

MEDIA

Aggiornamento e Formazione in Diabetologia e Malattie Metaboliche

Direttori

G. Vespasiani, C. Cricelli

Comitato di Redazione

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

Direttore Responsabile

Patrizia Alma Pacini

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

Edizione

Pacini Editore S.p.A.
Via Gherardesca 1 • 56121 Ospedaletto (Pisa)
Tel. 050 313011 • Fax 050 3130300
E-mail: Pacini.Editore@pacinieditore.it
www.pacinionline.it

Staff Marketing Pacini Editore Medicina

Andrea Tognelli
Medical Project - Marketing Director
Tel. 050 3130255
atognelli@pacinieditore.it

Fabio Poponcini
Sales Manager
Tel. 050 3130218
fpoponcini@pacinieditore.it

Manuela Mori
Advertising Manager
Tel. 050 3130217
mmori@pacinieditore.it

Redazione

Stefano Fabbri
Tel. 050 3130224
redazione@pacinieditore.it

Stampa

Industrie Grafiche Pacini • Ospedaletto (Pisa)

A.N.E.S.

ASSOCIAZIONE NAZIONALE
EDITORIA PERIODICA SPECIALIZZATA

PACINIeditore
M E D I C I N A

Editoriale

L'approccio alla cura delle patologie croniche

M.A. Comaschi1

Sezione formativa

Sindrome depressiva e diabete mellito: una rilevante associazione

M. Passamonti, C. Fraticelli, M. Piccinelli, M. Pigni9

Formazione sul diabete: un esperimento innovativo. Il progetto eProLearn sceglie il diabete per sperimentare un innovativo sistema di formazione a distanza

G. Ventriglia, R. Nardi17

Frequenza di remissione o recidiva di tireotossicosi in un gruppo di pazienti con M. di Basedow dopo terapia medica

U. Filippi, M. Grazia Caviglia, L. Deon, A. Ozzano, G. Percario, D. Venuti,
M. Botta, M.A. Fiorelli, L.C. Bottaro, M.A. Comaschi24

Articoli di aggiornamento

La terapia combinata nel diabete mellito tipo 2

F. Menozzi, M.A. Comaschi30

Complicanze del diabete e stress ossidativo

R. Da Ros, R. Assaloni, A. Ceriello36

Autocontrollo domiciliare della Glicemia: un uso corretto

A. Cimino44

Caso clinico

Ma... dottore, io mi sento benissimo!!!

M.A. Comaschi49

Report Congressi e Convegni

SIMG 2003

U. Alecci53

Notizie dal Web

M.A. Comaschi54

Una pagina per il paziente

Attività fisica e consumo calorico

M. Di Mauro55

Risposte al precedente questionario

Cause di fallimento della terapia con OHA

V. Borzi57

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).

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, 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.

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

Figure: 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 condrone*. 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

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.

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.

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 tabelle e figure a parte. Evidenziare gli obiettivi del lavoro.

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. Evidenziare gli obiettivi del lavoro.

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. Devono essere suddivisi in tre blocchi temporali (Step). Alla fine di ogni fase devono essere esposti alcuni quesiti, che derivano dall'analisi dei problemi più importanti emersi con la presentazione del caso, seguiti dalle risposte e eventuali commenti. Evidenziare gli obiettivi del lavoro.

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

Pacini Editore S.p.A. - Ufficio Editoriale, via Gherardesca 1, 56121 Ospedaletto (PI) - E-mail: Pacini.Editore@pacinieditore.it

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 1, 56121 Ospedaletto (PI)
Tel. 050 313011 - Fax 050 3130300

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

Norme per l'invio del materiale in formato elettronico

Gli Autori sono invitati ad inviare le versioni definitive dei manoscritti su dischetto, secondo le seguenti norme:

Testo

- Dischetti: da 31/2" in formato MS-DOS, Windows o Macintosh.
- Software: preferibilmente Microsoft Word versione 6.0 o successive. Non utilizzare in nessun caso programmi di impaginazione grafica quali Publisher, Aldus Pagemaker o Quark X-press. Non formattare il testo in alcun modo (evitare stili, bordi, ombreggiature ...)
- Nome del/i file/s: il testo e le singole tabelle devono essere salvati in files separati.
- Etichette: i dischetti devono riportare sull'apposita etichetta il nome del primo Autore, il titolo abbreviato dell'articolo, il tipo di sistema operativo (Dos o Macintosh), il programma di scrittura e la versione, il nome del/i file/s del/i documento/i.
- Copia cartacea: ogni file deve obbligatoriamente essere accompagnato dalla relativa copia cartacea.

Illustrazioni

- Dischetti: inviare le immagini in files separati dal testo e dalle tabelle. È possibile utilizzare dischetti da 31/2", Iomega Zip o CD.
- Software e formato: inviare immagini esclusivamente in formato TIFF o EPS, con risoluzione minima di 300 ppi e formato di 100 x 150 mm.
- Nome del/i file/s: inserire un'estensione che identifichi il formato del file (esempio: .tif, .eps).
- Etichette: i dischetti devono riportare sull'apposita etichetta il nome dell'Autore, il nome del/i file/s, il formato, le dimensioni e l'eventuale programma di compressione utilizzato.

Fotocopie per uso personale del lettore possono essere effettuate nei limiti del 15% di ciascun fascicolo di periodico dietro pagamento alla SIAE del compenso previsto dall'art. 68, comma 4, della legge 22 aprile 1941 n. 633 ovvero dall'accordo stipulato tra SIAE, AIE, SNS e CNA, CONFARTIGIANATO, CASA, CLAAI, CONFCOMMERCIO, CONFESERCENTI il 18 dicembre 2000. Le riproduzioni per uso differente da quello personale sopracitato potranno avvenire solo a seguito di specifica autorizzazione rilasciata dagli aventi diritto.

In copertina: Roma, Colosseo

Editoriale

L'approccio alla cura delle patologie croniche

PRENDERSI CARICO DI UN PAZIENTE CON UNA MALATTIA CRONICA

La Medicina è vittima del suo stesso successo! Ciò significa che la medicina è notevolmente efficiente nelle tecniche e nella cura di eventi acuti, ma sfortunatamente manca, in modo drammatico, nell'analisi seria del rapporto diretto del medico con la malattia, che implica profonde modificazioni comportamentali. Diventa oggi necessario completare questa fondamentale dimensione con un altro ruolo, abbastanza complesso per un medico, vale a dire quello di aiutare il paziente a trattare da solo il suo problema guidandolo fino a farlo diventare indipendente e responsabile. Anche se molti medici potrebbero insegnare bene questi due ruoli così diversi, quasi nulla, nella formazione del medico, viene dedicato a preparare il professionista a rispondere alle domande di cura che giungono dalle problematiche dei lunghi trattamenti e *follow-up*. Il 95% dei medici è formato secondo il modello della risposta all'acuzie, modello che rappresenta meno del 10% di tutte le situazioni sanitarie e mediche in generale.

I medici che hanno a che fare con le malattie croniche tendono a monitorare queste situazioni usando gli stessi *markers* che userebbero di fronte ad un problema acuto, stressando le valutazioni biologiche, dal momento che non hanno imparato le diverse capacità necessarie per accompagnare il paziente nel corso della malattia.

È opportuno, prima di avvicinarsi alla dimensione educativa, provare a svolgere una breve analisi delle differenze tra la medicina dell'acuzie e quella della cronicità.

L'IDENTITÀ DEL MEDICO

Come tutte le "identità professionali", anche quella del medico può essere definita come il convincimento di appartenere ad un gruppo professionale specifico. L'individuo, al di là delle sue conoscenze ed abilità personali, si adatta alle attitudini e funzioni dei suoi pari. Questo in un certo modo garantisce il suo funzionamento nel gruppo, ma delimita allo stesso tempo il suo sviluppo personale verso nuove prospettive e nuovi bisogni, per lo più quelli non riconosciuti dal gruppo stesso. In buona misura è quello che sta accadendo alla professione medica in questo periodo a cavallo tra la fine del secolo

Marco A. Comaschi
DIMP – Dipartimento
di Medicina Interna P.O.
Genova Ponente, ASL 3,
Genova

Corrispondenza

mcomaschi.usl3@libero.it

scorso e l'inizio del nuovo millennio. Mentre il progresso tecnologico della medicina è giunto a notevoli livelli di efficienza, ed attrae i medici, e li rinforza nella loro identità professionale, si rileva una grandissima resistenza ad acquisire nuove abilità nei riguardi delle situazioni di cronicità.

Dovunque, nel mondo, il curriculum di un medico segue un sentiero identico, stereotipato. Dopo il primo anno, centrato sulla fisica, la chimica e la biologia, il futuro medico entra nel mondo della medicina, della malattia e del paziente attraverso la dissezione di cadaveri umani. In questa fase la formazione è indirizzata soprattutto alla fisiopatologia, alla diagnostica delle malattie ed alla farmacologia. Anche l'internato clinico è organizzato in funzione della diagnosi e del trattamento delle malattie, mentre molto meno viene dedicato all'approccio al paziente, che è poi colui che la malattia ce l'ha. Questo stadio iniziale della vita professionale conduce il medico a diventare abile nel modello di trattamento della "crisi"; un modello molto preciso, ben definito da procedure stabilizzate e da algoritmi provati che consentono interventi molto efficaci nei problemi acuti e subacuti della medicina. L'efficienza e il "potere" di agire su un incidente o su uno stato di crisi acuta di malattia gradualmente plasmano una precoce identità professionale centrata sull'efficacia diretta e sul rapido controllo della situazione di emergenza. Inoltre questi eventi sono spesso ripresi dai media, che sono naturalmente attratti da questi aspetti della medicina, il che rinforza ulteriormente l'identità del gruppo di lavoro: le *intensive care*, l'elicottero, le ambulanze, i Pronto Soccorso ... In questa prospettiva, il medico più bravo è quello più efficiente, il più rapido nel fare la diagnosi, il lavoratore più svelto, quello che riduce al minimo il tempo di permanenza in ospedale. Questa fase della formazione gioca un ruolo molto rilevante nella definizione dell'identità del medico: l'identificazione con un gruppo di colleghi pronti a combattere la malattia, "sempre pronti", profondi conoscitori delle ultime novità di fisiopatologia e di terapia. Questa identità "iniziale" del medico è lentamente ma inesorabilmente plasmata in modo rafforzato dallo stress crescente generato in queste situazioni. È un'identità scientifica, degna di ammirazione, efficiente, che celebra il potere sulla malattia attraverso il diretto controllo del medico stesso. Naturalmente questo tipo di medicina ha le sue limitazioni, ma, quando la cura fallisce, l'identità professionale del medico lo proteggerà dal

senso di colpa, con il classico: "Ho fatto tutto quello che umanamente potevo fare".

Non si può comunque tralasciare e dimenticare che i malati in ospedale rappresentano meno del 10% di tutti coloro che hanno necessità di essere curati.

Una parte importantissima dell'attività extraospedaliera è rappresentata dalla cura a lungo termine di pazienti affetti da patologie croniche come le malattie cardiovascolari (ipertensione, angina, *claudicatio intermittens* ecc.), malattie metaboliche e disturbi della nutrizione (diabete, iperdislipidemia, ipertensione, sovrappeso ed obesità ecc.), condizioni reumatologiche (artrite, mal di schiena, reumatismo ecc.), malattie neurologiche (Arteriosclerosi cerebrale, malattia di Alzheimer, epilessia, morbo di Parkinson ecc.), condizioni polmonari (Bronchite cronica, sindromi ostruttive, asma bronchiale ecc.), malattie gastroenteriche (ulcera gastroduodenale, malattie croniche del colon, colecistopatie, epatiti ecc.).

Ognuna di queste condizioni è stata probabilmente vista in fase acuta all'interno di una corsia ospedaliera, come un edema polmonare, un coma diabetico, un attacco epilettico, delle crisi d'asma, un'ematemesi, un ittero e così via. Lì il medico avrà imparato a curare l'emergenza e anche a risolverla, nel migliore dei casi. Ma non avrà imparato nulla relativamente al trattamento sul lungo periodo di queste malattie, la maggior parte delle quali non può essere condotta a guarigione, ma deve essere controllata costantemente^{1 2}. Sebbene queste malattie siano ben diverse tra di loro, condividono alcune chiare caratteristiche (vedi Box 1).

Il trattamento del diabete mellito illustra bene l'evoluzione delle strategie terapeutiche e la gestione dei pazienti cronici. In questo contesto certamente rappresenta un modello per la cura delle patologie croniche. Prendendo l'esempio del diabete mellito insulinodipendente possono essere ben distinte quattro successive fasi.

Prima fase: la scoperta dell'insulina (1921)

La scoperta dell'insulina introdusse una radicale correzione del problema metabolico, che fino ad allora aveva esito fatale nel giro di pochi mesi.

Seconda fase: circa 1948

Gli antibiotici resero possibile il controllo di molte infezioni che causavano gravi insufficienze metaboli-

Box 1*La malattia acuta*

- I segni ed i sintomi sono evidenti e ad inizio improvviso
- La crisi presenta un rischio importante, spesso fatale
- C'è bisogno urgente di una diagnosi rapida e di un veloce inizio del trattamento
- L'approccio è di tipo riduzionista; ci si occupa soltanto dell'essenziale
- È un modello di consultazioni iniziali a livello medico

Il medico

- Attende ed è pronto ad agire in caso di urgenza
- È cosciente della sua efficacia professionale
- Si concentra sugli aspetti specifici della crisi o dell'urgenza
- Dirige personalmente i vari interventi mirati alla diagnosi, al trattamento ed al *follow-up* a breve termine
- Lavora in un team multidisciplinare
- Gestisce l'emergenza attraverso un approccio di tipo biotecnologico
- Necessita di un paziente che accetti il trattamento; un "paziente passivo"
- Spesso omette di tenere in considerazione la famiglia del paziente
- Spesso non conosce il *background* professionale e familiare del suo paziente

La terapia

- È codificata, spesso con un algoritmo preciso
- Richiede la valutazione oraria e/o giornaliera
- È di breve durata
- È direttamente correlata all'urgenza, cioè alla fase acuta di una malattia cronica

Il paziente

- Ha una sofferenza personale e diretta
- Ha bisogno di sollievo immediato
- Si sottopone al trattamento, "collabora passivamente"
- È riconoscente nei confronti del personale sanitario

che. Quanti diabetici si videro amputati in seguito ad osteomieliti secondarie a ulcere neuropatiche! In queste due fasi il miglioramento del controllo della malattia diabetica fu dovuto alla ricerca in campo biomedico. L'insulina specificatamente per il diabete, gli antibiotici determinanti per le complicanze settiche.

Terza fase: 1972

L'arrivo dell'educazione del paziente nella terapia del diabete, grazie al lavoro di Leona Miller²⁻⁶. Il programma di educazione terapeutica introdotto da questa dottoressa ridusse la degenza ospedaliera da 5,4 giorni all'anno per paziente a 1,7. Per la prima volta nella storia della medicina fu provato su larga scala che l'educazione del paziente gioca un ruolo terapeutico di grandissima rilevanza, nonostante il fatto che la professione medica ormai potesse disporre di strumenti raffinati ed efficaci per il trattamento, come l'insulina purificata, l'autocontrollo domiciliare della glicemia ed una vastissima scelta di antibiotici. Venne così provato, anche da un punto di vista epidemiologico, che l'approccio psicosociopedagogico era in grado di sopperire alle limitazioni della terapia bio-

logica: le abilità, legate alle scienze umane, diventavano il valore aggiunto della terapia⁷.

Quarta fase: 1993

L'organizzazione di *follow-up* a lungo termine dei pazienti: una metodologia per il miglioramento della qualità delle cure. Il DCCT americano e sei studi europei analizzarono gli effetti del controllo metabolico sull'incidenza e la progressione delle complicanze croniche della malattia⁸⁻¹⁰. Questi studi hanno più o meno dimostrato tutti la stessa cosa: una caduta intorno al 50% dell'incidenza della retinopatia, della nefropatia e della neuropatia diabetica.

Queste ricerche mostrano come l'educazione da sola non sia sufficiente, e che deve essere completata dall'organizzazione di un efficace *follow-up*. L'accento è perciò sul *management* medico del paziente, un aspetto che fino ad allora dipendeva solo dal buon senso e dall'iniziativa personale di alcuni membri del team di cura. Organizzare e gestire la cura a lungo termine è il nuovo campo nel quale è necessario che si sviluppi una buona conoscenza ed esperienza, al fine di assicurare la qualità della cura stessa.

Box 2

Malattia cronica

- È spesso incurabile
- È asintomatica eccetto che nelle esacerbazioni acute
- In caso di dolore, questo tende ad essere persistente
- Spesso c'è scarsa correlazione tra i disturbi lamentati e le evidenze cliniche
- La sua evoluzione è imprevedibile
- Può essere legata allo stile di vita del paziente

La terapia

- È importante per la sopravvivenza e/o il benessere quotidiano
- Ha effetti variabili
- È spesso necessario il training del paziente al fine di assicurare la gestione del trattamento
- Implica una disciplina quotidiana
- Di solito occupa il tempo del paziente, anche per parecchie ore un giorno (e.g. mucoviscidosi, emodialisi)
- Spesso interferisce con la vita sociale

Il paziente

- Non può essere guarito dalla malattia, ma la può controllare
- Deve gestire la terapia in relazione a diversi fattori concernenti la sua vita privata
- Al di là di episodi acuti, la sua malattia è di solito asintomatica
- Non appena si indebolisce la sorveglianza si hanno ricadute della malattia
- Deve essere addestrato ad agire rapidamente in caso di crisi
- Deve accettare un certo grado di perdita di integrità

Il medico

- Prescrive il trattamento ma controlla la malattia soltanto indirettamente
- Deve addestrare il suo paziente per la gestione della sua terapia
- Deve condividere il suo potere medico con il paziente
- Deve gestire la malattia, spesso nella sua fase silente
- Deve essere pronto ad intervenire urgentemente in caso di episodi acuti
- Deve essere vigile per individuare possibili complicazioni
- Deve assicurare sostegno psicologico e sociale
- Deve coinvolgere la famiglia del paziente
- Deve essere pronto ad accettare una nuova identità medica

DALLA CURA DELL'ACUZIE AL TRATTAMENTO A LUNGO TERMINE

Di solito, la formazione dei medici inizia a livello universitario o ospedaliero e gradualmente poi continua nella cura ambulatoriale dei pazienti. La maggioranza dei medici che svolgono attività ambulatoriale appartengono o comunque sono stati formati in ambiente ospedaliero. Il loro modo di ragionare, di gestire e risolvere problemi – di nuovo, la loro identità – è un modello imparato in ospedale, ovvero svelta diagnosi e terapia. Mentre il modello delle cure della medicina per acuti è notevolmente efficace, la qualità delle cure della cronicità lascia molto a desiderare. È solo colpa dei pazienti se le terapie sono scorrettamente seguite?

La malattia

Visibile e ben manifesta nella medicina dell'acuzie, una malattia è invece spesso silente e lentamente progressiva nelle condizioni di cronicità.

Queste differenze spiegano anche il senso di inadeguatezza che i medici avvertono quando si rendono conto di non aver scoperto una patologia precocemente in un loro paziente ambulatoriale. Non è sempre facile per un medico scoprire una malattia piuttosto silenziosa nei suoi stadi iniziali, dal momento che la sua formazione è stata di fatto centrata sui sintomi e su specifici indicatori biologici.

