo al 6,3% in aspirina, RR 0,72³⁰.

Trial di prevenzione secondaria

L'efficacia in prevenzione secondaria è testimoniata in numerosi trial come dimostrato dalle due importanti meta-analisi condotte dall'ATP.

- L'Anti-platelet Trialist (APT) è una meta-analisi di 145 studi prospettici controllati in uomini e donne dopo IMA, stroke o TIA o storia cardiovascolare positiva (chirurgia vascolare, angioplastica, angina). La riduzione degli eventi è stata di circa di 1/4 in tutte le categorie. Il dosaggio di aspirina individuato come adeguato per la protezione è compreso nel range 75-325 mg/7 die. La percentuale di eventi vascolari nei diabetici è stata del 22,3% nel gruppo placebo contro il 18,5% nel gruppo in aspirina ($p < 0,0002$)³¹.
- Recentemente la meta-analisi è stata aggiornata con la revisione dei trial condotti fino al 1997 per un totale di 287 studi. Complessivamente la terapia antiaggregante si è dimostrata in grado di ridurre ogni evento cardiovascolare del 25%, l'IMA non fatale del 33% circa, lo stroke non fatale del 25% e la mortalità cardiovascolare del 16%. Si è dimostrato inoltre che una bassa dose di aspirina (75-150 mg/die) risulta efficace per il trattamento a lungo termine³².
- Tali dati sono supportati da quelli ottenuti nello studio ETDRS, che valuta una popolazione di 3.711 pazienti diabetici di tipo 1 e 2, 48% con storia di malattia cardiovascolare. È quindi uno studio misto di prevenzione primaria e secondaria che ha dimostrato una riduzione significativa del rischio relativo di infarto fatale e non a 0,72 nei primi cinque anni di randomizzazione³³.

Raccomandazioni per l'uso dell'aspirina³⁴

Supportate da queste evidenze di efficacia e di sicurezza di impiego, sono state formulate dall'ADA le seguenti linee guida per l'utilizzo dell'aspirina nel diabetico:

- la terapia con aspirina va usata in prevenzione secondaria in diabetici, uomini o donne con evidenza di malattia macrovascolare. Intendendo diabetici con storia di infarto miocardico, sottoposti a by-pass, con precedenti di stroke o TIA, vasculopatia periferica, claudicatio e/o angina;
- l'aspirina può essere usata in prevenzione primaria in soggetti maschi o femmine con altro fattore di rischio individuato. Inclusi quindi diabetici con:
 - storia familiare di malattia coronaria;
 - fumo di sigarette;
 - ipertensione;
 - obesità (peso > 120% del desiderabile);
 - BMI < 27,3 nelle donne e 27,8 negli uomini;
 - albuminuria (micro o macro);
 - assetto lipidico alterato:
 - colesterolo < 200 mg/dl;
 - LDL 100 mg/dl;
 - HD < 45 mg/dl negli uomini e < 55 mg/dl nelle donne;
 - trigliceridi > 300 mg/dl.

- Dose raccomandata di aspirina 81-325 mg/die.
- Paziente con allergia all'aspirina, facilità al sanguinamento, terapia anticoagulante, recente sanguinamento gastrointestinale e malattia epatica attiva non devono essere considerati candidati per la terapia con aspirina.
- L'aspirina non deve essere raccomandata nei pazienti di età < 21 anni per il rischio di sindrome di Reye associata all'uso di aspirina.

In conclusione le evidenze riportate spingono a due linee di intervento che sembrano efficaci nel migliorare la qualità di vita e la prognosi del paziente diabetico. La prima è sicuramente il precoce riconoscimento del paziente diabetico o del soggetto a rischio di sviluppare diabete, su cui attuare programmi di educazione e di intervento terapeutico. La seconda, quando la diagnosi è già presente, è quella di arginare il rischio cardiovascolare mediante l'utilizzo di un farmaco che si è dimostrato sicuro ed efficace anche a basse dosi, il cui razionale utilizzo è giustificato da quanto fino ad ora noto sulle alterazioni coagulative del soggetto diabetico. Importante in particolare l'utilizzo in prevenzione primaria il cui beneficio è ormai dimostrato. Senza dimenticare ovviamente che tali provvedimenti sono di scarso significato se non si correggono adeguatamente anche gli altri fattori di rischio cardiovascolare presenti nel paziente.