Il medico e il personale sanitario

L'attività del medico è molto diversa nei due diversi modelli. In una situazione acuta di emergenza il medico dirige il trattamento, interviene e controlla in modo diretto. Passare da questo ruolo a quello di un attore indiretto, delegando la gestione del trattamento al paziente stesso è un cambio epocale, la cui difficoltà per un medico spesso non è sufficientemente tenuta in conto. Questo cambio di ruolo pone seri problemi di rischi e responsabilità, sia per il medico sia per il paziente. Nel modello "acuzie" il personale della sanità ha imparato a comprimere le

Tabella I**Analisi comparativa dell'approccio del medico.**

	Medicina di emergenza	Trattamento malattia cronica
Sinonimi	Medicina di emergenza, diagnosi, trattamento ospedaliero	Medicina a lungo termine, cura ambulatoriale
Tipologia	Biomedica	Bio-psico-sociale e pedagogica
Malattia		
• Caratteristica	Acuta, visibile, esterna	Asintomatica, nascosta, di lunga durata
• Consultazione	Estemporanea, su richiesta esterna	Appuntamento fissato dal medico
• Luogo del trattamento	Struttura ospedaliera	Ambulatorio
Medico		
• Ruolo	Ruolo singolo: intervento diretto	Ruolo doppio: 1) intervento indiretto 2) consulente esperto
• Attività	Biomedica e tecnica	Psicopedagogica e tecnica
• Prontezza	Dipende dal tipo di emergenza, di origine esterna	Dipende da motivazioni interne
• Professionalità	Eccellente	1) Biomedica: eccellente, 2) Psicosociale: debole 3) Educazione del paziente: modesta
• Identità del medico	Ben definita	Confusa, determina da fattori psicosociali
• Approccio del medico	Semplice, diretto	Coinvolto da tempo con la malattia
• Ruolo terapeutico	Azione diretta; paziente passivo Relazione padre-figlio	Deve trasmettere serenità al paziente Relazione adulto-adulto
• Efficacia	Diretta all'emergenza	Indiretta, condivisa con il paziente
• Evidenza	Intervento del medico evidente e dimostrabile	Scarsa evidenza
Paziente		
• Ruolo	Passivo	Attivo, partecipa al trattamento
• Malattia	Emergenza che può essere "guarita"	Malattia cronica, da curare quotidianamente
• Rapporto con il medico	Gratitudine, ammirazione	Relazione tra adulti con scarsa gratitudine
• Famiglia del paziente	Da informare	Deve partecipare al <i>follow-up</i>
• Controllo della malattia	Esterna, gestita da personale ospedaliero	Interna, gestita dal paziente e dalla famiglia
Trattamento		
• Attività	Gruppo di lavoro multidisciplinare	Medico-paziente
• Procedura	Diagnosi della malattia e intervento terapeutico	Lo stesso, più quello che il paziente elabora da sé
• Fallimento del trattamento	"Abbiamo fatto di tutto"	Senso di colpa del medico
• Età del medico	Più giovane rispetto al paziente	Più omogenea
• Pretrattamento	Di breve durata, di tipo biomedico	Di media e lunga durata, bio-psico-socio-pedagogico,
• Rischio terapeutico	Evidente, possibilità di intervento immediato	Meno evidente, spesso di analisi tardiva
• Giudizio della metodologia terapeutica	Gratitudine per l'efficienza del medico	Meno evidenza e meno gratitudine
• Periodo del trattamento	Azione diretta a breve durata	Azione indiretta, di media durata
• Sforzo del medico	Notevole stress, nervosismo	Sforzo di lunga durata, difficoltà nel gestire il paziente

sue emozioni. Gradualmente tende a sviluppare una sorta di "conchiglia" protettiva, che tuttavia può anche provocare conseguenze spiacevoli nel suo rapporto con il paziente. Nei casi urgenti l'attenzione professionale del medico è mobilitata da uno stimolo esterno: la crisi; per converso, nella situazione di cronicità la cura a lungo termine del proprio paziente richiede una volontà ed una motivazione interna da parte del medico. Ciò potrebbe spiegare come paradossalmente un medico stanco

possa essere più efficiente in un Pronto Soccorso piuttosto che nel rapporto con un paziente cronico, dove ha bisogno di estrarre tutta la sua energia e attenzione per essere adeguato alla situazione.

Il paziente e la sua famiglia

In una situazione acuta il paziente deve rimanere fiducioso ed interferire il meno possibile con le decisioni del medico. In una malattia cronica il suo ruolo

è completamente diverso: da paziente egli deve diventare un gestore attivo della sua cura. Anche il suo rapporto con il medico cambia del tutto. Solitamente pieno di gratitudine e di ammirazione per i suoi curanti nel modello dell'acuzie, il paziente tende a tenere in minor conto gli sforzi del team di cura durante la fase a lungo termine della sua malattia. Questa attitudine è legata allo stato di interazione interpersonale: madre-figlio nella fase acuta, adulto-adulto nella fase a lungo termine. Anche i rapporti intrafamiliari sono diversi: nella malattia acuta la famiglia deve essere informata, mentre nella malattia cronica la famiglia deve anche essere educata al fine di ottenerne un coinvolgimento attivo nella gestione ottimale del problema.

Le dimensioni del tempo

La malattia acuta richiede un periodo breve di cura e può essere trattata per mezzo di specifici algoritmi. La malattia cronica richiede un approccio differente con il tempo. Se il tempo necessario alla correzione biologica e somatica può essere ragionevolmente previsto in modo abbastanza accurato, come per esempio nella cicatrizzazione di ferite cutanee, "il tempo psicologico", cioè il processo di accoppiamento con la malattia e la cura, può variare, e di molto, da persona a persona. La stessa cosa accade per il "tempo pedagogico", dove le differenze individuali nella velocità e capacità di apprendimento sono fondamentali. Si può quindi comprendere l'impazienza di un medico formato sul modello dell'intervento ad accettare periodi di attesa non prevedibili per il raggiungimento di uno standard di livello educativo e psicologico del paziente. Tuttavia, questi non sono periodi morti, ma piuttosto tempi di maturazione del paziente stesso. Se tali fattori non vengono adeguatamente compresi e rispettati, l'incontro ambulatoriale con il paziente rimarrà una mera ripetizione di "mini momenti" biologici, senza la necessaria maturazione psicologica ed educativa del paziente.

ATTEGGIAMENTO DEL PAZIENTE VERSO LA MALATTIA DI LUNGA DURATA

Moltissimi studi dimostrano che ben pochi pazienti seguono correttamente le prescrizioni dei medici; ci sono numerosi motivi che spiegano questa scarsa *compliance*¹⁰. Uno in particolare è correlato all'immagine o alla rappresentazione

che il paziente sviluppa nei riguardi della sua patologia ed il suo trattamento. Diverse ricerche durate più di venti anni e condotte soprattutto da sociologi, nel campo della rappresentazione e concettualizzazione, hanno dimostrato l'importanza delle credenze in materia di salute che riguardano i passi che le persone intraprendono per mantenersi in buono stato di salute. Una delle ragioni della scarsa *compliance* di nuovo risiede nell'identità medica legata al modello dell'acuzie dove la partecipazione del paziente è ridotta al minimo. La condizione preliminare per il successo di un qualsiasi programma di cura a lungo termine implica pertanto che il paziente abbia accettato, da un punto di vista psicologico, i quattro prerequisiti seguenti, che lo condurranno ad avere una buona *compliance*. Due di questi riguardano la malattia stessa:

1. Il paziente accetta il fatto di essere malato?
L'accettazione della malattia è fondamentale. Un paziente che nega la sua malattia, o che è convinto che non avrà mai problemi da complicanze tardive, non si accorderà mai su nessuna terapia.
2. Capisce e valuta adeguatamente i rischi connessi alla malattia?
Il rischio di avere sofferenze dalla malattia o dalle sue complicanze dipende in larga misura dalla situazione in cui il paziente si trova in ogni dato momento. Per esempio, un giovane diabetico è in grado di accettare una rigida disciplina quotidiana a fronte dello scopo, molto distante nel tempo, di prevenire le complicazioni che potrebbero intervenire in un lasso di tempo di trent'anni? Un lavoratore autonomo accetterà di buon grado la vaccinazione antiinfluenzale per ovvie ragioni economiche, mentre un lavoratore dipendente sarà meno disponibile, dal momento che un paio di giorni a casa lontano dal lavoro per malattia non gli comporterebbero nessuna perdita.
3. Il paziente "vede" i vantaggi del trattamento proposto?

I secondi due riguardano il trattamento. Per accettare compiutamente la cura il paziente non solo deve avere già superato i due precedenti scogli, ma deve anche essere convinto che quello che gli viene proposto sarà una terapia efficace. È un grande problema quando il medico non è in grado di spiegare sufficientemente il ruolo della cura che sta prescrivendo. Ciò è particolarmente importante quando la

malattia è prevalentemente silente dal punto di vista dei sintomi soggettivi, come l'ipertensione arteriosa, il diabete ecc., e, in egual misura, nella medicina preventiva.

4. Il paziente è convinto che i benefici del trattamento siano maggiori dei costi e degli inconvenienti che la cura stessa gli può procurare? I costi di una cura non sono solo monetari. C'è anche un costo sociale, come nei programmi per perdere peso, che sono spesso poco seguiti ed isolano il paziente dal suo ambiente abituale. I costi possono anche essere legati al tempo necessario per il trattamento, come per la fisioterapia, che necessita di sedute multiple, ed in cui molti appuntamenti possono essere persi per mancanza di tempo del paziente.

La personalità di base dell'individuo ed il suo comportamento sociale

I tratti della personalità individuale e le esperienze di vita possono influenzare l'attitudine del paziente verso la cura. Tra le tante classificazioni proposte una, che tocca il comportamento sociale dell'uomo, è degna di menzione. Secondo Osgood ogni individuo cade in una delle seguenti quattro categorie: promotore, facilitatore, analizzatore e controllore^{11 12}. Gli studi socioepidemiologici hanno ben definito che queste tipologie sono egualmente distribuite per circa il 25% ognuna in tutte le società. Se l'operatore sanitario ha un carattere psicosociale quasi opposto a quello del paziente, entrambi si troveranno in grandi difficoltà. Ciò è comune, per esempio, quando il medico è un analizzatore e il paziente un promo-

tore. Quest'ultimo tenderà a chiedere spontaneamente delle differenti alternative di aiuto, che normalmente il medico tenderà a rifiutare.

Il burnout professionale

Burnout è un termine che si riferisce ad un senso di frustrazione ed esaurimento degli operatori sanitari, si trova facilmente soprattutto tra le persone coinvolte nella cura e nei *follow-up* a lungo termine di pazienti con malattie croniche, che comportano attività ripetitive e monotone. Si incontra frequentemente tra coloro che si prendono cura di malati terminali, o comunque coinvolti in lavori stressanti, come l'oncologia, la geriatria o i reparti di ortopedia con molti pazienti amputati^{13 14}.

La persona soggetta a sindrome del *burnout* presenta un profilo abbastanza tipico: un operatore della sanità che dà molto più di se stesso di quanto non riceva dai suoi pari o dai suoi superiori, o persino dal paziente. Il *burnout* può essere definito come un esaurimento psicologico ed emotivo al massimo della stanchezza fisica, un sentimento di inutilità con perdita di interesse nel proprio lavoro. Comincia in modo insidioso, progredisce lentamente e si manifesta poi acutamente in occasione di un momento di stress o di un trauma. L'operatore a questo punto è intrappolato in un circolo vizioso di isolamento e demoralizzazione e tende a pensare di essere egli stesso la causa di ogni problema. Conseguentemente nasconde questa condizione ai colleghi, che, a loro volta, nascondono a lui la loro stessa demotivazione. Il risultato è un silenzio generale all'interno del team di lavoro. Si traduce in un sentimento di drammatica stanchezza fisica e mentale, di impotenza.

Tabella II

Atteggiamento del paziente nei confronti di una malattia (identificazione con la malattia stessa e atteggiamenti negativi da parte del personale sanitario).

Stadio	Atteggiamento del paziente	Atteggiamenti negativi da parte del personale sanitario
1. Shock, rifiuto	No, non è possibile, non ho quella malattia Non può accadere a me	Il mio paziente si rifiuta di capire ... non vuole accettare i rischi
2. Disgusto	Questa malattia è colpa di questo e quest'altro	Che paziente difficile! Non si può far niente con persone di questo tipo
3. Contrattazione	Sono disposto ad accettare il trattamento, ma a modo mio, prenderò intanto metà della dose	Entrambi possiamo prescrivere il trattamento, Lei è libero di decidere
4. Introspezione	Sarò in grado di gestire la malattia da solo?	Alla fine si è arreso Non capisco le cause della sua aggressività
5. Accettazione	Nonostante la malattia, posso vivere la mia vita allo stesso modo	Un ottimo paziente Ha capito e fa quello che gli dico

Il problema del *burnout* è particolarmente rilevante per la qualità dell'assistenza e delle cure. Un operatore sanitario esaurito si allontanerà dal paziente, e tenderà ad occuparsi della malattia come una routine, senza il minimo coinvolgimento personale. La conseguenza sarà che i pazienti saranno sempre meno motivati a curarsi. Una delle tecniche più importanti per evitare il *burnout* è strettamente collegata alla conduzione del team. È necessario dare tempo a tutti i membri del team per discutere in modo simultaneo dei problemi emergenti, identificare le modalità con le quali il lavoro può essere migliorato, determinare quali aspetti possano essere cambiati dai singoli membri del team. L'esperienza dice che un minimo di un'ora alla settimana dovrebbe essere dedicato ad una tavola rotonda di discussione che coinvolga tutti.

CONCLUSIONI

Più dell'80% delle visite mediche riguardano patologie croniche¹⁵, e per converso il modello prevalente nella professione sanitaria rimane ancora quello della diagnosi e del trattamento interventistico. Il risultato è che più del 50% dei pazienti non seguono in modo adeguato le cure di cui hanno necessità, pochissimi sono informati al riguardo delle loro problematiche ed il numero di quelli che sono stati sottoposti a pratiche educative rimane ancora molto piccolo. La convivenza con una malattia cronica impone al paziente un'intera serie di riadattamenti per affrontare l'handicap, ma per fare ciò necessitano di medici ed infermieri fortemente motivati e formati. La qualità insufficiente dell'assistenza sanitaria, oggi, per le malattie croniche, non è il risultato di una scarsa conoscenza e competenza "biologica" del medico e del team di cura in generale, ma di una insufficiente formazione focalizzata su questi aspetti della peculiarità della cronicità. Le istituzioni medico-scientifiche sono fortemente impegnate nell'individuare nuovi programmi di formazione al fine di fronteggiare la domanda.

BIBLIOGRAFIA

¹ Assal J-Ph. *A global integrated approach to diabetes: a challenge for more efficient therapy*. In: Davidson JK, ed. *Clinical diabetes mellitus: a problem oriented approach*. 2ª Edizione. New York: Thieme Med 1991;50:703-16.

- ² Robert M. *La consultation hors symptome. Reflexion sur le travail psychotherapeutique du medecin somaticien*. (*Consultation without symptoms. Reflection on the psychotherapeutic work of a counselling doctor*). *Psychotherapies* 1993;1:41-7.
- ³ Miller LV, Goldstein J. *More efficient care of diabetic patients in a county hospital setting*. *N Engl J Med* 1972;286:1388-91.
- ⁴ Assal JP, Albeanu A, Peter-Riesch B, Vaucher J. *The cost of training a diabetes mellitus patient. Effects on prevention of amputation*. *Diabetes Metab* 1993;19: 491-5.
- ⁵ Binyet S, Aufseesser M, Lacroix A, Assal J-Ph. *Le pied diabetique: diverses conceptions qu'ont les patients de quelques termes utilisés par les medecins en consultation de podologie*. (*Diabetic foot: interpretation by patients of some terms about their feet*). *Diabetes Metab* 1994;20:275-81.
- ⁶ Helmann CG. *Culture, health and illness: an introduction for health professionals*. 2ª Edizione. London: Butterworth-Heinemann 1990.
- ⁷ Dubois N. *La psychologie du controle. Les croyances internes et externes*. (*Psychology of control. Internal and external beliefs*). Presses Universitaires de Grenoble 1987.
- ⁸ Fabre J, Assal JP, Balant L, Dayer P, Davidson JK, Alogna M, et al. *Assessment of programme effectiveness at Grady Memorial Hospital*. In: Steiner G, Lawrence PA, eds. *Educating diabetic patients*. New York: Springer Verlag 1981:239-48.
- ⁹ Assal J-Ph, Golay A, Visser A. *New trends in patient education. A trans-cultural and inter-disease approach*. Amsterdam: Excerpta Medica, International Congress Series 1076, Elsevier 1995.
- ¹⁰ Assal J-Ph. *Educating the diabetic patient: difficulties encountered by patients and healthcare providers who have to teach NIDDM and IDDM patients*. In: *Concepts for the ideal diabetes clinic*. Berlin: Walter de Gruyter 1992:73-87.
- ¹¹ Freudenberger HJ. *La brulure interne: burn-out. Le prix élevé du succès*. (*Burnout: the high price of success*). Doubleday: Anchor Press 1980.
- ¹² Pines A, Aronson E, Kafry D. *Le burnout ou comment ne pas se vider dans la vie et au travail. Actualisation*. Montreal: Le Jour 1981.
- ¹³ Pines A, Maslach C. *Combating staff burnout in child care center*. *Child Care Q* 1979;9:5-16.
- ¹⁴ The World Health Report 1997. *Conquering suffering. Enriching humanity*. Geneva, Switzerland: WHO Psychol Med 1987;19:2555-60.
- ¹⁵ Aufseesser-Stein M, Ruttimann S, Lacroix A, Assal JP. *Expérience suisse de formation au dialogue de prescription en médecine ambulatoire*. *Schweiz Rundsch Med Prax* 1992;81(6):142-6.

Sezione formativa - Articolo 1

Sindrome depressiva e diabete mellito: una rilevante associazione

INTRODUZIONE

Il panorama della letteratura internazionale, in questi ultimi anni, si è sempre più arricchito di dati epidemiologici e lavori di ricerca clinica circa la relazione, ormai ampiamente documentata, tra due patologie caratterizzate da elevata prevalenza nella popolazione generale: il diabete mellito, specificamente il tipo 2 (DMT2) e la sindrome depressiva.

Come noto, in Italia, la prevalenza del diabete mellito è stimata attorno al 3% della popolazione generale, con il DMT2 che rappresenta il 95% del totale¹. Nella recente *Clinical Practice Recommendations* dell'ADA (*American Diabetes Association*)², una valutazione relativa all'anno 2002 nella popolazione adulta, la prevalenza del diabete mellito è stimata essere del 8,7%. Ulteriore dato rilevante, che giustifica l'appellativo di "malattia sociale" dato al DMT2, è il fatto che un numero pari a circa 1/3 del totale dei DMT2 non sa di essere malato e dovrà essere ancora diagnosticato.

I dati della prevalenza della sindrome depressiva sono altrettanto allarmanti; infatti, si stima che dal 5 al 12% degli uomini e dal 10 al 25% delle donne soffrirà di un episodio depressivo maggiore nel corso della vita^{3,4} e che circa il 3% degli uomini e dal 5 al 9% delle donne abbia una sindrome depressiva clinicamente manifesta⁵.

Anche recenti dati epidemiologici italiani fanno emergere la "rilevanza" del problema segnalando che l'8,5% dei pazienti che si rivolgono al Medico di Medicina Generale (MMG) soffre di depressione⁶.

L'ASSOCIAZIONE DEPRESSIONE-DIABETE MELLITO

Recenti meta-analisi hanno messo con chiarezza in evidenza la considerevole frequenza dell'associazione tra le due patologie citate^{7,8} al punto da affermare che la sindrome depressiva risulta essere maggiormente presente nei soggetti affetti da diabete mellito rispetto a qualunque altro "gruppo" di pazienti con altre patologie che affollano gli studi del MMG⁹.

Si stima che ben il 15-20%¹⁰, e secondo alcuni Autori sino al 30%¹¹, dei soggetti con diabete mellito, sia tipo 1 che 2, presenti una sindrome depressiva.