Bibliografia

- ¹ *The Diabetes Control and Complications Trials (DCCT) Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. N Engl J Med 1993;329: 977-86.*
- ² *UK Prospective Diabetes Study Group: Intensive Blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). Lancet 1998;352:837-53.*
- ³ *Feskens EJ, Kromhout F. Glucose tolerance and the risk of cardiovascular disease: the Zutphen Study. J Clin Epidemiol 1992;45: 1327-34.*
- ⁴ *Haffner SM, Lehto S, Ronnema T, Pyörälä K, Laakso M. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. N Eng Med 1998;339:229-34.*
- ⁵ *Malmberg K, Yusuf S, Gerstein HC, Brown J, Zhao F, Hunt D, et al. Impact of diabetes on long-term prognosis in patients with unstable angina and non-Q-wave myocardial infarction: results of the OASIS (Organization to Assess Strategies for Ischemic Syndromes) Registry. Circulation 2000;102:1014-9.*
- ⁶ *Zuanetti G, Latini R, Maggioni AP, Santoro L, Franzosi MG. Influence of diabetes on mortality in acute myocardial infarction. J Am Coll Cardiol 1993 ;22:1788-94.*
- ⁷ *Shindler DM, Palmeri ST, Antonelli TA, Sleeper LA, Boland J, Cocke TP, et al. Diabetes mellitus in cardiogenic shock complicating acute myocardial infarction. J Am Coll Cardiol 2000;36:1097-103.*
- ⁸ *Newman AB, Siscovick DS, Manolio TA, Polak J, Fried LP, Borhani NO, et al. Ankle-arm index as a marker of atherosclerosis in the Cardiovascular Health Study. Circulation 1993;88:837-45.*
- ⁹ *Meijer WT, Hoes AW, Rutgers D, Bots ML, Hofman A, Grobbee DE. Peripheral arterial disease in the elderly: the Rotterdam Study. Arterioscler Thromb Vasc Biol 1998;18:185-92.*
- ¹⁰ *Hiatt WR, Hoag S, Hamman RF. Effect of diagnostic criteria on the prevalence of peripheral arterial disease. Circulation 1995;91:1472-9.*
- ¹¹ *Kannel WB, McGee DL. Update on some epidemiologic features of intermittent claudication: the Framingham Study. J Am Geriatr Soc 1985;33:13-8.*
- ¹² *Jude EB, Oyibo SO, Chalmers N, Boulton AJ. Peripheral arterial disease in diabetic and nondiabetic patients. Diabetes Care 2001;24:1433-7.*
- ¹³ *Diabetes-related amputations of lower extremities in the Medicare population —*

- Minnesota, 1993-1995. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1998;47:649-52.
- ¹⁴ Fabris F, Zanochi M, Bo M, Fonte G, Poli L, Bergoglio I, et al. *Carotid plaque, aging, and risk factors*. *Stroke* 1994;25:1133-40.
- ¹⁵ Himmelman A, Hansson L, Svensson A, Harmsen P, Holmgren C, Svanborg A. *Predictors of stroke in the elderly*. *Acta Med Scand* 1988;224:439-43.
- ¹⁶ Jamrozik K, Broadhurst RJ, Forbes S, Hankey GJ, Anderson CS. *Predictors of death and vascular events in the elderly*. *Stroke* 2000;31:863-8.
- ¹⁷ Folsom AR, Rasmussen ML, Chambless LE, Howard G, Cooper LS, Schmidt MI, et al. *Prospective associations of fasting insulin, body fat distribution, and diabetes with risk of ischemic stroke*. *Diabetes Care* 1999;22:1077-83.
- ¹⁸ Kuusisto J, Mykkanen L, Pyorala K, Laakso M. *Non-insulin-dependent diabetes and its metabolic control are important predictors of stroke in elderly subjects*. *Stroke* 1994;25:1157-64.
- ¹⁹ Jorgensen H, Nakayama H, Raaschou HO, Olsen TS. *Stroke in patients with diabetes: the Copenhagen Stroke Study*. *Stroke* 1994;25:1977-84.
- ²⁰ You RX, McNeil JJ, O'Malley HM, Davis SM, Thrift AG, Donnan GA, et al. *Risk factors for stroke due to cerebral infarction in young adults*. *Stroke* 1997;28:1913-8.
- ²¹ Luchsinger JA, Tang MX, Stern Y, Shea S, Mayeux R. *Diabetes mellitus and risk of Alzheimer's disease and dementia with stroke in a multiethnic cohort*. *Am J Epidemiol* 2001;154:635-41.
- ²² Hankey GJ, Jamrozik K, Broadhurst RJ, Forbes S, Burvill PW, Anderson CS, et al. *Long-term risk of first recurrent stroke in the Perth Community Stroke Study*. *Stroke* 1998;29:2491-500.
- ²³ Tuomilehto J, Rastenyte D, Jousilahti P, Sarti C, Vartiainen E. *Diabetes mellitus as a risk factor for death from stroke*. *Stroke* 1996;27:210-5.
- ²⁴ Ceriello A. *Coagulation activation in diabetes mellitus: the role of hyperglycaemia and therapeutic prospects*. *Diabetologia* 1993;36: 1119-25.
- ²⁵ Wiman B. *Plasminogen activator inhibitor 1 (PAI-1) in plasma. Its role in thrombotic disease*. *Thromb Haemost* 1995;74:71-6.
- ²⁶ Hornsby WG, Boggess KA, Lyons TJ, Barnwell WH, Lazarchick J, Colwell JA. *Hemostatic alterations with exercise conditioning in NIDDM*. *Diabetes Care* 1990;13: 87-92.
- ²⁷ Vinik AI, Erbas T, Park TS, Nolan R, Pittenger GL. *Platelet Dysfunction in Type 2 Diabetes*. *Diabetes Care* 2001;24:1476-85.
- ²⁸ Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, Dahlof B, Elmfeldt D, Julius S, et al. *Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the hypertension optimal treatment (HOT) randomised trial*. *Lancet* 1998;351:1755-62.
- ²⁹ Steering Committee of the Physicians' Health Study Research Group. *Final report on the aspirin component of the ongoing Physicians Health Study*. *N Eng J Med* 1989;321:129-35.
- ³⁰ Collaborative Group of the Primary Prevention Project. *Low-dose aspirin and vitamin E in people at cardiovascular risk: a randomised trial in general practice*. *Lancet* 2001;357:89-95.
- ³¹ Antiplatelet Trialists' Collaboration. *Collaborative overview of randomised trials of antiplatelet therapy, I: prevention of death, myocardial infarction, and stroke by prolonged antiplatelet therapy in various categories of patient*. *BMJ* 1994;308: 81-106.
- ³² Antithrombotic Trialists' Collaboration. *Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patient*. *BMJ* 2002;324:71-86.
- ³³ ETDRS investigators: *aspirin effects on mortality and morbidity in prints with diabetes mellitus*. *JAMA* 1992;268:1292-300.
- ³⁴ American Diabetes Association. *Aspirin Therapy in Diabetes*. *Diabetes Care* 2003;26(Suppl.1):S87-8.

I caso clinico

Una depressione particolare

Mauro Pigni

Medico di Medicina Generale

Obiettivi

La conoscenza e la scrupolosa e metodica applicazione delle raccomandazioni cliniche, anche quando sembrerebbero inutili, consentono di sospettare e diagnosticare patologie subdole evitando errori e ritardi diagnostici.

COME LEGGERE IL CASO CLINICO

Il caso clinico è presentato in tre blocchi temporali.

Alla fine di ogni fase sono esposti alcuni quesiti, che derivano dall'analisi dei problemi più importanti, emersi con la presentazione del caso.