Ci sono evidenze con un significativo impatto in termini di *manage-*

**Marco Passamonti,
Carlo Fraticelli*,
Marco Piccinelli*,
Mauro Pigni**

Medico di Medicina
Generale, SIMG
Sezione di Varese;

* Dipartimento Salute
Mentale, Azienda
Ospedaliera
Universitaria,
Ospedale di Circolo
di Varese

Corrispondenza

Marco Passamonti
mpassam@aliceposta.it

ment clinico, che enfatizzano la correlazione, nel paziente con DMT2, della co-presenza della sindrome depressiva e lo scadente controllo metabolico, la non aderenza alle indicazioni dietetiche e comportamentali e la non *compliance* al trattamento farmacologico^{8 9 12 13}. Ancora, l'associazione delle due condizioni comporta una diminuzione della qualità di vita del paziente e, se consideriamo che l'essenza del "concetto" qualità di vita può essere così definito: "... la soddisfazione dei valori, degli obiettivi e delle necessità dell'individuo, attraverso la realizzazione delle "abilità" intrinseche del soggetto stesso"¹⁴, ci rendiamo perfettamente conto dell'importanza in termini pratici che il fatto implica. In quest'ultima definizione si concretizza pienamente il concetto di "Medicina con al centro il paziente" (*patient-centered medicine*) che rappresenta un paradigma nella gestione del paziente con malattia cronico-degenerativa, quale il DMT2.

Recentemente, il prof. Gavin Andrews¹⁵ ha sostenuto le motivazioni per considerare anche la depressione come una malattia cronica e, quindi, utilizzare il modello del *Disease Management*, specifico per la gestione della cronicità, per il suo trattamento. Esplicita, ancora, è l'introduzione del report dell'*European Outcome of Depression International Network (ODIN) Study*¹⁶, uno studio epidemiologico sul disordine depressivo in Europa, in cui gli Autori affermano "... La depressione ha un impatto sociale sulla comunità più rilevante di quello di molte altre malattie croniche."

DEPRESSIONE E DIABETE, LE RAGIONI DEL LEGAME

A tutt'oggi l'etiopatologia dell'alta prevalenza della depressione nel Paziente con DMT2 non è compresa fino in fondo. Ci sono due ipotesi dominanti, in verità non mutuamente esclusive, come ritenuto in un attuale *review article*¹⁷:

1. la depressione dipende da fattori biochimici direttamente dovuti alla condizione patologica presente;
2. la depressione è il risultato della "condizione" stressante, delle paure e disagio psichico che la malattia cronica diabete mellito comporta, particolarmente quando si presenta una complicanza micro-macroangiopatica con la conseguente limitazione o incremento del bisogno di cura.

A suffragio della prima ipotesi è il dato di alcuni studi circa la presenza, in entrambe le condizioni, di una comune alterazione¹⁸. Per esempio, un aumento dell'attività dell'asse ipotalamo-ipofisurrene con conseguente incremento della secrezione di cortisolo è stato osservato sia nel soggetto depresso sia in quello con diabete mellito^{17 19}. Similari modifiche relative ad alcuni neurotrasmettitori, tipicamente norepinefrina e serotonina, sono presenti nella condizione depressiva e sono stati osservati nei ratti resi diabetici dalla streptozotocina¹⁷. La veridicità di questa ipotesi etiopatogenetica viene messa sempre più in discussione. È certo, invece, che la presenza di un episodio di depressione maggiore rappresenta una condizione che aumenta significativamente il rischio di sviluppare il DMT2¹⁷. Altra osservazione è che il decorso della sindrome depressiva nel DMT2 è atipica, essendo generalmente caratterizzata da una durata più lunga e da un più alto indice di ricorrenza rispetto agli episodi che interessano i soggetti non-diabetici^{17 20}.

La seconda ipotesi, invece, afferma che la depressione, nel soggetto con diabete mellito, è il risultato del disagio indotto dall'essere diabetico²¹, e alcuni studi concludono che la sindrome depressiva è dovuta alle difficoltà di adattamento, in particolare, alla presenza delle complicanze micro-macroangiopatiche del diabete mellito^{17 22}. Studi hanno provato che il disagio psichico aumenta durante i primi due anni dalla diagnosi di retinopatia proliferativa, indipendentemente dalla gravità della stessa²³. A sostegno di questa ipotesi è lo studio pubblicato nel 1991²⁴ dove, in una popolazione di 1.586 persone di età ≥ 50 anni, la prevalenza della depressione, di grado medio o severa, era 3,7 volte maggiore in soggetti con DMT2 consapevoli della loro condizione rispetto a quelli non diagnosticati, ma diabetici, o al gruppo di DMT2 non adeguatamente informati del loro stato di malattia cronica.

Sebbene, quindi, la ricerca delle cause della depressione nel paziente con DMT2 non sia, a tutt'oggi, esauriente, alcuni "punti fermi" si sono identificati: se escludiamo le forme di depressione che si sviluppano come conseguenza della comparsa di complicanze, generalmente la sintomatologia depressiva precede la diagnosi del DMT2 di alcuni anni, presenta un *recurrence rate* maggiore e l'episodio depressivo dura più a lungo rispetto ai soggetti non-diabetici.

DEPRESSIONE E CONTROLLO GLICEMICO

L'interessantissima *review* meta-analisi della letteratura di Patrick J. Lustman del Dipartimento di Psichiatria dell'Università di Washington⁷ ha rivelato la significativa associazione ($p < 0,0001$), nel soggetto diabetico, tra depressione e iperglicemia. È bene sottolineare che, nella *review*, si utilizzarono esclusivamente gli studi che facevano riferimento, per la diagnosi di depressione, ai criteri diagnostici proposti dall'*American Psychiatric Association's Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* e, per il controllo glicemico, all'HbA_{1c} parametro standard di valutazione e indice di giudizio del management clinico del diabete mellito²⁵.

Significativi sono anche i dati che correlano la presenza della sindrome depressiva e la scarsa *compliance* ai consigli alimentari nel soggetto diabetico, in particolare di tipo 1²⁶ che, associati alla precedente osservazione circa lo scarso controllo glicemico, portano, come provato, all'aumento del rischio di sviluppare le complicanze croniche della malattia diabetica sia micro che macroangiopatiche^{27 28}.

Due *trial* clinici hanno valutato l'effetto di un trattamento antidepressivo^{29 30} sui valori di HbA_{1c}. Il primo studio ha utilizzato il trattamento cognitivo comportamentale, mentre il secondo il farmaco antidepressivo-triciclico nortriptilina, dimostrando, quest'ultimo, che la remissione della sintomatologia depressiva comportava una riduzione dell'HbA_{1c} (da -0,8 a -1,2%) nel periodo indagato di 8 settimane.

Un terzo più recente studio, randomizzato e controllato³¹, ha utilizzato la fluoxetina, il primo farmaco disponibile in USA appartenente alla classe degli inibitori selettivi del *reuptake* della serotonina (SSRI), vs. placebo in 60 soggetti con diabete mellito (34 con DMT2). È ben noto che i farmaci SSRI sono diventati di gran lunga i più utilizzati antidepressivi raggiungendo un numero di prescrizioni, in USA, comportanti una spesa pari a più di 3 miliardi di dollari/anno con un trend di crescita di circa il 25% in più ogni anno³². L'obiettivo dello studio fu di provare l'efficacia antidepressiva del farmaco nei soggetti diabetici con depressione maggiore partendo dal presupposto che il trattamento antidepressivo poteva essere meno valido, rispetto ai non-diabetici, a causa delle limitazioni di cui questi pazienti sono spesso portatori

(restrizioni dello stile di vita, disabilità dovuta alle complicanze ecc.)^{31 33}; inoltre, si è valutato l'effetto del trattamento antidepressivo sul controllo glicemico. È emersa una superiorità, statisticamente significativa, della fluoxetina, rispetto al placebo, nel trattamento della depressione e una differenza, per quanto concerne la variabile HbA_{1c}, che, pur non raggiungendo, nel periodo di indagine, una differenza statisticamente significativa (-0,40% vs. -0,07%, rispettivamente fluoxetina vs. placebo, $p = 0,13$) rivelò un *trend* di maggior miglioramento nel gruppo in trattamento, segnalando, inoltre, l'attribuzione della differenza non alla nota interferenza sul peso corporeo, propria della molecola, ma ad un possibile suo effetto diretto sull'azione dell'insulina. Ipotesi questa, che necessita di ulteriore conferma.

LA RICHIESTA SANITARIA

Nel 2002, Leonard E. Egede, della Divisione di Medicina Interna dell'Università del Sud Carolina⁹, ha pubblicato un articolo originale con obiettivo di comparare l'entità della richiesta sanitaria (visite presso un medico, sia ospedaliero che MMG, consulenze presso Operatori sanitari non medici, ricoveri o giornate di Day-Hospital ecc.) e della spesa sanitaria totale in 825 diabetici adulti valutando le differenze tra quelli con depressione (85 soggetti) e quelli senza (740). Tra i due gruppi non c'erano differenze statisticamente significate per i parametri: età media ($58,6 \pm 1,7$ vs. $60,6 \pm 0,7$, $p = 0,2856$), razza, scolarità, stato economico, condizione di assicurazione sanitaria. C'era un numero superiore di donne nel gruppo depressi rispetto al gruppo non-depressi (79 vs. 53%, $p = 0,0001$) e, ancora, il gruppo dei diabetici depressi era più probabile fosse single (56 vs. 39%, $p = 0,009$).

I risultati sottolinearono che il paziente diabetico depresso ebbe, in media, sia una maggiore richiesta di visite ambulatoriali rispetto ai non depressi (12 vs. 7, $p < 0,0001$), sia, come atteso, un incremento del numero di prescrizioni di farmaci (43 vs. 21, $p < 0,0001$). Mentre non si ebbe alcuna differenza significativa per le variabili di ricorso ai dipartimenti di emergenza ($p = 0,1624$) o di giorni di ricovero ospedalieri ($p = 0,8983$). Come inevitabile conseguenza dei dati riportati, altrettanto significativo fu l'aumento della spesa sanitaria relativa ai farmaci, nel gruppo con depressione rispetto al non depresso (\$ 1.392 vs. \$ 666, $p < 0,0001$)

sia, più in generale l'elevatissima spesa sanitaria totale sostenuta per il paziente diabetico depresso rispetto al diabetico non-depresso (\$ 247.000.000 vs. \$ 55.000.000, $p < 0,0001$) con un incremento rilevante della spesa sanitaria nazionale che questi Pazienti impongono.

PRATICA CLINICA: RICONOSCIMENTO DELLA DEPRESSIONE NEL PAZIENTE DIABETICO

Il problema tuttora da risolvere, nella pratica clinica, è rappresentato dal riconoscimento della sindrome depressiva. Infatti, molteplici studi hanno messo in risalto che la maggior parte dei pazienti depressi non viene diagnosticata o, quando la diagnosi viene posta, viene trattata in modo non appropriato^{34 35}. Questa è la realtà sia del *setting* ospedaliero³⁶ sia di quello della Medicina Generale³⁴.

Le ragioni che possono giustificare questo gap sono molteplici, ma le principali riteniamo siano:

1. la necessità di una formazione specifica per il Medico in generale e per il MMG in particolare;
2. l'assenza di uno schema di integrazione tra MMG e Consulente Psichiatra⁶;
3. una delle cause internazionalmente ritenute essere di maggior rilevanza è il problema della c.d. "Depressione mascherata"^{6 39} condizione in cui il paziente presenta uno o più sintomi somatici (somatizzazione) che nasconde/ono il disagio psichico, vera causa etiologica della sintomatologia.

Questa rappresenta una modalità di presentazione comunicativa del paziente che frequentemente maschera uno stato ansioso-depressivo, rendendo assai più complesso il sospetto diagnostico.

C'è un consenso in letteratura nel ritenere che i MMG si trovino nella posizione più consona per diagnosticare e prontamente trattare i soggetti con disturbo psichico per il semplice fatto che rappresentano la sede di primo contatto con il sistema sanitario e sono in grado di fornire una continuità e globalità di trattamenti al singolo soggetto e al suo nucleo familiare^{37 38}.

Condividiamo l'affermazione pubblicata nell'introduzione di uno studio pubblicato su BMJ³⁹, dove si afferma che il riconoscimento della sindrome depressiva rappresenta una *key issue* nell'ambito della Medicina Generale, anche perché si è stimato che il MMG ha in cura il 90% dei Pazienti con depressione⁴⁰.

LO STRUMENTO STANDARDIZZATO DI IDENTIFICAZIONE

Il problema da sempre complesso per il Medico pratico, MMG in specie, è quello di avere uno strumento standardizzato di *screening* con precise caratteristiche qui elencate: deve essere validato, facile e agile da utilizzare nella pratica clinica quotidiana, semplice da interpretare, adeguatamente specifico e sensibile, di rapido uso per identificare la presenza della sindrome depressiva.

Molti sono i questionari di *screening* a disposizione che, nel tempo, si sono avvicinati come strumenti di identificazione del paziente depresso: il *Zung Self-Depression Scale*, il *Beck Depression Inventory*, il *General Health Questionnaire* e il *Center for Epidemiology Study Depression Scale* sono solo alcuni tra gli esempi più utilizzati^{41 42}.

Ma quando il Medico sospetta uno stato depressivo, due semplici domande, sull'umore depresso e sull'anedonia (Tab. I) possono far riconoscere dall'85 al 95% del pazienti con depressione maggiore⁴³ e raggiungere un grado di efficacia del tutto sovrapponibile a quello che si ottiene con l'uso di strumenti di identificazione assai più lunghi e, quindi, meno consoni al *setting* del Medico pratico⁴¹.

Sebbene vi sia scarsa evidenza circa il raccomandare la superiorità di uno *screening* rispetto ad un altro, l'aspetto di estrema importanza che emerge è rappresentato dal fatto che il questionario di *screening* accomuni nel modo migliore le caratteristiche sopra citate, particolarmente quelle di semplicità e rapidità di esecuzione e interpretazione.

Una modalità pratica veloce di *screening* potrebbe essere la seguente:

1. porre le due domande di *screening* della Tabella I;
2. giudicare negativo lo *screening* in caso entrambe le risposte siano negative;
3. se la risposta è positiva per entrambe le domande, giudicare depresso il paziente (sensibilità 96%, specificità 57%); è indicato sottoporre il paziente a colloquio clinico per meglio definire e precisare il quadro depressivo e scegliere il trattamento più idoneo;
4. nel caso di positività a solo una delle domande è indicato un questionario più dettagliato, facendo uso, per esempio, del *Personal Health Questionnaire* (PHQ)⁴⁴ (Tab. II).

Il PHQ, infatti, è la versione *self-report* del PRIME-MD (*PRIMary Care Evaluation of Mental Disorders*), ed è uno strumento che accomuna le caratteristi-

Tabella I

Domanda sul tono dell'umore depresso: Come è stato il suo umore negli ultimi tempi? Si è sentito giù, depresso?
 Domanda sull'anedonia: Ha perso interesse o piacere per le cose che di solito le piacevano?

Tabella II

Personal Health Questionnaire.

Il questionario vi chiede come vi siete sentiti nelle ultime due settimane.

È importante che rispondiate a tutte le domande, mettendo una X sulla risposta che meglio si adatta a voi.

	NO per niente	Qualche volta	Per la maggior parte dei giorni nelle ultime due settimane
--	------------------	------------------	---

- | | | | | |
|----|---|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
| 1 | Vi siete sentiti tristi o depressi per la maggior parte della giornata? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 2 | Avete perso interesse per le cose che generalmente vi piacevano? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 3 | Vi siete sentiti facilmente stanchi o senza energie? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 4 | Avete perso la fiducia o la stima in voi stessi? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 5 | Avete avuto difficoltà a concentrarvi? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 6 | Avete avuto disturbi del sonno di qualsiasi tipo? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 7 | Avete avuto una riduzione dell'appetito con perdita di peso?
<i>oppure</i>
Avete avuto un aumento dell'appetito con incremento di peso? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 8 | Avete notato che siete più lenti?
<i>oppure</i>
Avete notato che non riuscite a stare fermi? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 9 | Avete provato immotivati sentimenti di auto-rimprovero o di colpa? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 10 | Avete avuto pensieri di morte o desiderio di togliervi la vita? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

Se avete avuto almeno 3 di questi sintomi "Qualche volta" o "Per la maggior parte dei giorni nelle ultime due settimane", da quanto tempo ne soffrite?

- Da 2 settimane - 1 mese
- 1-3 mesi
- 3-6 mesi
- 6 mesi - 1 anno
- Da più di 1 anno

Nel corso di queste ultime due settimane, i sintomi sono:

- Rimasti invariati
- Migliorati
- Peggiorati

che citate suggerite per uno strumento di *screening*. Il questionario è stato sviluppato per diagnosticare i disturbi depressivi in accordo con i criteri della Decima Revisione della Classificazione Internazionale delle Sindromi e dei Disturbi Psicici e Comportamentali (ICD-10)⁴⁵. Lo studio di validazione italiana del questionario⁴⁶ ha coinvolto 1.413 pazienti, 100 dei quali sottoposti a re-test dopo 7-14 giorni, e ha dimostrato che lo strumento discrimina in maniera appropriata i pazienti con o senza depressione. Nell'ambito del questionario, a ciascun sintomo viene assegnato un punteggio da 0 a 2 (0 = mai; 1 = qualche volta; 2 = per la maggior parte dei giorni), per cui il *range* di variabilità va da 0 a 20. Un punteggio ≥ 9 esprime la

presenza di una condizione depressiva (sensibilità 78%, specificità 83%, valore predittivo positivo 68%). Le due ultime domande della Tabella II, quelle non caratterizzate da un numero, indagano la durata e l'andamento dei sintomi depressivi rilevati e non contribuiscono al calcolo del punteggio.

Il Panel indipendente di Esperti (*The US Preventive Services Task Force*)^{41 47} raccomanda l'uso routinario di procedure di *screening* per la depressione, alla luce della *review* di 14 *trial* randomizzati che fanno emergere come l'uso della procedura sistematica e routinaria nell'adulto e nel *setting* della Medicina Generale incrementa il riconoscimento della malattia di un fattore pari a 2-3 volte.

Occorre però sottolineare che la forza di questa raccomandazione è di tipo B; si basa, quindi, su lavori controllati, randomizzati, ma con alti falsi positivi o falsi negativi (errore di tipo I e/o errore di tipo II elevati). Infatti, gli Autori specificano che l'evidenza della raccomandazione è buona quando l'organizzazione dello studio e la formazione del MMG è in grado di assicurare anche un appropriato trattamento e, particolarmente, la continuità del *follow-up*.

Nella pratica clinica si raccomanda l'utilizzo di strumenti di *screening* per la depressione in gruppi selezionati di pazienti; tra questi possiamo annoverare il DMT2, che rappresenta una condizione induttrice di problemi medici multipli³⁴.

Tra le implicazioni che emergono nel recente studio pubblicato su *Diabetes Care*⁹, gli Autori sottolineano che la procedura di *screening* avrebbe un particolare beneficio in una selezionata popolazione di DMT2, perché a più alto rischio di depressione. Si fa riferimento a:

1. soggetti di sesso femminile;
2. i single;
3. soggetti con età < 65 anni;
4. i pazienti con complicanze e/o condizioni mentali non buone.

CONCLUSIONE

Da dati recenti della letteratura emerge come i soggetti con diabete mellito abbiano una probabilità circa doppia, rispetto alla popolazione non diabetica, di sviluppare una sindrome depressiva⁹. La depressione, in questi pazienti, è chiaramente correlata con un rapido peggioramento del controllo metabolico, favorendo lo sviluppo e peggiorando il decorso delle complicanze angiopatiche¹¹.

In ultima analisi, la co-presenza della depressione rappresenta una delle cause principali di insuccesso di qualunque processo di "gestione", *management*, della malattia cronica. Inoltre, è provato essere responsabile di un significativo incremento della spesa sanitaria, in un momento sociale di particolare ristrettezza dei fondi stornati alla sanità pubblica⁹.

Da quanto segnalato, risulta importante e non più procrastinabile la necessità degli Operatori sanitari implicati nella gestione del DMT2 di essere sensibilizzati al problema co-presenza della depressione al fine di attuare procedure di *screening* atte al suo riconoscimento. È ben noto, però, che ciò non

basta, ma impone *step* successivi quali: l'attento *follow-up* del paziente posto in trattamento anti-depressivo e il monitoraggio nel tempo attento e scrupoloso dell'efficacia del trattamento stesso oltre alla valutazione della sua influenza sul controllo glicemico, ma più in generale sulla qualità di vita del paziente⁴⁸.

Il questionario PHQ presentato rappresenta un esempio validato di strumento standardizzato di *screening* e identificazione del paziente DMT2 che trarrebbe sensibile beneficio dal trattamento anti-depressivo.

BIBLIOGRAFIA

- 1 Garancini MP. *L'epidemiologia del diabete mellito non-insulino-dipendente e della ridotta tolleranza al glucosio*. In: Vaccaio O et al., eds. *Il diabete in Italia*. Milano: Editrice Kurtis 1996.
- 2 American Diabetes Association. *Clinical Practice Recommendations 2004. Screening for diabetes (Position Statement)*. *Diabetes Care* 2004;27:S11-4.
- 3 Valenstein M, Vijan S, Zeber JE, Boehm K, Buttar A. *The cost-utility of screening for depression in primary care*. *Ann Intern Med* 2001;134:345-60.
- 4 American Psychiatric Association. *DSM-IV: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. 4th ed. Washington, DC: American Psychiatric Assoc 1994.
- 5 National Institute for Mental Health. *Depression research at the National Institute for Mental Health*. Washington, DC, U.S. Govt. Printing Office 1999 (NIH publ. no 99-4501).
- 6 Passamonti M, Pigni M, Fraticelli C, Calori G, Sessa A. *Sintomi somatici e depressione in Medicina Generale: una stretta relazione*. *Ricerca&Pratica* 2001;17:166-80.
- 7 Lustman PJ, Anderson RJ, Freedland KE, deGroot M, Carney RM, Clouse RE. *Depression and Poor Glycemic Control. A meta-analytic review of the literature*. *Diabetes Care* 2000;23:934-42.
- 8 Anderson RJ, Freedland KE, Clouse RE, Lustman PJ. *The prevalence of comorbid depression in adults with diabetes. A meta-analysis*. *Diabetes Care* 2001;24:1069-78.
- 9 Edge LE, Zheng D, Simpson K. *Comorbid depression is associated with increased health care use and expenditures in individuals with diabetes*. *Diabetes Care* 2002;25:464-70.
- 10 Gavard JA, Lustman PJ, Clouse RE. *Prevalence of depression in adults with diabetes: an epidemiological evaluation*. *Diabetes Care* 1993;16:1167-78.

- ¹¹ de Groot M, Anderson R, Freedland KE, Clouse RE, Lustman PJ. *Association of depression and diabetes complications: a meta-analysis*. Psychosomatic Medicine 2001;63:619-30.
- ¹² Ciechanowski PS, Katon WJ, Russo JE. *Depression and diabetes: impact of depressive symptoms on adherence, function, and costs*. Arch Intern Med 2000;160:3278-85.
- ¹³ Gary TL, Crum RM, Cooper-Patrick L, Ford D, Brancati FL. *Depressive symptoms and metabolic control in African-Americans with type 2 diabetes*. Diabetes Care 2000;23:23-9.
- ¹⁴ Passamonti M, Pigni M, Colombo L, Sacchi E. *The Quality of life of patients with type 2 diabetes mellitus in general practice*. Eur J Gen Pract 2000;6:93-7.
- ¹⁵ Andrews G. *Should depression be managed as a chronic disease?* BMJ 2001;322:419-21.
- ¹⁶ Ayoso-Mateos JL, Vazquez-Barquero JL, Dowrick C, Lehtinen V, Dalgard OS, Casey P, et al., and the ODIN Group. *Depressive disorders in Europe: prevalence figures from the ODIN Study*. Br J Psychiatry 2001;179:308-16.
- ¹⁷ Talbot F, Nouwen A. *A review of the relationship between depression and diabetes in adults*. Diabetes Care 2000;23:1556-62.
- ¹⁸ Geringer ED. *Affective disorders and diabetes mellitus*. In: Holmes CS, ed. *Neuropsychological and behavioural aspects of diabetes*. New York: Springer-Verlag 1990:239-72.
- ¹⁹ Cameron O, Kronfol Z, Grenden J, Carroll B. *Hypothalamic-pituitary-adrenocortical activity in patients with diabetes mellitus*. Arch Gen Psychiatry 1984;41:1090-5.
- ²⁰ Lustman PJ, Griffith LS, Freedland KE, Clouse RE. *The course of major depression in diabetes*. Gen Hosp Psychiatry 1997;19:138-43.
- ²¹ Jacobson AM. *Depression and diabetes*. Diabetes Care 1993;16:1621-3.
- ²² Wuslin L, Jacobson AM, Rand LI. *Psychosocial adjustment to advanced proliferative diabetic neuropathy*. Diabetes Care 1993;16:1061-6.
- ²³ Wuslin L, Jacobson AM, Rand LI. *Psychological aspects of diabetic retinopathy*. Diabetes Care 1986;10:367-73.
- ²⁴ Palinkas LA, Barrett-Connor E, Wingard DL. *Type 2 diabetes and depressive symptoms in older adults: a population-based study*. Diabet Med 1991;8:532-9.
- ²⁵ American Diabetes Association. *Clinical Practice Recommendations 2002. Tests of glycemia in diabetes (Position Statement)*. Diabetes Care 2002;25(Suppl 1):S97-9.
- ²⁶ Littlefield CH, Craven JL, Rodin GM, Daneman D, Murray MA, Rydall AC. *Relationship of self-efficacy and bingeing to adherence to diabetes regimen among adolescents*. Diabetes Care 1992;15:90-4.
- ²⁷ Jacobson AM, Rand LI, Hauser ST. *Psychologic stress and glycemic control: a comparison of patients with and without proliferative diabetic retinopathy*. Psychosom Med 1985;47:372-81.
- ²⁸ Kovacs M, Mukerji P, Drash A, Iyengar S. *Biomedical and psychiatric risk factors for retinopathy among children with IDDM*. Diabetes Care 1995;18:1592-9.
- ²⁹ Lustman PJ, Griffith LS, Freedland KE, Kissel SS, Clouse RE. *Cognitive behavior therapy for depression in type 2 diabetes: a randomized controlled trial*. Ann Intern Med 1998;129:613-21.
- ³⁰ Lustman PJ, Griffith LS, Clouse RE, Freedland KE, Eisen SA, Rubin EH, et al. *Effects of nortriptyline on depression and glucose regulation in diabetes: results of a double-blind, placebo-controlled trial*. Psychosom Med 1997;59:241-50.
- ³¹ Lustman PJ, Freedland KE, Griffith LS, Clouse RE. *Fluoxetine for depression in diabetes*. Diabetes Care 2000;23:618-23.
- ³² Kroenke K, West SL, Swindle R, Gilseman A, Eckert GJ, Dolor R, et al. *Similar effectiveness of paroxetine, fluoxetine, and sertraline in primary care. A randomized trial*. JAMA 2001;286:2947-55.
- ³³ Lustman PJ, Clouse RE, Freedland KE. *Management of major depression in adults with diabetes: implications of recent clinical trials*. Semin Clin Neuropsychiatry 1998;3:102-14.
- ³⁴ Whooley MA, Simon GE. *Managing depression in medical outpatients*. N Engl J Med 2001;343:1942-50.
- ³⁵ Thompson C, Ostler K, Peveler RC, Baker N, Kinmonth A-L. *Dimensional perspective on the recognition of depression symptoms in primary care*. Br J Psychiatry 2001;179:317-23.
- ³⁶ Penn JV, Boland R, McCartney JR, Kohn R, Mulvey T. *Recognition and treatment of depressive disorders by internal medicine attendings and housestaff*. Gen Hosp Psychiatry 1995;19:179-84.
- ³⁷ World Health Organization. *Primary Health Care, Report of the International Conference on Primary Health Care in Alma Ata, 1978*. Health for All Series, N. 1. Geneva: World Health Organization 1978.
- ³⁸ Piccinelli M, Bellantuono C, Tansella M. *Aspetti Generali*. In: Piccinelli M, Bellantuono C, Tansella M, eds. *Psichiatria e Medicina Generale*. Roma: Il Pensiero Scientifico Editore 1998:1-13.
- ³⁹ Kessler D, Lloyd K, Lewis G, Dennis Pereira G. *Cross sectional study of symptom attribution and recognition of depression and anxiety in primary care*. BMJ 1999;318:436-40.

- ⁴⁰ Paykel ES, Priest RG. *Recognition and management of depression in general practice: consensus statement.* BMJ 1992;305:1198-202.
- ⁴¹ U.S. Preventive Services Task Force. *Screening for depression: recommendations and rationale.* Ann Intern Med 2002;136:760-4.
- ⁴² Williams JW, Hitchcock Noel P, Cordes JA, Ramirez G, Pignone M. *Is this patient clinically depressed?* JAMA 2002;287:1160-7.
- ⁴³ Whooley MA, Avins AL, Miranda J, Browner WS. *Case-finding instruments for depression. Two questions are as good as many.* J Gen Intern Med 1997;12:439-45.
- ⁴⁴ Spitzer RL, Kroenke K, Williams JBW. *Validation and utility of a self-report version of PRIME-MD: the PHQ Primary Care Study.* JAMA 1999;282:1737-44.
- ⁴⁵ World Health Organization. *The ICD-10 Classification of Mental and Behavioural Disorders. Clinical Descriptions and Diagnostic Guidelines.* Geneva: World Health Organization 1992.
- ⁴⁶ Rizzo M, Piccinelli M, Mazzi MA, Bellantuomo C, Tansella M. *The Personal Health Questionnaire: a new screening instrument for detection of ICD-10 depressive disorders in primary care.* Psychol Med 2000;30: 831-40.
- ⁴⁷ Josefson D. *US Task Force recommends screening for depression.* BMJ 2002;324:1293-3.
- ⁴⁸ Kroenke K. *Depression screening is not enough.* Ann Intern Med 2001;134:418-20.

SEZIONE DI AUTOVALUTAZIONE

1. Come giudichi la seguente affermazione "... la Sindrome depressiva risulta essere maggiormente presente nei soggetti affetti da diabete mellito rispetto a qualunque altro 'gruppo' di pazienti con altre patologie che affollano gli studi del MMG"
 - a) vera
 - b) falsa
2. Quale delle seguenti affermazioni è vera:
 - a) nel paziente con Diabete Mellito Tipo 2 la co-presenza della sindrome depressiva non si correla con un peggioramento del controllo metabolico
 - b) nel paziente con Diabete Mellito Tipo 2 la co-presenza della sindrome depressiva si correla con uno scadente controllo metabolico, con la non aderenza alle indicazioni dietetiche e comportamentali, ma non con una non *compliance* al trattamento farmacologico
 - c) nel paziente con Diabete Mellito Tipo 2 la co-presenza della sindrome depressiva si correla con uno scadente controllo metabolico, con la non aderenza alle indicazioni dietetiche e comportamentali e la non *compliance* al trattamento farmacologico
 - d) nel paziente con Diabete Mellito Tipo 2 la co-presenza della sindrome depressiva si correla con uno scadente controllo metabolico, con la non aderenza alle indicazioni dietetiche e comportamentali solo nel paziente insulino-trattato
3. Il decorso della sindrome depressiva nel Diabete Mellito Tipo 2 è:
 - a) del tutto simile a quella che si verifica nei soggetti non diabetici
 - b) atipica, essendo generalmente caratterizzata da una durata più lunga e da un più alto indice di ricorrenza rispetto agli episodi che interessano i soggetti non-diabetici
 - c) atipica, essendo generalmente caratterizzata da una durata più lunga, ma da un uguale indice di ricorrenza rispetto agli episodi che interessano i soggetti non-diabetici
 - d) atipica, essendo generalmente caratterizzata da una durata simile, ma da un più alto indice di ricorrenza rispetto agli episodi che interessano i soggetti non-diabetici
4. Si afferma che due semplici domande, sull'umore depresso e sull'anedonia, possono far riconoscere una buona percentuale di pazienti con depressione maggiore. Qual è la percentuale corretta tra le seguenti:
 - a) dal 35% al 50%
 - b) dal 50% al 75%
 - c) dall'85% al 95%
 - d) il 100%
5. La procedura di *screening* della depressione ha un particolare beneficio in una selezionata popolazione di soggetti con Diabete Mellito Tipo 2, perché a più alto rischio di depressione. Qual'è il gruppo corretto:
 - a) soggetti di sesso femminile, i single, quelli con età < 65 anni e i pazienti con complicanze
 - b) soggetti di sesso maschile, coniugati, quelli con età > 65 anni
 - c) soggetti di sesso femminile, i single, quelli con età > 65 anni e i pazienti con complicanze
 - d) soggetti di sesso femminile, quelli di età < 65 anni e i pazienti con complicanze

Sezione formativa - Articolo 2

Formazione sul diabete: un esperimento innovativo Il progetto eProLearn sceglie il diabete per sperimentare un innovativo sistema di formazione a distanza

Prende il via in questi giorni la fase sperimentale di eProLearn, un innovativo progetto di formazione a distanza, studiato e sviluppato per rendere fruibili a medici di vari Paesi europei (Medici Generali e Specialisti) strumenti di formazione particolarmente evoluti (vedi Box 1).

In questa fase pilota viene coinvolto un gruppo di Medici di Medicina Generale italiani selezionati tra coloro che regolarmente impiegano il software *Millewin*[®] per la gestione dei dati clinici e dei processi di cura dei loro pazienti e che partecipano alla rete *Millenet*[®] che attualmente collega oltre 1.500 Medici di Medicina Generale (MMG) nella più grande comunità professionale oggi esistente nel mondo della Medicina Generale del nostro Paese.

Alla base della decisione di dar vita al sistema eProLearn stanno molteplici considerazioni, ma principalmente la consapevolezza piena e condivisa in ambito formativo e professionale a livello europeo che bisogna fornire ai medici (ed ai MMG in modo prioritario e particolare) strumenti didattici efficaci affinché ciascuno possa realizzare il proprio personale percorso di sviluppo professionale continuo, conciliando la sempre scarsa disponibilità di tempo per uno studio curriculare strutturato basato sui tradizionali corsi residenziali (aula), tra l'altro non sempre adeguati allo scopo di rispondere a bisogni formativi personali emergenti ogni giorno nel corso della pratica professionale.

Rispondere alle esigenze di formazione continua di un numero elevato di "discenti" adulti, professionisti in attività, richiede l'impiego di strumenti che diano il giusto peso all'esperienza dei singoli, che stimolino a partecipare attivamente al processo di insegnamento, che forniscano contenuti educativi applicabili immediatamente alla pratica professionale quotidiana, che consentano un agile trasferimento di conoscenze e di esperienze tra i componenti più o meno giovani del gruppo dei professionisti coinvolti nel percorso didattico, che porti gli strumenti educativi direttamente nel contesto in cui la professione viene esercitata.

**Giuseppe Ventriglia,
Roberto Nardi**
Società Italiana di
Medicina Generale

Corrispondenza

Giuseppe Ventriglia
beppe@dag.it

Il progetto eProlearn

Nato nel 2002 come evoluzione di una precedente idea di ricerca applicata alla Formazione a distanza, eProlearn è giunto in questi giorni nella sua fase di applicazione sperimentale. Il progetto vede oggi coinvolti vari partner europei, istituzionali (Società Italiana di Medicina Generale, *European Respiratory Society*, Università di Lovanio) e tecnologici (l'italiana *Dedalus* e la belga *Medibridge*) per lo studio e la realizzazione – supportati da finanziamenti della Commissione Europea – di una serie di servizi innovativi nell'ambito della formazione a distanza applicabili in ambito europeo ai contesti della Medicina di famiglia e della Medicina specialistica.

Obiettivo primario: sviluppare un modello formativo a distanza centrato sul discente (*target:* professionisti operanti nel campo sanitario, caratterizzato da rapidi progressi delle conoscenze scientifiche ma anche da una continua evoluzione del ruolo dei singoli operatori) in grado di:

- permettere a ciascuno di identificare i suoi personali bisogni educativi;
- definire un programma formativo, anche in collaborazione con un tutor ove necessario;
- consentire ai singoli discenti di sentirsi realmente parte di una comunità di professionisti;
- controllare il progresso dell'apprendimento;
- certificarne i risultati.

I partner (e la Commissione Europea) hanno considerato che la realizzazione di un innovativo sistema di formazione continua “a distanza” applicabile nell'ambito dei medici fosse particolarmente appropriata in ragione di alcune caratteristiche di questa categoria di “utenti”: grande numero di possibili fruitori, età variabile con distribuzione in una fascia di circa 40 anni, grande dispersione geografica con la conseguente difficoltà di conciliare l'attività assistenziale (ambulatorio, ospedale, territorio) con l'accesso ai tradizionali ambiti formativi (corsi residenziali).

Un contesto dunque ideale per valutare l'efficacia di sistemi formativi a distanza, flessibili ma contemporaneamente in grado di mantenere e migliorare di giorno in giorno le competenze del MMG e la sua capacità di far fronte alle richieste di un'assistenza personalizzata e di elevata qualità.

Una “sfida” di grande complessità ma anche di incontestabile valore, considerando due ordini di fattori.

Da un lato le nuove normative sull'accREDITAMENTO continuo, il rapido sviluppo delle conoscenze ma anche del ruolo degli operatori della salute.

Dall'altro la necessità di fornire – direttamente nel contesto in cui si svolge la professione – strumenti didattici percepiti come efficaci per lo sviluppo professionale continuo, che stimolino la creazione di una vera e propria “comunità didattica virtuale” nella quale sia possibile partecipare attivamente al processo di insegnamento, che forniscano contenuti educativi applicabili immediatamente alla pratica professionale quotidiana, che favoriscano il confronto ed il trasferimento di conoscenze ed esperienze tra i più giovani/meno esperti ed i più anziani/più esperti del gruppo dei professionisti coinvolti nel percorso didattico.

EPROLEARN: DAL BISOGNO INDIVIDUALE ALLA COSTRUZIONE DEL PROPRIO PERCORSO FORMATIVO

Altro fondamentale obiettivo del progetto eProLearn è di rendere disponibile un sistema di rilevazione dei bisogni formativi completamente personalizzato e basato non solo e non tanto sulla valutazione degli eventuali gap di conoscenze (il classico sistema del pre-test *multiple-choice questionnaire*) quanto sull'analisi dei comportamenti. Si tratta in sostanza di riuscire ad implementare un sistema interattivo didattico-professionale in grado di:

- a) rilevare in modo continuativo alcuni parametri considerati indicativi della qualità di importanti decisioni preventive, diagnostiche o terapeutiche;

ovvero

- b) fornire gli strumenti per procedere ad una personale autovalutazione delle proprie conoscen-

ze e delle proprie abilità nel contesto considerato;

- c) confrontarli con indicazioni di linee guida, documenti di consenso ecc.;
- d) restituire al medico (in tempo reale o in modo differito) il risultato dell'analisi e del confronto effettuato in forma di *educational warnings* che focalizzino l'attenzione del medico sul dato riscontrato (ossia sullo “scostamento” rispetto ad uno standard condiviso);
- e) erogare direttamente “in tempo reale” la nozione necessaria in forma di “pillola formativa” (*learning nugget*);
- f) indicare la presenza di un percorso formativo strutturato i cui obiettivi siano pertinenti rispetto ai bisogni formativi rilevati;
- g) consentire l'accesso ad un ambiente didattico nel quale ciascuno possa trovare risposta ai propri personali bisogni formativi, scegliendo anche il percorso, gli obiettivi da raggiungere e

gli strumenti da impiegare, sincroni (ad esempio un'aula virtuale, una *chat-room*) o asincroni (ad esempio un sistema basato su Forum);

- h) rendere espliciti i risultati raggiunti (variazioni negli *score* dei questionari di valutazione delle conoscenze o negli scostamenti degli indicatori di azioni professionali rispetto agli standard).