Il lettore può prospettare le sue personali soluzioni, prima di leggere i commenti e le risposte suggerite dalla redazione di MeDia, sulla base della letteratura disponibile.

Le decisioni operative realmente intraprese dal medico Curante, ed esposte nello step successivo, possono in qualche punto anche discostarsi da quelle consigliate dalla redazione.

I casi clinici discussi in questa sezione, per scelta dei redattori, sono reali, ma opportunamente modificati ed adattati per la pubblicazione e la legge sulla privacy.

Scheda del caso clinico:

- Palmira anni 83
- Anamnesi:
Vedova da 15 anni, non ha mai fumato, non potus.
Altezza m 1,63, peso kg 71,5, BMI 26,88.
A 50 anni episodio depressivo durato 3 mesi curato con vitamine del complesso B. La sintomatologia depressiva è recidivata alla morte del marito e fu trattata con antidepressivi triciclici (amitriptilina 75 mg/die) per 6 mesi con risoluzione completa. A 64 anni riscontro di ipertensione arteriosa essenziale lieve curata, inizialmente, con captopril 100 mg/die e, successivamente, con l'aggiunta di idroclorotiazide 25 mg/die. A 75 anni riscontro, alla biforcazione dell'arteria carotide, di stenosi bilaterale del 35-40% per cui, la paziente, è in trattamento con aspirina 100 mg/die.
- Sintomatologia riferita: da 1 mese, Palmira, lamenta insonnia con risveglio precoce, tensione psichica con irritabilità, incapacità a svolgere le mansioni domestiche, facili dimenticanze, affaticabilità e accentuazione della stipsi.
- Esame obiettivo: normale.

Corrispondenza

dott. Mauro Pigni
Medico di Medicina Generale
Medicina di Gruppo Fagnano
Olona (VA), SIMG Sez. Varese
via Roma 49,
21054 Fagnano Olona
Tel. 0331 619500/617665
E-mail: mauropigni@tin.it

Palmira è una donna di 83 anni, vedova da 15 anni, vivace e impegnata in campo sociale. È mia paziente da 15 anni quando mi scelse perché non guariva dall'“esaurimento” insorto dopo la morte del marito per neoplasia polmonare. Si presenta regolarmente in ambulatorio ogni 4 mesi per il rinnovo delle ricette e per il controllo dei valori pressori. Assume captopril 100 mg/die e idroclorotiazide 25 mg/die, terapia ben tollerata ed efficace.

Accetta di buon grado ed esegue gli esami ematochimici e strumentali che le propongo a cadenza annuale. I risultati degli esami eseguiti 3 mesi prima sono i seguenti: glicemia 103 mg/dl; creatininemia: 1,1 mg/dl; uricemia: 6,3 mg/dl; elettroliti: normali; colesterolo totale: 242 mg/dl; HDL-colesterolo: 54 mg/dl; trigliceridi: 194 mg/dl; ECG: qualche extrasistole ventricolare; Ecodoppler TSA: invariata la stenosi bilaterale carotidea alla biforcazione del 35-40%. Rispetto ai precedenti accertamenti, si rileva un incremento del colesterolo totale (la media dei valori precedenti era di 224 mg/dl) per cui le ho consigliato di rispettare più scrupolosamente le misure dietetiche che già le avevo suggerito, a cui lei riferisce di non essersi attenuta negli ultimi mesi.

Rimango stupito quando la sig.ra Palmira arriva nello studio accompagnata dalla figlia, molto preoccupata, perché la madre da 1 mese non è più in grado di accudire a se stessa, non partecipa alle attività del gruppo parrocchiale, è stanca e rimane in casa sdraiata per molte ore sul divano, non segue i programmi televisivi e non legge il solito quotidiano, dimentica dove sono posizionati i viveri (tè, caffè, zucchero) e talora i soldi e, se sollecitata ad eseguire i lavori domestici, reagisce con scatti d'ira. La notte non dorme e si sveglia alle 5,30.