Tabella I

Una formazione a distanza orientata ai bisogni del medico.

Il sistema da adottare deve consentire al partecipante di:

1. Identificare i propri bisogni formativi (con forte correlazione tra l'ambiente didattico ed i problemi tipici dell'ambiente lavorativo)
2. Scegliere liberamente gli argomenti da studiare
3. Identificare mediante autovalutazione i propri gap di conoscenza in relazione ai propri compiti professionali
4. Valutare il proprio percorso di miglioramento per orientarlo e personalizzarlo
5. Scegliere tra le strategie e gli obiettivi formativi disponibili
6. Poter ricevere regolarmente inviti ed informazioni su ulteriori bisogni formativi da colmare
7. Ottenere crediti formativi secondo le normative vigenti
8. Identificare con precisione gli obiettivi educativi e le attività da svolgere per ogni esperienza didattica proposta
9. Avere a disposizione strumenti formativi appropriati e adeguati alle norme dell'andragogia
10. Poter disporre di suggerimenti per approfondimenti e studi complementari

IL DIABETE MELLITO COME DISCIPLINA PER LA SPERIMENTAZIONE

Quando si è trattato di scegliere l'area professionale nella quale sperimentare l'applicazione di questo nuovo modello formativo, si è deciso di privilegiare l'intervento in un ambito che fosse sufficientemente complesso in termini di numero di assistiti interessati dalla patologia, di varietà ed ampiezza dei campi d'intervento (preventivo, diagnostico, terapeutico, di controllo nel tempo), di necessità di interfacciamento con gli altri livelli assistenziali (consulenze specialistiche, ricoveri), di difficoltà assistenziali (iter diagnostico, complessità e difficoltà delle decisioni terapeutiche, "peso" della *compliance* del paziente alle indicazioni ricevute) e così via.

È stato quindi scelto il diabete mellito di tipo 2 per la sperimentazione di eProLearn nell'ambito della Medicina Generale, e della BPCO per la Medicina specialistica (pneumologi).

Come struttura scientifica di riferimento per l'accreditamento dei contenuti del percorso formativo è stata individuata la Società Italiana di Medicina Generale (SIMG), ed in particolare il suo responsabile dell'area metabolica, dottor Gerardo Medea, che ha supervisionato il lavoro di preparazione dei materiali didattici effettuato da uno degli autori (Giuseppe Ventriglia) e da un altro medico esperto sia nelle problematiche della formazione sia nel campo della diabetologia (Enrico Turbil).

Roberto Nardi, responsabile della area telematica SIMG, ha invece curato il coordinamento generale del Progetto e, in particolare, la realizzazione del sito pilota italiano.

I PERCORSI DIDATTICI

Sono stati dunque allestiti due distinti "ambienti" deputati a rispondere ai bisogni formativi espressi dai medici generali in campo diabetologico:

- a) corso di formazione a distanza (*courseware*) strutturato come percorso complessivo che abbracci tutte le componenti cognitive ed operative di un MMG in campo diabetologico;
- b) complesso di moduli educativi molto sintetici (*learning nugget*), realizzati in modo da soddisfare singoli bisogni formativi anche di minime "dimensioni".

I due ambienti poggiano su di una "piattaforma" comune, costituita dal sistema di valutazione del discente che, a sua volta, comprende due sottosistemi:

- *valutazione soggettiva*: modalità attraverso cui è l'utente stesso a fornire al sistema eProLearn elementi di autovalutazione tali da permettere di definire le proprie competenze su di un determinato dominio clinico;
- *valutazione oggettiva*: il sistema eProLearn, attraverso strumenti tradizionali (questionari, casi clinici) o innovativi (analisi delle azioni del discente rilevate dalla sua cartella clinica elettronica), acquisisce elementi oggettivi che gli consentono di definire le competenze dell'utente in un determinato dominio clinico.

Una volta terminata l'essenziale fase di valutazione, il sistema eProLearn è in grado di fornire al discente indicazioni sui suoi bisogni formativi (*Educational Agenda*). Si avvia a questo punto una fase di interazione tra discente e sistema eProLearn, tale da permettere al discente di precisare meglio il proprio "profilo", ad esempio for-

nendo al sistema elementi correttivi nel caso in cui ciò si renda necessario.

Si giunge in questo modo alla definizione di un vero e proprio Piano di formazione personalizzato (*Personal Educational Plan*) che comprende tutti gli elementi didattici “concordati” dal discente con il sistema eProLearn alla conclusione della fase di interazione, unitamente ad un calendario di massima proposto dal sistema per il completamento del percorso formativo così individuato.

A questo punto il discente può scegliere quale preferisce tra i due ambienti disponibili.

Se la sua scelta cadrà sul *corso di formazione a distanza*, il sistema eProLearn confezionerà il corso raccogliendo dal proprio database di materiale formativo gli elementi necessari a colmare le lacune individuate in base al Piano di formazione personalizzato. Questo è reso possibile dal fatto che nel database di eProLearn sono presenti “elementi atomici”, definiti *Reusable Learning Objects* (RLO), ognuno dei quali è dedicato ad uno ed uno soltanto degli svariati elementi che compongono un dominio clinico. I corsi disponibili nel sistema eProLearn vengono quindi confezionati a misura del discente in modo da massimizzare l'efficacia dell'azione formativa, evitando inutili sprechi di tempo su sezioni contenenti argomenti che l'utente ha dimostrato di dominare in modo adeguato al proprio ruolo professionale. Il discente è libero di accedere al corso quando lo desidera, essendo unicamente vincolato dai limiti temporali di completamento da lui stesso accettati in fase di definizione del proprio Piano di formazione personalizzato. Si realizza in questo modo la modalità *pull* di fruizione del sistema eProLearn.

Viceversa, se la scelta del discente sarà in favore di un utilizzo dei *moduli educativi sintetici*, il sistema eProLearn, attraverso un'interazione con l'ambiente di cartella clinica elettronica in uso (*Millewin*[®] nel caso del sito pilota italiano), analizzerà in tempo reale il contesto di utilizzo dello stesso durante la consultazione con il paziente e, qualora vengano identificati gli estremi per un intervento, fornirà al discente una “pillola formativa” relativa al contesto in questione. Il discente potrà usufruire immediatamente della “pillola formativa” (modalità *push* di fruizione del sistema eProLearn) oppure decidere di rinviare tale fase di apprendimento al termine della consultazione (modalità *delayed push* di fruizione del sistema eProLearn).

È immediatamente evidente come i due metodi di

rilevazione dei bisogni siano differenti ma tra loro complementari.

Il primo (valutazione soggettiva) presuppone, tra l'altro, che il medico volontariamente acceda all'ambiente didattico e si sottoponga alle esperienze didattiche previste per l'attività di autovalutazione (questionari, casi clinici); il secondo (valutazione oggettiva) avviene invece in modo automatizzato e, se il medico accetta il sistema, questo procede in modo “trasparente” all'analisi dei dati delle sue decisioni e, nel caso vengano rilevati “scostamenti” rispetto a standard predefiniti, li segnala (*educational warning*) dando anche, contemporaneamente la spiegazione dei motivi per cui la segnalazione effettuata è importante sul piano professionale.

GLI STRUMENTI DI AUTOVALUTAZIONE

Il primo sistema (autovalutazione mediante questionario) è del tutto simile a quanto viene normalmente fatto in qualsiasi sistema formativo, tradizionale o a distanza, in cui l'analisi delle risposte fornite dal singolo discente danno precise indicazioni sulle aree cognitive carenti e quindi consentono di scegliere l'attività educativa a cui partecipare, in tutto o in parte.

Un esempio. Mediante alcune domande inserite in un questionario oppure in un determinato *step* di un caso clinico si intende indagare sulle conoscenze in tema di criteri di diagnosi del diabete e sulla capacità del medico di scegliere tra vari test diagnostici. Le risposte fornite dal medico “discente” ed il confronto con i commenti didattici preparati dal docente che ha allestito il corso devono indicare con precisione la correttezza o l'imprecisione delle risposte date e, a parte fornire le risposte corrette, indicare contestualmente l'opportunità di accedere ad una particolare sezione del *courseware*.

L'ANALISI DELLE CARTELLE CLINICHE PER EVIDENZIARE BISOGNI

Il secondo e più innovativo sistema per orientare la scelta degli interventi formativi in modo preciso sul “profilo” delle carenze cognitive e, quindi, decisionali del medico utente è quello basato sul rilievo automatico dal suo archivio informatico di

alcuni parametri considerati indicativi di possibili “carenze” di *performance*.

Rilevato il “problema”, eProLearn lancia un avvertimento (*educational warning*) che informa il medico sul risultato del confronto tra “atteso” (lo standard operativo di riferimento) e quanto osservato (l’indicatore presente nel database del medico).

Il messaggio chiede al medico di confermare se si tratti realmente di un evento occasionale (ad esempio una dimenticanza o una svista) e fornisce particolari sullo “standard” di riferimento.

Le Figure 1, 2 e 3 illustrano alcuni esempi del funzionamento del sistema.

I RISULTATI ATTESI

Conclusa la fase sperimentale, saranno disponibili dati di grande rilevanza a disposizione di quanti operano per supportare i medici nel loro

percorso di sviluppo professionale continuo. Sarà in particolare possibile comprendere meglio l’applicabilità di un sistema di formazione a distanza che ha i suoi maggiori punti di forza nella possibilità di risolvere uno dei primi problemi che si pongono al formatore: riuscire ad orientare gli interventi formativi esattamente sulle “conoscenze carenti”, in questo caso evidenziabili attraverso il rilievo di performance professionali “carenti”.

Non certo secondario se si evidenzierà che è possibile fare formazione “in diretta” e con modalità *push*, ossia senza che il medico lo richieda specificamente e sempre nel momento in cui si presenta il problema, rendendo immediatamente accessibili messaggi educativi semplici ma con indicazioni precise a percorsi formativi più complessi da fruire ovviamente al di fuori degli orari di lavoro con i pazienti.

Figura 1. Il rilievo automatico degli indicatori di *performance* e gli *educational warning*. Esempio 1.

Step 1

Si presenta dal medico generale un soggetto diabetico, ed il medico “apre” la sua cartella nel software Millewin®.

Viene applicata di routine la seguente “regola”: “*se esiste una diagnosi di diabete mellito e questa è stata fatta negli ultimi 3 mesi e se è presente un dato di BMI > 25 registrato negli ultimi 6 mesi, lanciare il seguente messaggio*”.

A questa “regola” è stato assegnato in fase di progetto un elevato livello di rilevanza (3 in un range 1-3), per cui i successivi messaggi vengono forniti al medico con precedenza rispetto ad altri di “valore” inferiore.

Step 2

L’analisi dei dati del paziente di cui si è aperta la cartella clinica rileva effettivamente un BMI > 25.

Il sistema eProLearn fa comparire una finestra che contiene il seguente messaggio:

“*Il BMI di questo paziente con diabete è elevato: gli va dunque ricordato che il calo del peso e l’attività fisica sono molto importanti per lui! Vuoi sapere di più su BMI e prognosi del DM tipo 2? Vuoi sapere di più su attività fisica e DM tipo 2?*”

Step 3

Il sistema consente l’immediato accesso ad un messaggio didattico semplice (*learning nugget*), sorta di “pillola formativa” di rapida lettura che consente al medico un primo livello di apprendimento ed il chiarimento del razionale scientifico che sta alla base del dato considerato “divergente” rispetto allo standard di riferimento.

In questo caso il messaggio didattico che compare è il seguente:

“*Lo studio UKPDS ha dimostrato che il controllo del peso può ridurre o normalizzare la glicemia con possibilità di posporre il trattamento farmacologico. Per questo motivo le più recenti linee guida raccomandano un rigoroso controllo del peso (BMI) dei diabetici*”.

Step 4

Il sistema a questo punto fornisce *link* all’area del *Server* contenente le linee guida sulla terapia del diabete mellito, alle varie edizioni dello studio UKPDS ed indica il punto del *courseware* a cui accedere per approfondire in modo più organico l’aspetto educativo richiamato dal messaggio (calo del peso e attività fisica).

Figura 2. Il rilievo automatico degli indicatori di performance e gli educational warning. Esempio 2.

Step 1

Si presenta dal medico generale un soggetto diabetico, ed il medico “apre” la sua cartella nel software Millewin®.

Viene applicata di routine la seguente “regola”:

“Se di questo paziente diabetico esistono tracce del suo passaggio in ambulatorio negli ultimi 6 mesi, e se i valori di pressione arteriosa disponibili evidenziano una sistolica di 160 o più, lanciare il seguente messaggio”.

A questa “regola” è stato assegnato in fase di progetto un elevato livello di rilevanza (3 in un range 1-3), per cui i successivi messaggi vengono forniti al medico con precedenza rispetto ad altri di “valore” inferiore.

Step 2

L’analisi dei dati del paziente di cui si è aperta la cartella clinica rileva effettivamente segni di “passaggi” in ambulatorio negli ultimi 6 mesi e valori di pressione arteriosa ≥ 160 .

Il sistema eProLearn fa comparire una finestra che contiene il seguente messaggio:

“Il diabete mellito e l’ipertensione arteriosa sono importanti fattori di rischio cardiovascolare ed è stato dimostrato che i diabetici necessitano di un controllo molto rigoroso dei valori pressori. I dati di questo paziente fanno emergere la necessità di interventi correttivi urgenti! Vuoi saperne di più sulle raccomandazioni delle recenti linee guida sul controllo della pressione arteriosa nel soggetto diabetico?”

Step 3

Il sistema consente l’immediato accesso ad un messaggio didattico semplice (*learning nugget*), sorta di “pillola formativa” di rapida lettura che consente al medico un primo livello di apprendimento ed il chiarimento del razionale scientifico che sta alla base del dato considerato “divergente” rispetto allo standard di riferimento.

In questo caso il messaggio didattico che compare è il seguente:

“Lo studio UKPDS ha indagato gli effetti sul controllo del diabete di un controllo “aggressivo” della pressione arteriosa in confronto a schemi meno rigorosi. Nel gruppo dei pazienti con controlli intensivi si sono registrati meno morti correlate alla malattia (-32%), meno incidenti cardiovascolari (-44%) e meno casi di scompenso cardiaco (-56%). È sulla base di questi risultati che le attuali linee guida raccomandano nel diabetico stretti controlli della pressione arteriosa e valori-obiettivo $\leq 130/80$ mmHg”.

Step 4

Il sistema a questo punto fornisce *link* all’area del Server contenente le linee guida sulla terapia del diabete mellito, allo studio UKPDS; indica inoltre i documenti dei gruppi di studio sulla terapia dell’ipertensione arteriosa.

Figura 3. Il rilievo automatico degli indicatori di performance e gli educational warning. Esempio 3.

Step 1

Si presenta dal MMG un soggetto diabetico, ed il medico “apre” la sua cartella nel software Millewin®.

Viene applicata di routine la seguente “regola”:

“Se questo paziente ha una diagnosi di diabete ed è un fumatore, se non vi sono messaggi di priorità superiore, lanciare il seguente messaggio”.

A questa “regola” è stato assegnato in fase di progetto un livello di rilevanza 2 (range 1-3), per cui i successivi messaggi vengono forniti al medico con precedenza rispetto ad altri di “valore” inferiore ma se non ve ne sono di priorità maggiore, al fine di non “sovraccaricare” il medico di troppi *educational warning* che potrebbero risultare in qualche modo fastidiosi nel tempo dell’incontro con il paziente.

Step 2

L’analisi dei dati del paziente di cui si è aperta la cartella clinica rileva effettivamente che il soggetto di cui si è aperta la cartella è diabetico e fumatore.

Il sistema eProLearn fa comparire una finestra che contiene il seguente messaggio:

“Dalla cartella clinica emerge che questo paziente diabetico è anche un fumatore. Tu sai che il fumo rappresenta un fattore di rischio cardiovascolare di grande peso. Hai mai provato a discutere con il paziente la possibilità che lui smetta di fumare? Vuoi saperne di più sul rapporto tra fumo e diabete?”

Step 3

Il sistema consente l’immediato accesso ad un messaggio didattico semplice (*learning nugget*), sorta di “pillola formativa” di rapida lettura che consente al medico un primo livello di apprendimento ed il chiarimento del razionale scientifico che sta alla base del dato considerato “divergente” rispetto allo standard di riferimento.

In questo caso il messaggio didattico che compare è il seguente:

“Lo studio UKPDS ha dimostrato che il fumo rappresenta un fattore di rischio maggiore per eventi cardiovascolari nei soggetti con e senza diabete. È importante prestare la massima attenzione – nel controllo periodico dei diabetici – ad ottenere che quest’abitudine venga corretta! Ricorda che questo intervento può ridurre in modo sostanziale il rischio cardiovascolare globale!”

Step 4

Il sistema a questo punto fornisce *link* all’area del Server contenente la citazione completa dello studio UKPDS ed al sito web della Società Italiana di Medicina Generale contenente i documenti redatti dall’area pneumologica e dalla *task force* contro il fumo.

SEZIONE DI AUTOVALUTAZIONE

1. Il progetto eProLearn ha per tema la (individua la definizione esatta):
 - a) ricerca farmacologica (in fase 4) in Medicina Generale
 - b) formazione a distanza destinata a professionisti operanti in campo sanitario
 - c) ricerca epidemiologica in Medicina Generale
 - d) formazione residenziale dei MMG

2. La “pillola formativa” (*learning nugget*) del sistema eProLearn è: (individua la definizione esatta)
 - a) la possibilità del discente di entrare in contatto diretto ed immediato con un docente o tutor
 - b) una nozione o informazione erogata direttamente al discente “in tempo reale”
 - c) un corso di formazione orientato al “saper fare”
 - d) un caso clinico interattivo

3. La “valutazione oggettiva” del sistema eProLearn si attua esclusivamente con strumenti didattici tradizionali (come questionari e/o casi clinici)
 - a) vero
 - b) falso

4. Il sistema eProLearn prevede anche l’analisi automatica delle cartelle cliniche del discente per evidenziare bisogni formativi o carenze di *performance*
 - a) vero
 - b) falso

Articolo di aggiornamento

La terapia combinata nel diabete mellito tipo 2

INTRODUZIONE

Il diabete tipo 2 è una malattia a patogenesi multifattoriale caratterizzata da insulinoresistenza, ridotta secrezione insulinica e aumentata produzione epatica di glucosio. La storia naturale della malattia contempla un progressivo esaurimento della funzione delle beta-cel- lule pancreatiche che comporta una concomitante riduzione della secrezione insulinica con conseguente peggioramento dell'iperglicemia.

La terapia del diabete tipo 2 si avvale di 4 presidi fondamentali: 1) la dieta, 2) l'attività fisica, 3) gli ipoglicemizzanti orali, 4) l'insulina. La monoterapia è l'opzione iniziale al momento della diagnosi.

Se al momento della diagnosi la glicemia non è eccessivamente elevata, il diabetico viene avviato ad un regime dietetico associato a regolare esercizio fisico. La dietoterapia è risultata inferiore rispetto alla terapia con ipoglicemizzanti orali e inoltre la sua efficacia nel controllare la glicemia appare di breve durata, circa 3 mesi secondo i dati dell'*U.K. Prospective Diabetes Study* (UKPDS). La fase successiva si avvale quindi degli ipoglicemizzanti orali sia per la ovvia maggiore accettazione da parte del diabetico, sia per i vantaggi che offre rispetto all'insulina la quale determina un iperinsulinismo che è del tutto sfavorevole per gli effetti che comporta in termini di incremento ponderale e ritenzione idrosalina, con possibili, sebbene non provati, effetti ipertensivi ed aterogenici.