La deambulazione della sig.ra Palmira è impacciata a piccoli passi, l'eloquio rallentato, la facies inespressiva e lamenta dolori addominali diffusi con stipsi e gonfiore epigastrico. Preoccupato per l'inatteso e serio quadro clinico, eseguo un accurato esame obiettivo con particolare attenzione all'addome e all'esame neurologico senza rilevare nulla di anormale.

Domanda

Quali ipotesi diagnostiche formuleresti?

Risposta

La recidiva di depressione sembrerebbe a prima vista l'ipotesi diagnostica più probabile per la storia clinica della paziente. Una valutazione più attenta rivela che sono presenti da più di 15 giorni solo 4 e non 5 sintomi (perdita d'interesse, astenia, rallentamento psicomotorio, insonnia) che permettono di diagnosticare l'episodio depressivo secondo il DSM-IV¹. Ciò non consente comunque di escludere la diagnosi di depressione perché nell'anziano il disturbo affettivo si può manifestare solo con sintomi fisici (Depressione Mascherata)^{2,3} e in particolare con disturbi gastrointestinali presenti nel quadro clinico della sig.ra Palmira.

La presenza di deficit cognitivi riferiti dalla figlia, impone di valutare le funzioni psichiche superiori per confermare o escludere la diagnosi di Sindrome Demenziale anche se la modalità dell'esordio, il rapido peggioramento, la consapevolezza di malattia da parte dei familiari non sono tipici delle forme dementigene.

L'ipotiroidismo, spiega più esaurientemente delle altre ipotesi il quadro clinico della paziente perché giustifica la presenza contemporanea di sintomi depressivi, deficit cognitivi, rallentamento psicomotorio, i disturbi addominali, la stipsi e l'incremento

dei valori del colesterolo totale. L'esame della funzionalità tiroidea è inoltre raccomandata nelle donne depresse oltre i 50 anni⁴ e negli anziani con deficit cognitivi⁵.

2° step

Domanda

A questo punto quali test o accertamenti eseguiresti?

Risposta

In base al tipo di sintomatologia i test e gli esami da eseguire prioritariamente sono:

1. il *Personal Health Questionnaire* (PHQ)^{6,7}, ideato dallo psichiatra inglese Goldberg nel 1995 e validato nella versione italiana nel 2000, è un questionario di 10 domande che indagano la presenza di sintomi depressivi nelle ultime 2 settimane. A ciascuna domanda viene assegnato un punteggio compreso fra 0 e 2 (0 mai, 1 qualche volta, 2 per la maggior parte dei giorni nelle ultime 2 settimane). Il punteggio totale > 9 è diagnostico per la presenza di depressione. Il punteggio della sig.ra Palmira è stato 12;
2. il *Mini Mental Test* (MMSE)⁸ è un test rapido per la valutazione preliminare delle funzioni psichiche superiori adatto al setting della Medicina Generale. Vengono analizzati l'orientamento temporo-spaziale, la memoria a breve termine e il ricordo, l'attenzione, il calcolo, il linguaggio e l'aprassia costruttiva. Il punteggio totale deve essere corretto in funzione dell'età e della scolarità⁹, i valori superiori a 24 sono normali. Il risultato al test, della sig.ra Palmira, è stato 26;
3. i risultati dei test di funzionalità tiroidea sono stati i seguenti: TSH 9,4 microU/ml; FT3 e FT4 nella norma, anticorpi anti tireoglobulina e anti perossidasi positivi ad alto titolo.

3° step

Domanda

A questo punto quale terapia prescriveresti?

Risposta

Gli accertamenti eseguiti documentano la presenza di ipotiroidismo subclinico associato a sindrome depressiva, per cui le ipotesi diagnostiche conclusive sono le seguenti:

- 1) il quadro clinico, nelle sue variegatae manifestazioni, è esclusivamente attribuibile all'ipotiroidismo subclinico;
- 2) recidiva di episodio depressivo in depressione ricorrente facilitata dalla concomitante presenza di ipotiroidismo subclinico.