Una percentuale di diabetici, variabile dal 10 al 25% secondo dati riferiti alle solfaniluree di prima generazione, manifesta una mancata risposta agli ipoglicemizzanti orali (inefficacia primaria) e deve quindi essere trattata con insulina. In almeno alcuni di questi diabetici si tratta non tanto di una *primary failure* quanto di un'errata diagnosi che non ha permesso di identificare dei diabetici di 1° tipo di tardiva manifestazione (LADA). Secondo i dati dell'UKDS, dopo 3 anni di monoterapia solo circa il 50% dei diabetici può ancora essere controllato con monoterapia e dopo 9 anni questa percentuale scende al 25%¹.

La terapia combinata con più ipoglicemizzanti orali a diverso meccanismo di azione rappresenta il passo successivo che consente di conseguire il compenso glicometabolico. È inoltre possibile attuare una terapia combinata che offre i vantaggi di un minor numero di iniezioni di insulina, di un dosaggio minore dell'insulina stessa, di un

**Francesco Menozzi,
Marco A. Comaschi**
Dipartimento di
Medicina Interna P.O.
Genova Ponente,
U.O. Medicina III,
Ospedale "La Colletta",
Arenzano, Genova

Corrispondenza

Marco A. Comaschi
m.comaschi.usl3@libero.it

minor numero di episodi ipoglicemici e di un minor incremento ponderale nel caso dell'utilizzo di metformina²⁻⁴.

La terapia combinata con ipoglicemizzanti orali ed insulina rappresenta quindi una scelta possibile e vantaggiosa al manifestarsi dell'inefficacia secondaria degli ipoglicemizzanti (*secondary failure*).

Questa condizione si identifica nell'incapacità della terapia orale di mantenere un adeguato controllo del diabete in presenza di adesione alla dietoterapia e all'esercizio fisico e di assunzione corretta dei farmaci a dose massima tollerata in soggetti non obesi o che hanno comunque conseguito un sensibile calo ponderale. Il fattore responsabile va identificato nel deterioramento della funzione secretiva delle beta-cellule pancreatiche. Oltre alla storia naturale della malattia, la glucotossicità svolge un ruolo primario in quanto deprime la secrezione insulinica stessa agendo direttamente sulla beta-cellula⁵. La tachifilassi costituisce una concausa dell'inefficacia secondaria della terapia farmacologica.

Numerosi altri fattori possono determinare un'inefficacia della sola terapia orale e possono far riferimento al paziente (noncuranza della dieta, dell'attività fisica, non corretta assunzione dei farmaci) ad eventi stressanti, patologie intercorrenti o a terapie farmacologiche (cortisonici, diuretici ecc.). Condizione primaria per l'instaurazione della terapia insulinica combinata con ipoglicemizzanti orali è la persistenza di una secrezione insulinica endogena, sia pur ridotta. Un altro ovvio prerequisito è l'accettazione della terapia insulinica stessa da parte del paziente, che peraltro è in buona misura dipendente dalla motivazione del medico e dalla sua capacità di rapportarsi in modo adeguato con il paziente stesso. Considerato che per molti diabetici l'insulinoterapia costituisce un ingiustificato timore fin dal manifestarsi della malattia, causato da cattiva o scarsa informazione, ottenere la disponibilità a iniziare la suddetta terapia risulta a volte difficoltoso. Il procrastinare l'inizio dell'insulinoterapia, contrattando in certo qual modo l'inizio della stessa, rendendosi disponibili a testare ulteriormente la possibilità di un miglioramento con la sola terapia orale unitamente a un più rigoroso regime alimentare e ad una più intensa attività fisica può facilitare l'accettazione da parte del paziente che si abitua gradatamente all'idea della necessità della modificazione terapeutica. Il richiamare inoltre i rischi, in termini di complicanze, di un persistente stato di scompenso della malattia può aiutare a raggiungere l'obiettivo proposto.

RAZIONALE DELLA TERAPIA COMBINATA IPOGLICEMIZZANTI ORALI-INSULINA

Come si è detto in precedenza, la storia naturale del diabete tipo 2 è caratterizzata dall'associazione di Insulino Resistenza e dal progressivo deterioramento della funzione beta-cellulare che comporta una ridotta risposta agli ipoglicemizzanti orali secretagoghi e un innalzamento ingravescente della glicemia³. È in particolare la glicemia a digiuno del mattino ad essere particolarmente elevata in ragione di un'aumentata produzione epatica notturna riconducibile all'attivazione o, meglio, alla mancata soppressione della gluconeogenesi. L'iperglicemia esercita un effetto deprimente sulla secrezione insulinica, oltre che un effetto glucotossico anche a livello dei tessuti periferici insulinosensibili. È stato anche dimostrato un effetto lipotossico sulle beta-cellule che si manifesta però solo in ambiente iperglicemico⁵. La somministrazione di insulina esogena permette di ripristinare un adeguato livello glicemico a digiuno tramite l'inibizione della produzione epatica notturna, permettendo così di riattivare la secrezione insulinica da parte delle beta-cellule e la risposta all'azione stimolatrice degli ipoglicemizzanti secretagoghi, come dimostrato dai valori di C-peptide significativamente aumentati⁶. Un'altra possibilità è che le sulfaniluree incrementino il contributo dell'insulina endogena nella regolazione della produzione basale di glucosio, determinando una maggior stabilità glicemica in parte tramite la riduzione del dosaggio insulinico esogeno che non può essere adattato alle varie situazioni, specie l'esercizio fisico, che si verificano dopo l'iniezione, e in parte aumentando la *down-regulation* dell'insulina endogena in concomitanza di un abbassamento della glicemia. L'insulinoterapia determinerebbe quindi minori variazioni glicemiche e minor rischio di ipoglicemia⁷.

IPOGLICEMIZZANTI ORALI, QUALI?

Il primo quesito che ci si presenta al momento di iniziare una terapia combinata con ipoglicemizzanti orali e insulina è rappresentato dalla scelta del farmaco più idoneo.

Gli ipoglicemizzanti orali, come si è detto, sono suddivisibili, in base alle modalità d'azione, in secretagoghi, *insulin sensitizers* e inibitori delle

alfa-glucosidasi. Gli effetti metabolici che determinano possono essere sfruttati utilmente a seconda del diverso fenotipo del paziente.

SULFANILUREE

Le sulfaniluree rappresentano la categoria di farmaci utilizzati in passato di prima istanza. La loro azione si esplica nello stimolare la secrezione insulinica bloccando i canali del K ATP dipendenti. Gli studi effettuati sulla terapia di combinazione con insulina e sulfaniluree ha evidenziato un'efficacia pari o superiore rispetto alla monoterapia insulinica nel mantenere il controllo glicemico^{1 4 8 9}, ma una frequenza di ipoglicemie sostanzialmente sovrapponibile salvo 2 studi che hanno rilevato un maggior numero di ipoglicemie nei diabetici in terapia combinata⁴. Nel *Glucose Study 2*, sottostudio dell'UKPDS, la terapia combinata con glipizide e clorpropamide ha rilevato minor frequenza di ipoglicemie e incremento ponderale sovrapponibile⁷. La gliburide ha dimostrato in altri studi maggior tendenza a determinare ipoglicemie. Il modesto incremento ponderale associato alla terapia combinata con sulfaniluree è risultato in genere sovrapponibile o minore rispetto alla monoterapia insulinica^{4 8 10}.

MEGLITINIDI

La repaglinide e la nateglinide, pur non essendo sulfaniluree, condividono con questa categoria di ipoglicemizanti orali il meccanismo d'azione, agendo però su un diverso sito recettoriale sulla superficie della beta-cellula, ed è dotata di un'azione più rapida e di un'emivita più breve, caratteristica questa che può essere sfruttata in particolare nei soggetti anziani e con comorbidità nei quali eventuali episodi ipoglicemici possono essere particolarmente rischiosi.

BIGUANIDI

La metformina, che rimane l'unica biguanide utilizzata attualmente, si è ritagliata progressivamente un ruolo primario nella terapia farmacologica in considerazione della sua azione sensibilizzante nei confronti soprattutto dell'epatocita, e quindi di riduzione della resistenza insulinica, attraverso l'i-

nibizione della produzione epatica di glucosio deprimendo la gluconeogenesi.

A fronte di una pari efficacia nel ristabilire il compenso glicemico (nello studio FINFAT la terapia combinata insulina + metformina è risultata più efficace di quella con insulina + solfanilurea e metformina stessa¹¹), la metformina presenta vari vantaggi rispetto alle solfaniluree in quanto non comporta incremento ponderale, favorendo anzi talora una riduzione del peso corporeo, ed è associata con minor frequenza ad ipoglicemie^{11 12}. Anche il risparmio insulinico, in termini di riduzione del dosaggio di insulina esogena, è maggiore rispetto alle solfaniluree, che pure sono più vantaggiose rispetto alla monoterapia insulinica^{11 13 14}. Uno svantaggio della metformina è la possibile intolleranza gastrointestinale. Per quanto concerne l'azione sui lipidi vi sono dati non univoci, ma alcuni studi dimostrano una riduzione del colesterolo totale ed altri anche del colesterolo LDL, mentre non si è evidenziata un'azione sui trigliceridi^{11 13-15}. Nei soggetti in sovrappeso, e/o obesi (BMI > 25) in particolare, questo farmaco è attualmente di prima scelta, soprattutto per l'azione, dimostrata nella coorte dell'UKPDS, di prevenzione degli eventi cardiovascolari maggiori.

TIAZOLIDINDIONI

I tiazolidindioni (agonisti dei recettori nucleari PPAR γ) costituiscono la classe di farmaci più recente e innovativa in quanto a meccanismo d'azione. Essi infatti agiscono quali sensibilizzanti insulinici riducendo la resistenza all'ormone nei tessuti muscolare e adiposo. Un effetto sfavorevole è costituito dal modesto incremento ponderale, effetto che è peraltro controbilanciato da una redistribuzione vantaggiosa del tessuto adiposo (riduzione del grasso viscerale) e che almeno in parte risente della ritenzione idrica che questa categoria di farmaci determina.

In terapia combinata con insulina, i glitazoni hanno dimostrato di migliorare il compenso glicemico rispetto alla monoterapia insulinica, determinando un modesto incremento ponderale. Tuttavia, l'uso dei TZD in combinazione con insulina non è stato ancora approvato dalle autorità regolatorie della sanità italiana, in considerazione del concreto rischio di aumentata ritenzione idrosalina, con possibile evoluzione, in soggetti a rischio, ma clinicamente silenti, di scompenso cardiaco congestizio. Rispetto alle sulfaniluree e alla

metformina, associate all'insulina, il troglitazone ha evidenziato una maggior riduzione della HbA_{1c}, dei trigliceridi e delle dosi insuliniche richieste, una maggior frequenza di ipoglicemie e, relativamente alla metformina, un più sensibile incremento ponderale. Si è anche segnalato un aumento di colesterolemia totale e HDL^{12 16 17}.

Il capostipite di questa categoria di farmaci è stato abbandonato per l'epatotossicità, effetto non condiviso da rosiglitazone e pioglitazone che richiedono solo periodici controlli della funzionalità epatica per la possibilità di sporadiche alterazioni delle transaminasi.

INIBITORI DELLE ALFA-GLUCOSIDASI

L'acarbose agisce rallentando l'assorbimento dei carboidrati inibendo le alfa-glucosidasi. Quest'azione comporta una riduzione dell'escursione glicemica postprandiale che risulta sinergica all'azione dell'insulina se utilizzato in terapia combinata con conseguente miglioramento del controllo glicemico. Quali effetti collaterali si segnalano flatulenza, addominalgie e diarrea.

Per la modestia dell'azione l'acarbose non viene utilizzato in genere nella *secondary failure* se non in associazione con altri ipoglicemizzanti orali.

INSULINA

L'azione dell'insulina è sia diretta, sulla beta-cellula, sia indiretta per l'inibizione della lipolisi che comporta una riduzione della produzione di acidi grassi e quindi della gluconeogenesi.

L'insulina finora comunemente usata nella terapia combinata è l'insulina intermedia NPH (*Neutral Protamine Hagedorn*). Questo tipo di insulina è più idonea in quanto l'ultralenta presenta un assorbimento irregolare e imprevedibile per cui non garantisce un'adeguata copertura nell'arco della giornata. Il problema maggiore nella *secondary failure* è rappresentato dall'iperglicemia mattutina a digiuno in conseguenza dell'iperproduzione epatica di glucosio durante la notte e, ovviamente, dell'aumentata attività degli ormoni della controregolazione a partire dall'alba. L'insulina NPH è in grado di sopprimere l'iperproduzione notturna di glucosio e prevenire il "fenomeno alba" in quanto il picco di azione coincide con l'incremento della glicemia all'alba.

Il risultato è la normalizzazione della glicemia mattutina a digiuno e della glicemia preprandiale, condizione questa che permette agli ipoglicemizzanti orali di svolgere la loro azione. L'effetto dell'insulina NPH si riduce però gradualmente nel corso della giornata, per cui la glicemia al pasto serale risulta elevata. Nello studio FINMIS l'effetto massimo era tra le 4.00 e le 8.00 a.m., ma era praticamente esaurito alle 3.00 p.m.¹⁸. La glargine, un nuovo analogo insulinico con profilo di concentrazione e d'azione senza picchi e della durata di 24 ore, rappresenta una nuova e preferibile opzione nella terapia combinata¹⁹. In effetti, la glargine ha mostrato di garantire un livello insulinemico basale sovrapponibile a quello ottenuto con l'infusione tramite pompa²⁰. Gli studi eseguiti hanno dimostrato un'efficacia pari o superiore relativamente al controllo glicemico, ma una frequenza sensibilmente inferiore di episodi ipoglicemici, sia notturni che complessivi, e un miglior controllo della glicemia dopo il pasto serale^{21 22}.

La somministrazione *bed-time* è quella che si è fatta preferire per i migliori risultati relativamente al controllo glicemico, in particolare per il minor numero di ipoglicemie e il minor incremento ponderale rispetto alla somministrazione mattutina. Esiste peraltro uno studio, che ha utilizzato la glimepiride, che ha evidenziato un miglior compenso glicemico con la somministrazione mattutina della glargine rispetto alla insulina NPH e alla glargine stessa somministrate *bed-time*. La glargine ha comunque ottenuto in entrambe le modalità di somministrazione un miglior risultato relativamente al numero di episodi ipoglicemici.

Per quanto concerne il dosaggio insulinico, non esistono algoritmi consolidati. Bisogna considerare che la sensibilità epatica all'insulina è un fattore primario nel determinare la richiesta insulinica. Questo fattore correla con vari indici di obesità, ed è stato rilevato che per migliorare la HbA_{1c} da 10 a 7,5% in soggetti con BMI medio di 29 le dosi necessarie sono risultate variabili da 0,2 a 0,5 IU/kg a seconda del peso. L'obesità è un indice predittivo di buona risposta, mentre i soggetti magri, insulinopenici, non rispondono bene alla terapia combinata⁴. Un metodo per stabilire la dose insulinica è descritto nello studio FINFAT¹¹, che utilizza un algoritmo che fa riferimento all'autocontrollo glicemico in base al quale il paziente stesso modifica le dosi, con variazioni di 2 U ogni 3-4 giorni con riferimento alla glicemia a digiuno. Secondo questo algoritmo, la dose iniziale è pari

alla glicemia a digiuno espressa in mmol/L (1 mmol/L = 38 mg/dl) e la correzione interviene dopo 3 successivi riscontri di glicemia superiore a 100 mg/dl.

Nella pratica corrente, generalmente si conviene comunque di iniziare con dosi di 5-10 U di insulina nei soggetti magri e 10-15 nei soggetti obesi somministrate tra le ore 10.00 e le ore 11.00 di sera.

L'effetto sfavorevole della terapia insulinica è rappresentato dall'aumento di peso che, come si è detto precedentemente, risulta minore, o viene prevenuto, utilizzando la metformina. In media, l'aumento di peso è pari a 2 kg per ogni punto percentuale di riduzione della HbA_{1c}. I soggetti glicosurici sono quelli più esposti all'incremento ponderale in quanto la glicosuria comporta una perdita di energia e quindi un'attivazione del metabolismo basale, per cui la soppressione della glicosuria determina un minor dispendio energetico e un conseguente aumento di peso. Vi sarebbe pertanto l'indicazione di iniziare l'insulinoterapia prima che la glicemia superi il livello di soglia renale. Per quanto concerne l'azione sui lipidi, l'insulina in monoterapia ha dimostrato una maggiore efficacia nell'abbassare i trigliceridi rispetto agli ipoglicemizzanti orali⁴.

Come risulta dalla letteratura, la maggior parte degli studi eseguiti fa riferimento ad una terapia combinata che utilizza solo 1 o 2 ipoglicemizzanti orali. Il Consensus europeo stabilisce invece come linea guida di arrivare alla triplice associazione di ipoglicemizzanti orali prima di iniziare la terapia insulinica. L'insulina va inoltre iniziata quando, nonostante l'adesione alla dieta, all'esercizio fisico e alla terapia farmacologica la HbA_{1c} rimane > 7,5%.

In conclusione, la terapia combinata ipoglicemizzanti-insulina rappresenta uno strumento terapeutico efficace nel ristabilire il controllo glicometabolico che offre i vantaggi di un minor numero di iniezioni, una ridotta dose di insulina, un minor numero di ipoglicemie e un minor incremento ponderale rispetto alla monoterapia insulinica.

Molti sono gli studi effettuati in passato che hanno dimostrato l'efficacia della terapia combinata, sia in assoluto, sia in rapporto alla monoterapia insulinica. La terapia combinata con glitazoni ha richiesto un dosaggio insulinico inferiore e ha determinato un minor incremento ponderale e una più ridotta frequenza di ipoglicemie rispetto alla monoterapia insulinica con pari efficacia relativamente al compenso glicemico. I glitazoni esercitano anche modificazioni dell'assetto lipidico.

Gli studi eseguiti hanno preso in considerazione prevalentemente la terapia combinata con insulina e un singolo ipoglicemizzante orale. Salvo poche eccezioni, complessivamente l'efficacia dei vari ipoglicemizzanti è risultata sovrapponibile, mentre differenti sono risultati gli effetti prodotti a livello metabolico e sul peso corporeo e che possono quindi influenzare la scelta del farmaco.

BIBLIOGRAFIA

- 1 Turner RC, Cull CA, Frighi V, Holman RR, for the UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Glycemic control with diet, sulfonylurea, metformin, or insulin in patients with type 2 diabetes mellitus. Progressive requirement for multiple therapies (UKPDS 49)*. JAMA 1999;281:2005-12.
- 2 Kulkarni K. *Managing type 2 diabetes - The struggle to maintain control*. Clin Rev 2002;12:62-7.
- 3 UK prospective Diabetes Study Group. *UK Prospective Diabetes Study 16: overview of 6 year's therapy of diabetes: a progressive disease*. Diabetes 1995;44:1249-58.
- 4 Yki-Jarvinen H. *Combination therapies with insulin in type 2 diabetes*. Diabetes Care 2001;24:758-67.
- 5 Poitout V, Robertson RP. *Minireview: secondary beta-cell failure in type 2 diabetes - A convergence of glucotoxicity and lipotoxicity*. Endocrinology 2002;143:339-42.
- 6 Greco AV, Caputo S, Bertoli A, Ghirlanda G. *The beta cell function in NIDDM patients with secondary failure: a three year follow-up of combined oral hypoglycemic and insulin therapy*. Horm Metab Res 1992;24:280-3.
- 7 Riddle MC. *Timely addition of insulin to oral therapy for type 2 diabetes*. Diabetes Care 2002;25:395-6.
- 8 Wright A, Burden AC, Paisey RB, Cull CA, Holman RR. *Sulfonylurea inadequacy: efficacy of addition of insulin over 6 years in patients with type 2 diabetes in the UK Prospective Diabetes Study (UKPDS 57)*. Diabetes Care 2002;25:330-6.
- 9 Johnson JL, Wolf SL, Kobady UM. *Efficacy of insulin and sulfonylurea in combination therapy in obese patients with type 2 diabetes*. J Clin Pharmacol 2002; 42:89-94.
- 10 Olsson PO, Lindstrom T. *Combination therapy with bed-time NPH insulin and sulphonylureas gives similar control but lower weight gain than insulin twice daily in patients with type 2 diabetes*. Diabetes Metab 2002;28:272-7.
- 11 Yki-Jarvinen H. *A simple therapeutic combination for type 2 diabetes (FINFAT Study)*. Hospital Practice 2000;35:63-6, 72-4.