La 1^a ipotesi è giustificata dai dati della letteratura¹⁰ indicanti che il 30% dei soggetti affetti da ipotiroidismo subclinico sono sintomatici e presentano sintomi simili a quello conclamato (depressione, deficit cognitivi, rallentamento psicomotorio, astenia e debolezza muscolare, stipsi).

La 2^a ipotesi è giustificata dalla storia clinica della paziente che aveva avuto in passato 2 episodi depressivi.

Per l'elevata probabilità che l'ipotiroidismo subclinico evolva verso una forma conclamata¹¹, sebbene la terapia con L-tiroxina non si sia dimostrata in tutti gli studi efficace nel risolvere i disturbi neuropsichici¹², decido di iniziare la terapia con basse dosi di L-Tiroxina (25 mcg/die) aumentandola progressivamente fino al raggiungi-

mento del dosaggio di 75 mcg/die. A 4 mesi il TSH si è normalizzato (1,9 microU/ml), il quadro depressivo si è risolto e la sig.ra Palmira è tornata ad essere la vecchietta arzilla di sempre.

Bibliografia

- ¹ American Psychiatric Association. *Diagnostic and statistical Manual of Mental Disorders* 4th Edition Revised. Washington, DC 1994.
- ² Gallo JJ, Rabins PV. *Depression without sadness: alternative presentations of depression in late life*. Am Fam Physician 1999;60:820-6.
- ³ Pigni M, Passamonti M, Fraticelli C, Calori G, Sessa A. *Sintomi Somatici e Depressione in Medicina Generale. Risultati della ricerca*. Psichiatria di consultazione 2001;4:58-64.
- ⁴ Agency for Health Care Policy and Research. *Depression in primary care: detection, diagnosis and treatment. Clinical practice guideline*. AHCPR Publication n. 93. Department of Health and Human Services, Public Health Service 1993.
- ⁵ Hueston WJ. *Treatment of Hypothyroidism*. Am Fam Physician 2001;64:1717-24.
- ⁶ Rizzo M, Piccinelli M, Mazzi MA, Bellantuono C, Tansella M. *The Personal Health Questionnaire: a new screening instrument of ICD-10 depressive disorders in primary care*. Psych Med 2000;30:831-40.
- ⁷ Passamonti M. *Il Medico di Medicina Generale e la cronicità: una sfida da vincere*. MEDIA 2002;2:1-9.
- ⁸ Cockrell JR, Folstein MF. *Mini Mental State Examination (MMSE)*. Psychopharm Bull 1988;24:689-92.
- ⁹ Magni E, Binetti G, Bianchetti A, Rozzini R, Trabucchi M. *Mini-Mental state examination: a normative study in italian elderly population*. Eur J Neurol 1996;3:1-5.
- ¹⁰ Mc Dermott MT, Ridgway EC. *Subclinical Hypothyroidism is mild thyroid failure and should be treated*. J Clin Endocrinol Metab 2001;10:4585-90.
- ¹¹ Adlin V. *Subclinical Hypothyroidism: deciding when to treat*. Am Fam Physician 1998;57:776-80.
- ¹² Pollock MA, Sturrock A, Marrshall K, Davidson M, Kelly C, McMahon A, et al. *Thyroxine treatment in patients with symptoms of hypothyroidism but thyroid function Tests within the reference range: randomised double blind placebo controlled crossover trial*. BMJ 2001;323:891-5.

Report Congressi e Convegni



XIX Congresso Nazionale della Società Italiana di Medicina Generale Sessioni Area Metabolica

- Il paziente obeso: un “peso” da condividere Obesità e comorbidità
- Caso clinico interattivo: l’ipotiroidismo
- Le domande della Medicina Generale in tema di Terapia del Diabete Mellito: Ipoglicemizzanti Orali ed Insulina

Com’è consuetudine l’Area Metabolica ha organizzato alcune sessioni cliniche nell’ambito del congresso Nazionale della SIMG, giunto quest’anno (e in coincidenza del ventennale della sua fondazione) alla XIX edizione.