- ¹² Strowig SM, Aviles Santa ML, Raskin P. *Comparison of insulin monotherapy and combination therapy with insulin and metformin and troglitazone in type 2 diabetes*. *Diabetes Care* 2002;25:1691-8.
- ¹³ Fritsche A, Scmulling RM, Haring HU, Stumvoll M. *Intensive insulin therapy combined with metformin in obese type 2 diabetic patients*. *Acta Diabetol* 2000;37:13-8.
- ¹⁴ Ponsen HH, Elte JW, Lehert P, Schouten JP, Bets D. *Combined metformin and insulin therapy for patients with type 2 diabetes mellitus*. *Clin Ther* 2000;22(6):709-18.
- ¹⁵ Robinson AC, Burke J, Robinson S, Johnston DG, Elkeles RS. *The effects of metformin on glycemic control and serum lipids in insulin treated NIDDM patients with suboptimal metabolic control*. *Diabetes Care* 1998;21:701-5.
- ¹⁶ Raskin P, Rendell M, Riddle MC, Dole JF, Freed MI, Rosenstock J, et al. *A randomized trial of rosiglitazone therapy in patients with inadequately controlled insulin-treated type 2 diabetes*. *Diabetes Care* 2001;24:1226-32.
- ¹⁷ Einhorn D, Kipnes M, Glazer NB. *Durability of glycemic control with pioglitazone in long-term combination and monotherapy*. Program and Abstracts of the 61st Scientific Sessions of the ADA. Philadelphia, Pennsylvania: Diabetes 2001;50(Suppl 2):443P(Abstr).
- ¹⁸ Yki-Jarvinen H, Kauppila M, Kujansuu E, Lahti J, Marjanen T, Niskanen L, et al. *Comparison of insulin regimens in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus*. *N Engl J Med* 1992;327:1426-33.
- ¹⁹ Rosenstock J, Schwartz SL, Clark CM Jr, Park GD, Donley DW, Edwards MB. *28-week comparison of insulin glargine (HOE 901) and NPH insulin*. *Diabetes Care* 2001;24:631-6.
- ²⁰ Lepore M, Pampanelli S, Fanelli C, Porcellati F, Bartocci L, Di Vincenzo A, et al. *Pharmacokinetics and pharmacodynamics of subcutaneous injection of long-acting human insulin analog glargine, NPH insulin, and ultralente human insulin and continuous subcutaneous infusion of insulin lispro*. *Diabetes* 2000;49(12):2142-8.
- ²¹ Yki-Jarvinen H, Dressler A, Ziemens M. *Less nocturnal hypoglycemia and better post-dinner glucose control with bed-time insulin glargine compared with bed-time NPH insulin during insulin combination therapy in type 2 diabetes*. *HOE 901/33s Study Group*. *Diabetes Care* 2000;23:1130-6.
- ²² International Diabetes Federation (European Region). *A Desktop Guide to Type 2 Diabetes*. *Diabetic Medicine* 1999;16:716-30.

Sezione formativa - Articolo 3

Frequenza di remissione o recidiva di tireotossicosi in un gruppo di pazienti con M. di Basedow dopo terapia medica

Parole chiave: M. di Graves-Basedow • Iperteroidismo • Farmaci anti-tiroidei

Key Words: Graves' disease • Iperthyroidism • Antithyroid drugs

Riassunto: La risposta alla terapia medica dei pazienti con M. di Basedow è imprevedibile. Infatti mentre i farmaci sono quasi sempre efficaci nel controllare la tireotossicosi, meno frequentemente, dopo la sospensione del trattamento, determinano remissioni a lungo termine (dal 30 al 60%). Con il presente studio sono stati considerati 36 pazienti affetti da M. di Basedow trattati per almeno 18 mesi con carbimazolo. Sono stati quindi divisi in due gruppi: responders (coloro che hanno avuto remissioni a lungo termine) e non responders-relapsers (non hanno risposto alla terapia o sono recidivati). La remissione è stata osservata in 19 pazienti (52,7%). Inoltre il confronto fra i due gruppi di TSH, fT4, antiTGA, antiTPO, TRAB prima della terapia ha evidenziato per i soli antiTPO valori più elevati nel gruppo dei non responders-relapsers rispetto ai responders con significatività statistica ($p = 0,01$). I livelli di anti TPO potrebbero essere quindi considerati predittivi circa la futura risposta del paziente alla terapia medica.

Summary: The response to medical treatment in patients with Graves' hyperthyroidism is unpredictable. Antithyroid drugs are effective in the control of hyperthyroidism but long term remission rates are low (30-60%). In the present study we have examined 36 patients with Graves' disease, treated for 18 months with carbimazole. Patients were divided into two groups: responders (patients with long term remission) and not responders (patients without response to treatment or those with relapsed disease). Remission was found in 19 patients (52.7%) and, comparing TSH, fT4, anti TGA, anti TPO and TRAB of these two groups before treatment, we found elevated concentrations of anti TPO in patients not responders with statistical significance ($p = 0.01$). The anti TPO concentration should be taken into account for prediction about response to treatment with antithyroid drugs.

INTRODUZIONE

La malattia di Graves-Basedow è la più comune forma di tireotossicosi e colpisce le donne 5-10 volte più frequentemente degli uomini¹. Tre sono attualmente le terapie disponibili: terapia con farmaci anti-

Ugo Filippi*, Maria Grazia Caviglia*, Luisa Deon*, Andrea Ozzano*, Gianfranco Percario*, Daniela Venuti*, Mario Botta*, Maria Antonietta Fiorelli**, Luigi Carlo Bottaro**, Marco A. Comaschi***

*U.O. Medicina Interna I DIMP, Ospedale "S. Carlo";
**U.O. Medicina Interna III DIMP, Ospedale La Colletta;
*** Dipartimento di Patologia Clinica, Presidio Ospedaliero di Genova Ponente, Genova

Obiettivi

Efficacia della terapia medica nel M. di Basedow

Corrispondenza

Dott. Ugo Filippi
medicina.voltri.usl3@libero.it

tiroidei, terapia con iodio radioattivo e terapia chirurgica ².

I farmaci antitiroidei hanno una significativa efficacia nel controllo dell'iperfunzione ma, nello stesso tempo, la quota di remissione a lungo termine è relativamente bassa e varia a seconda dei diversi studi dal 30 al 60% ^{3,4}, con differenze geografiche da imputarsi al diverso apporto iodico.

La terapia con radioiodio può essere utilizzata sia come primo approccio terapeutico sia in quei casi che recidivano dopo terapia medica.

Sono stati effettuati numerosi studi per determinare fattori che potessero predire, al momento della diagnosi, il risultato della terapia farmacologica: studio dei tipi antigenici leucocitari, della risposta del TSH (ormone tireostimolante) al test al TRH (ormone di rilascio della tireotropina), la valutazione degli anticorpi antirecettore TSH ⁴⁻⁷ senza poter giungere a conclusioni definitive.

Il presente studio si prefigge di valutare prima e dopo terapia medica le caratteristiche cliniche, di sesso, di età, di funzionalità tiroidea e di positività anticorpale (antitireoglobulina, antitireoperossidasi, anticorpi antirecettore TSH) di un gruppo di pazienti con tireotossicosi da M. di Basedow che sono stati visitati presso la struttura semplice di Endocrinologia del Dipartimento di Medicina Interna (DIMP) del Presidio Ospedaliero di Genova Ponente – Ospedale San Carlo di Genova Voltri.

MATERIALI E METODI

Sono stati considerati 36 pazienti, 29 femmine e 7 maschi, di età compresa tra i 21 e i 76 anni (Tab. I). La diagnosi di Graves veniva posta in presenza di ipertiroidismo biochimico con dosaggio di *free T4* (fT4) > 2 ng/dl e di ormone tireostimolante (TSH) indosabile, insieme con almeno due delle seguenti condizioni: gozzo diffuso, positività significativa (> 100 IU/ml) degli anticorpi antitireoperossidasi (TPO) e/o antitireoglobulina (TGA), positività degli anticorpi antirecettore TSH (TRAB) con valori > di 10 U/l e/o presenza di disturbi oculari.

I dosaggi sono stati effettuati mediante l'utilizzazione del Kit Immulite 2000 per il TSH di terza generazione con valori di normalità compresi tra 0,4 e 4 uIU/ml; per il fT4 con valori normali tra 0,8 e 1,9 ng/dl, per il TPO con *cut off* di 35 IU/ml e per il TGA con *cut off* di 40 IU/ml.

Per il dosaggio dei TRAB è stato utilizzato il Kit Medizym T.R.A. con valori normali compresi tra 0 e 9 U/L.

Tutti i pazienti sono stati trattati con carbimazolo a dosi decrescenti in relazione alla risposta ormonale per almeno 18 mesi.

Dopo tale periodo abbiamo diviso i pazienti in due gruppi; il primo (*responders*) era costituito da coloro che avevano normalizzato l'attività ghiandolare e che erano rimasti eutiroidei a distanza dalla sospensione della terapia (almeno 6 mesi), mentre nel secondo (*non responders-relapsers*) erano raggruppati coloro che non avevano risposto al carbimazolo o che avevano presentato recidiva alla sospensione del trattamento.

I dati così ottenuti sono stati rielaborati dal punto di vista statistico con il T test di Student per dati non appaiati.

RISULTATI

Su un totale di 36 pazienti (29 femmine e 7 maschi) giunti alla nostra osservazione, 17 (47,2%) non hanno risposto alla terapia o hanno presentato recidive nei primi 6 mesi dalla sospensione del farmaco, mentre 19 (52,7%) sono apparentemente guariti (Fig. 1).

Se si dividono i pazienti per sesso si osserva quanto segue: su 29 femmine, 15 (51,7%) non hanno risposto alla terapia e 14 (48,3%) sono rimaste eutiroidee; su 7 maschi, solo 2 (28,5%) non hanno risposto mentre 5 (71,5%) sono apparentemente guariti (Fig. 2).

L'età media del primo gruppo è di $44 \pm 12,39$ anni, del secondo gruppo è di $46,8 \pm 15,5$ con una differenza non statisticamente significativa ($p = 0,55$).

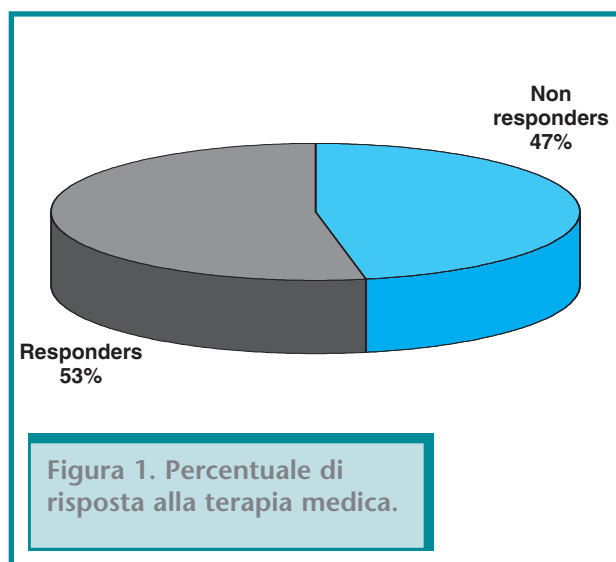


Tabella I

Valori del TSH, ft4, TGA, TPO, TRAB dei pazienti al momento della diagnosi di M. di Basedow.

<i>Non Responders</i>						
	Sesso	TSH	ft4	TGA	TPO	TRAB
B.C.	F	0,002	4,6	32	228	104
C.L.	F	0,002	11	10	210	36
D.T.	F	0,005	4	439	197	58
G.M.	F	0,01	3,7	20	1125	72
N.P.	F	0,005	3	1380	2954	33
N.D.	F	0,01	3	300	1000	35
P.D.	F	0,004	6	237	11	128
S.E.	F	0,005	2,2	59	1426	10
S.A.	F	0,009	3	20	245	10
A.G.	F	0,002	4	20	250	52
A.V.	F	0,02	2,4	214	23	13
C.M.	F	0,002	3,4	74	29	35
C.G.	M	0,001	3	29	569	18
F.S.	F	0,02	5,2	1011	324	17
S.L.	F	0,002	5,7	649	2076	79
S.G.	M	0,002	4	64	37	30
Z.M.	F	0,002	2	60	350	30
Media		0,006	4,129	271,647	650,235	44,706
D.S.		0,006	2,053	383,311	802,892	32,840
<i>Responders</i>						
	Sesso	TSH	ft4	TGA	TPO	TRAB
B.D.	F	0,006	3,4	20	466	333
B.P.	F	0,002	3	42	95	47
C.M.T.	F	0,001	2,7	20	24	27
C.M.T.	F	0,01	2	10	10	12
C.R.	M	0,002	6,1	586	68	54
I.S.	M	0,002	3,1	20	141	15
L.A.M.	F	0,003	9,3	633	11	20
M.R.	F	0,002	8	10	10	12
M.A.	F	0,002	6	20	39	20
M.S.	F	0,002	3,3	29	229	23
M.V.	F	0,01	3	20	10	15
O.E.	F	0,001	6	145	72	12
R.C.	M	0,01	4,7	554	186	23
R.E.	F	0,05	3	20	20	12
R.N.	F	0,002	3	20	52	15
S.G.	F	0,002	4,1	1321	26	15
S.M.	M	0,002	3,5	53	250	25
V.P.	F	0,003	5	20	106	30
V.R.	M	0,002	4,7	131	95	16
Media		0,006	4,416	193,37	100,526	38,211
D.S.		0,01	1,93	344,21	115,46	72,31

Inoltre, nei due gruppi selezionati non esiste una differenza significativa circa la gravità della tireotossicosi.

Infatti i valori medi di TSH (primo gruppo $0,006 \pm 0,001$ uIU/ml, secondo gruppo $0,006 \pm 0,06$ uIU/ml) e di ft4 (primo gruppo $4,41 \pm 1,9$ ng/dl,

secondo gruppo $4,12 \pm 2$ ng/dl) sono sovrapponibili ($p = 0,92$ e $p = 0,50$).

Per quanto riguarda la valutazione degli autoanticorpi prima della terapia si osserva come risultino sempre più elevati nel gruppo dei *non responders-relapsers*.

DISCUSSIONE

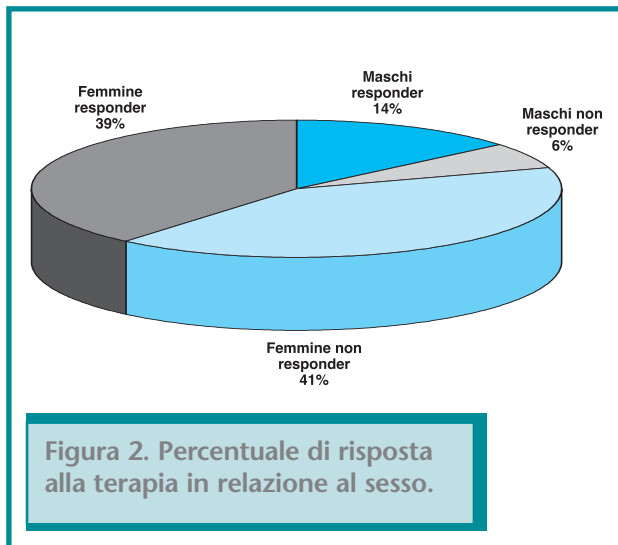


Figura 2. Percentuale di risposta alla terapia in relazione al sesso.

Tuttavia, viene raggiunta una differenza statisticamente significativa per i soli TPO (media secondo gruppo $650,23 \pm 826,5$ UI/ml, media primo gruppo $100,5 \pm 115$ UI/ml con $p = 0,01$) e non per i TGA (media TGA secondo gruppo $271,6 \pm 383$ UI/ml, media primo gruppo $193,4 \pm 344$ UI/ml, $p = 0,45$) né per i TRAB (media secondo gruppo $44,7 \pm 32,8$ U/l, media primo gruppo $38,2 \pm 72$ U/l, $p = 0,65$) (Fig. 3).

Numerosi studi hanno cercato di evidenziare dei fattori che potessero prevedere la risposta del M. di Basedow alla terapia medica.

Inizialmente le ricerche si sono focalizzate sulla valutazione del test al TRH e sulla misurazione dei TRAB a fine terapia.

Successivamente è stata presa in considerazione la dimensione del gozzo^{3 4 8} e la severità biochimica dell'ipertiroidismo^{9 10} con risultati contrastanti.

Nella nostra casistica i livelli di FT4 e TSH alla diagnosi sono praticamente sovrapponibili nei due gruppi.

È noto che il M. di Basedow si riscontra più frequentemente nel sesso femminile per una probabile influenza degli estrogeni sul sistema immune¹¹; non esistono evidenze che suggeriscano differenze di comportamento nei due sessi riguardo alla terapia medica, anche se uno studio italiano riporta una più favorevole risposta del sesso maschile³.

I nostri dati a questo proposito sono in linea con la precedente valutazione, infatti nel gruppo di sesso maschile la risposta è stata del 70% mentre nel gruppo di sesso femminile è stata del 47%.

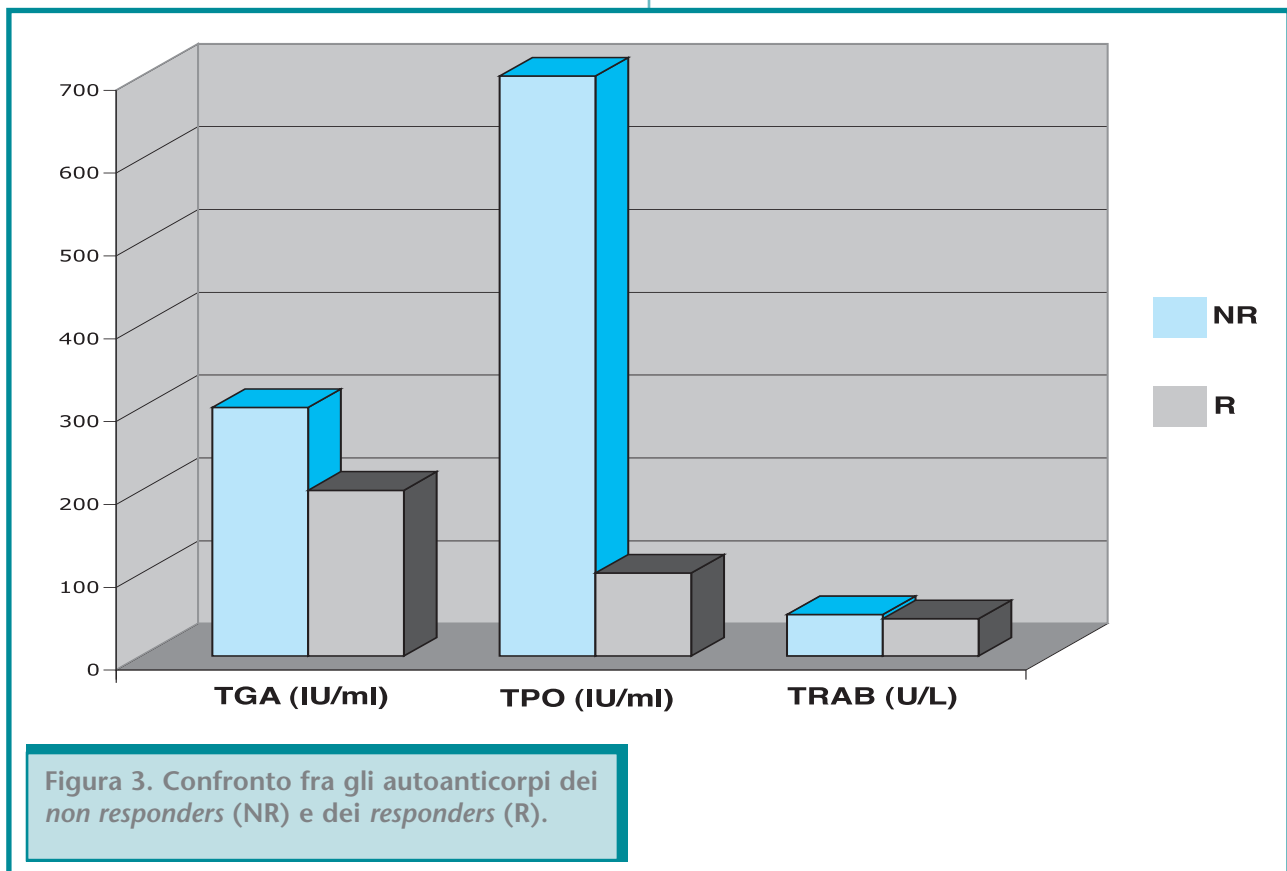


Figura 3. Confronto fra gli autoanticorpi dei non responders (NR) e dei responders (R).