1) Le patologie della tiroide, per quanto importanti per prevalenza nella popolazione di un Medico di Medicina Generale, non erano state fin’ora un argomento molto trattato in ambito congressuale. Ma dopo la positiva esperienza dell’anno scorso sull’ipertiroidismo, l’Area questa volta ha affrontato la diagnosi, il trattamento e il follow-up dell’ipotiroidismo da parte del Medico di famiglia.

L’argomento è stato esaminato attraverso un caso clinico, in step successivi e con il coinvolgimento dei numerosi colleghi presenti, mediante un sondaggio d’aula rapido e anonimo. I docenti (prof. Luca Persani e dott. Gerardo Medea) hanno in tal modo potuto far emergere i punti critici di questa patologia con un taglio molto pra-

tico. In particolare, è stato affrontato il problema della sua sintomatologia d'esordio molto subdola, della diagnosi possibile con pochi, ma sensibili, esami di laboratorio, e soprattutto del follow-up del paziente che, a causa della cronicità della malattia, ricade in gran parte a carico del Medico di Medicina Generale. I colleghi presenti hanno espresso, infine, il desiderio di completare il quadro delle patologie tiroidee affrontando (nel prossimo congresso) lo spinoso problema dei "noduli tiroidei".

- 2) Potremmo definire innovativa, anticonformista e ricca di indicazioni pratiche la Sessione sulla terapia del diabete mellito tipo 2.

"Le Domande della Medicina Generale", alle quali hanno risposto relatori di prestigio (il prof. Marco Comaschi e il prof. Antonio Pontiroli) hanno suscitato molto interesse e partecipazione da parte dei numerosi Medici di Medicina Generale presenti in Auditorium.

Domande pratiche e pertinenti il lavoro del Medico di Medicina Generale, con risposte altrettanto chiare e competenti.

Innovativo è stato trattare anche il tema della terapia insulinica in Medicina Generale.

Il pubblico ha partecipato al dibattito con numerose domande ed in particolare sul razionale scientifico dell'utilizzo degli antidiabetici orali.

L'applauso finale, ha rappresentato il sigillo del successo, dell'utilità e dell'impostazione didattica interattiva della sessione.

Da non trascurare, per la rilevanza epidemiologica, il seppur breve excursus presentato, in apertura, circa i dati sulla terapia farmacologica del Diabete Mellito in Medicina Generale, ricavati dalla sempre più ricca rete di Ricercatori SIMG di Health Search.

- 3) Nella sessione sull'obesità il problema è stato affrontato in maniera plurispecialistica, consentendo ai vari relatori di analizzare il "malato obeso" sotto varie sfaccettature.

Ha aperto i lavori il dott. Umberto Alecci che ha analizzato il problema dal punto di vista epidemiologico, sempre grazie ai dati Health Search. Sono emersi alcuni punti critici della gestione in Medicina Generale del paziente obeso, quali il fatto che spesso egli è visto in modo parcellare e non considerando tutte le patologie che spesso affliggono questo paziente.

Il prof. C. Coscelli ha sottolineato i complessi meccanismi della sindrome metabolica, la necessità di una precoce diagnosi e i rischi cui sono esposti questi pazienti.

Il dott. Negrini ha illustrato i problemi ortopedici che affliggono il paziente obeso ponendo l'accento non solo sui più conosciuti (anca, ginocchio), ma anche su quelli meno comuni, ma parimenti invalidanti (piede, mano), sottolineando infine gli alti costi sociali.

Il dott. Ferliga ha fornito un quadro dettagliato dei disturbi respiratori del paziente obeso con particolare attenzione alla ricerca dei sintomi premonitori della sleep apnea e dei gravi rischi legati a questa complicanza.

In chiusura, il dott. Cappelletti ha illustrato i disturbi del comportamento alimentare nel paziente obeso, sottolineando il difficile rapporto quotidiano dell'obeso con la sua immagine, con il cibo e con l'alimentazione.

Umberto Alecci, Gerardo Medea, Marco Passamonti