Numerosi lavori hanno riportato una migliore risposta alla terapia medica nei pazienti più giovani^{3 12}; anche nel nostro studio i pazienti che rispondono hanno un'età media più bassa dei *non responders*, senza peraltro raggiungere una differenza statistica significativa.

Per quanto riguarda l'attività autoanticorpale si può osservare come, prima della terapia, i valori medi di TGA, TPO e TRAB siano più elevati nel gruppo dei *non responders-relapsers*.

Tuttavia, mentre per i TGA e i TRAB la differenza tra i due gruppi non raggiunge una significatività statistica, questa viene raggiunta quando si confrontano i valori dei TPO (media del secondo gruppo 650,23 UI/ml verso primo gruppo media 100,5 UI/ml con $p = 0,01$).

Questo dato parrebbe indicare i TPO come gli autoanticorpi più sensibili nella valutazione della risposta alla terapia medica.

In altri studi sono stati valutati altri tipi di parametri come gli anticorpi anticitoplasma dei neutrofili (ANCA), la cui positività alla diagnosi può far ipotizzare la mancanza di risposta alla terapia medica e quindi indirizzare subito verso la terapia radio-metabolica¹³.

Anche la concentrazione della immunoglobulina E sembra essere correlata alla risposta alla terapia medica¹⁴.

In conclusione, con il presente lavoro si vuole sottolineare:

- le probabilità di guarigione con la terapia medica, di poco superiori al 50%;
- la miglior risposta alla terapia medica nel sesso maschile;
- la mancanza di una maggiore severità biochimica dell'ipertiroidismo nei *non responders-relapser* rispetto ai *responders*;
- l'età dei *responders* più bassa rispetto ai *non responders-relapser*;
- la maggiore importanza dei TPO rispetto agli altri autoanticorpi nella valutazione della futura risposta alla terapia medica.

BIBLIOGRAFIA

¹ Tunbridge WM, Evered DC, Hall R, Appleton D, Brewis M, Clark F, et al. *The spectrum of thyroid disease in a community: the Wickham survey*. Clin Endocrinol (Oxf) 1977;7:481-93.

² Franklyn JA. *The management of hyperthyroidism*. N Engl J Med 1994;330:1731-8.

³ Vitti P, Rago T, Chiovato L, Pallini S, Santini F, Fiore E, et al. *Clinical features of patients with Graves' disease undergoing remission after antithyroid drug treatment*. Thyroid 1997;7:369-75.

⁴ Schleusener H, Schwander J, Fischer C, Holle R, Holl G, Badenhoop K, et al. *Prospective multicentre study on the prediction of relapse after antithyroid drug treatment in patients with Graves' disease*. Acta Endocrinol (Copenh) 1989;120:689-701.

⁵ Weetman AP, Ratanachaiyavong S, Middleton GW, Love W, John R, Owen GM, et al. *Prediction of outcome in Graves' disease after carbimazole treatment*. QJ Med 1986;228:409-19.

⁶ Winsa B, Dahlberg A, Jansson R, Agren H, Karlsson FA. *Factors influencing the outcome of thyrostatic drug therapy in Graves' disease*. Acta Endocrinol (Copenh) 1990;122:622-728.

⁷ McGregor AM, Smith BR, Hall R, Petersen MM, Miller M, Dewar PJ. *Prediction of relapse in hyperthyroid Graves' disease*. Lancet 1980;24:1101-3.

⁸ Laurberg P, Buchholtz Hansen PE, Iversen E, Eskjaer Jensen S, Weeke J. *Goitre size and outcome of medical treatment of Graves' disease*. Acta Endocrinol (Copenh) 1986;111:39-43.

⁹ Martino E, Pinchera A, Capiferri R, Macchia E, Sardano G, Bartalena L, et al. *Dissociation of responsiveness to thyrotropin-releasing hormone and thyroid suppressibility following antithyroid drug therapy of hyperthyroidism*. J Clin Endocrinol Metab 1976;3: 543-9.

¹⁰ Takamatsu J, Kuma K, Mozai T. *Serum triiodothyronine to thyroxine ratio: a newly recognized predictor of the outcome of hyperthyroidism due to Graves' disease*. J Clin Endocrinol Metab 1986;62:980-3.

¹¹ Da Silva JAP. *Sex hormones, glucocorticoids and autoimmunity: facts and hypotheses*. Ann Rheum Dis 1995;54:6-16.

¹² Yamada T, Aizawa T, Koizumi Y, Komiyama I, Ichikawa K, Hashizume K. *Age-related therapeutic response to antithyroid drug in patients with hyperthyroid Graves' disease*. J Am Geriatr Soc 1994;42:513-6.

¹³ Guma M, Salinas I, Reverter JL, Roca J, Valls-Roc M, Juan M, et al. *Frequency of antineutrophil cytoplasmic antibody in Graves' disease patients treated with methimazole*. J Clin Endocrinol Metab 2003;88: 2141-6.

¹⁴ Komiyama I, Yamada T, Sato A, Kouki T, Nishimori T, Takasu N. *Remission and recurrence of hyperthyroid Graves' disease during and after methimazole treatment when assessed by IgE and interleukin 13*. J Clin Endocrinol Metab 2001;86:3540-4.

SEZIONE DI AUTOVALUTAZIONE

1. Si definisce tireotossicosi:
 - a) eccesso di sintesi e secrezione di fT3 e fT4
 - b) esposizione dei tessuti a livelli eccessivi di ormone tiroideo
 - c) aumentata sintesi di T3
2. La patogenesi del M. di Basedow è legata a:
 - a) ingestione di sostanze iodate
 - b) produzione di autoanticorpi tireostimolanti
 - c) produzione di anti TGA
3. La tireotossicosi sub clinica è definita da:
 - a) TSH basso, fT4 normale
 - b) TSH basso, fT4 alto
 - c) TSH normale, fT4 alto
4. Il M. di Basedow è più frequente:
 - a) nelle donne
 - b) negli uomini
 - c) non esiste differenza
5. L'età di insorgenza del M. di Basedow più frequente è:
 - a) tra i 20 e 30 anni
 - b) tra i 30 e 60 anni
 - c) sopra i 60 anni
6. La più frequente manifestazione extratiroidea del M. di Basedow:
 - a) acropachia
 - b) mixedema pre tibiale
 - c) oftalmopatia infiltrativa
7. Le probabilità di remissione del M. di Basedow dopo terapia medica variano da:
 - a) 30-60%
 - b) 10-15%
 - c) > 80%
8. Le probabilità di remissione del M. di Basedow sono in relazione all'apporto iodico:
 - a) Sì
 - b) No
9. La terapia medica nel M. di Basedow deve essere protratta almeno per:
 - a) 6 mesi
 - b) 18 mesi
 - c) 36 mesi
10. La probabilità di remissione del M. di Basedow è più frequente per età:
 - a) < 40 anni
 - b) tra i 40 e i 60 anni
 - c) > di 40 anni

Articolo di aggiornamento

Complicanze del diabete e stress ossidativo

Parole chiave: Complicanze diabetiche • Disfunzione endoteliale • Superossido • Ossido nitrico • Perossinitrito • Poli(ADP-ribosio)polimerasi • Retinopatia diabetica

Key words: Diabetic complications • Endothelial dysfunction • Superoxide • Nitric oxide • Peroxynitrite • Poly(ADP-ribose)polymerase • Diabetic retinopathy

Riassunto: Molte evidenze scientifiche individuano i radicali liberi dell'ossigeno, derivati dall'iperglicemia, come responsabili delle complicanze diabetiche. Studi recenti dimostrano che un singolo processo di overproduzione di superossido, indotto dall'iperglicemia attraverso la catena mitocondriale di trasporto degli elettroni, sembra essere l'evento chiave ed iniziale nell'attivazione di tutte le altre vie (aumento del flusso dei polioli, aumento della formazione degli AGE, attivazione della proteina kinasi C e aumento del flusso dell'esosamina) coinvolte nella patogenesi delle complicanze del diabete. La sovrapproduzione di superossido è associata all'aumento di produzione dell'ossido nitrico, un fenomeno che favorisce la formazione di un forte ossidante: il perossinitrito, che a sua volta danneggia il DNA. Il danno al DNA è uno stimolo obbligatorio per l'attivazione degli enzimi nucleari poli(ADP-ribosio)polimerasi. L'attivazione della poli(ADP-ribosio)polimerasi depleta le concentrazioni intracellulari del suo substrato, l'NAD⁺, rallenta il flusso della glicolisi, il trasporto di elettroni, la formazione di ATP, e produce un'ADP-ribosilazione del GADPH. L'ADP-ribosilazione del GADPH a sua volta attiva le tre maggiori vie del danno mediato dall'iperglicemia. Questo processo risulta in un'acuta disfunzione endoteliale nei vasi sanguigni diabetici che contribuisce allo sviluppo delle complicanze diabetiche. Lo stress ossidativo è aumentato e le difese antiossidanti sono ridotte nella retina nella malattia diabetica. Studi sperimentali hanno dimostrato che la somministrazione di antiossidanti a lungo termine riduce le alterazioni metaboliche e le anomalie istopatologiche retiniche, suggerendo una stretta associazione tra stress ossidativo e retinopatia diabetica.

Summary: Evidence implicates hyperglycemia-derived oxygen free radicals as mediators of diabetic complications. Recent studies demonstrate that a single hyperglycemia-induced process of overproduction of superoxide by the mitochondrial electron-transport chain seems to be the first and key event in the activation of all other pathways (increased polyol pathway flux, increased AGE formation, activation of protein kinase C and increased hexosamine pathway flux) involved in the pathogenesis of diabetic complications. Superoxide overproduction is accompanied by increased nitric oxide generation, a phenomenon favouring the formation of the strong oxi-

**Roberto Da Ros,
Roberta Assaloni,
Antonio Ceriello**

Cattedra di Medicina
Interna, Università
di Udine

Corrispondenza

antonio.ceriello@dpmsc.uniud.it

dant peroxynitrite, which in turn damage DNA. DNA damage is an obligatory stimulus for the activation of the nuclear enzyme poly(ADP-ribose) polymerase. Poly(ADP-ribose) polymerase activation depletes the intracellular concentration of its substrate NAD⁺, slowing the rate of glycolysis, electron transport, ATP formation, and produces an ADP-ribosylation of the GADPH. ADP-ribosylation of the GADPH, in turn, activates the three major pathways of hyperglycemic damage. This process results in acute endothelial dysfunction in diabetic blood vessels, that, convincingly, also contributes to the development of diabetic complications. Oxidative stress is increased and antioxidant defenses are impaired in retina in diabetes. Experimental studies have shown that long term therapy with antioxidants reduce metabolic alteration and retinal histopathologic alterations, suggesting a strong link between oxidative stress and diabetic retinopathy.

La stretta relazione tra diabete e malattia vascolare è ben conosciuta ¹. Recenti studi prospettici hanno dimostrato che lo stretto controllo glicemico è un importante predittore di complicanze microvascolari ^{2,3} e macrovascolari ⁴. Le cellule endoteliali risultano il principale bersaglio del danno iperglicemico anche se il meccanismo di danno non è stato ancora completamente chiarito ⁵. Lo stress ossidativo, nel diabete, viene individuato come elemento chiave nella patogenesi delle complicanze micro- e macrovascolari ⁶ e lo sviluppo di disfunzione endoteliale viene considerato il *marker* precoce di tale danno ^{6,7}. Recenti studi sperimentali e clinici hanno individuato nuove implicazioni nel ruolo dello stress ossidativo nelle complicanze diabetiche, suggerendo un approccio diverso e innovativo a una possibile terapia antiossidante “causale”.

IPERGLICEMIA, STRESS OSSIDATIVO E DISFUNZIONE ENDOTELIALE

La funzione vascolare nel diabete è stata ampiamente studiata sia in modelli animali che umani. L'alterazione della vasodilatazione endotelio-dipendente è un reperto costante nei modelli animali di diabete indotto da alloxano o streptozotocina ^{9,10}. Similmente, studi su pazienti diabetici di tipo 1 e 2, hanno rilevato la presenza di disfunzione endoteliale rispetto ai soggetti non diabetici ^{11,12}. *In vitro*, la riduzione della vasodilatazione endotelio-dipendente in arterie isolate di animali non diabetici esposte ad iperglicemia esogena, ha suggerito un ruolo diretto dell'iperglicemia ¹³. In accordo con tali reper-

ti, studi *in vivo* hanno dimostrato che l'iperglicemia induce direttamente la disfunzione endoteliale sia nei soggetti diabetici, sia nei sani ^{14,15}. Il ruolo dei radicali liberi nella genesi della disfunzione endoteliale iperglicemia-dipendente viene suggerito da studi sperimentali *in vitro* ^{16,17} e *in vivo* ¹⁸⁻²¹, nei quali l'effetto acuto dell'iperglicemia è controbilanciato dagli antiossidanti.

AUMENTATA PRODUZIONE DI SUPEROSSIDO NELLE CELLULE ENDOTELIALI DURANTE L'IPERGLICEMIA: L'IPOTESI UNIFICANTE PER LO SVILUPPO DELLE COMPLICANZE DIABETICHE

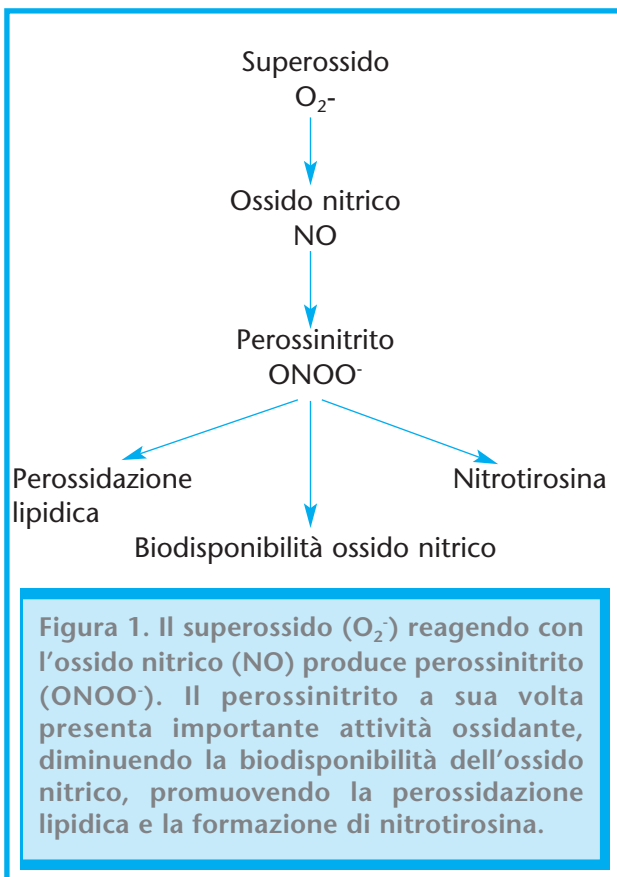
Brownlee ²² ha recentemente puntualizzato il ruolo chiave della produzione di superossido nelle cellule endoteliali a livello mitocondriale, durante l'iperglicemia, nello sviluppo delle complicanze del diabete. Questi nuovi riscontri sono in accordo con le quattro vie coinvolte nello sviluppo delle complicanze diabetiche [aumento del flusso dei polioli, aumentata formazione dei prodotti avanzati della glicosilazione (AGE), attivazione della proteina chinasi C e aumento del flusso della via dell'esosamina] e con l'ipotesi unificante degli effetti dell'iperglicemia nella disfunzione endoteliale ^{23,24}. Gli autori hanno utilizzato come modello cellule endoteliali, sottoposte ad alte concentrazioni di glucosio, per analizzare la risposta vascolare all'iperglicemia, visto che il trasportatore del glucosio insulino-indipendente (GLUT-1) facilita la diffusione di alti livelli di glucosio nell'endotelio. In presenza di aumentati livelli di glucosio è stato rilevato un aumento della generazione di specie reattive dell'ossigeno, in particolare di anione superossido ²³. Brownlee et al. ²³ hanno determinato che la fonte di radicali liberi nelle cellule endoteliali incubate con alto glucosio risiede nel trasporto del piruvato, derivato dalla glicolisi, nei mitocondri, a livello del complesso II (succinato ubiquinone ossidoreduttasi), uno dei quattro complessi interni associati alla membrana con ruolo centrale nella fosforilazione ossidativa. I dati dello studio ²³ indicano che, almeno nelle cellule in coltura, l'endotelio in un ambiente simile all'iperglicemia non è in grado di controllare il suo appetito per il glucosio. Il flusso accelerato di glucosio attraverso la glicolisi e la produzione di piruvato dal ciclo degli acidi tricarbossilici sovraccarica il mitocondrio causando un'eccessiva generazione di radicali liberi. Sebbene i radicali liberi dell'ossigeno abbiano un

ruolo fisiologico nella trasduzione del segnale, ci si può aspettare che la loro prolungata e sostenuta generazione nelle cellule endoteliali esposte ad alto glucosio possa avere effetti considerevoli sulle proprietà della cellula. La rilevanza dell'osservazione consiste nel fatto che questo primo meccanismo è in grado di attivare tutti gli altri coinvolti nella patogenesi delle complicanze diabetiche²². Un contributo importante dello studio di Brownlee et al.²³ è la dimostrazione che la soppressione dei radicali liberi intracellulari, ottenuta con inibitori a basso peso molecolare o attraverso l'espressione di enzimi antiossidanti manganese-superossido dismutasi, previene tutti questi eventi (p.e., la formazione di ossidanti glucosio-indotta è uno *step* iniziale nell'alterazione cellulare). Molte altre vie, comunque, possono essere considerate candidate per la formazione di radicali liberi dell'ossigeno nelle cellule durante iperglicemia. Queste vie includono la NAD(P)H oxidasi, la catena respiratoria mitocondriale, la xantina oxidasi, la cascata dell'acido arachidonico (lipoossigenasi e cicloossigenasi), e gli enzimi microsomiali²⁵. Inoltre l'attivazione del fattore nucleare NF-κB attraverso questo meccanismo lega l'iperglicemia all'espressione di geni multipli correlati alla risposta allo stress vascolare²⁶.

SUPEROSSIDO, OSSIDO NITRICO, PEROSSINITRITO E FORMAZIONE DI NITROTIROSINA

L'aumentata produzione di superossido durante l'iperglicemia è un evento chiave nell'attivazione di altre vie coinvolte nella patogenesi delle complicanze del diabete; essa rappresenta solo il primo *step* nella produzione di disfunzione endoteliale nel diabete. La produzione di ossido nitrico (NO) gioca un ruolo centrale nella modulazione delle funzioni endoteliali²⁷. L'NO è generato dal metabolismo della L-arginina mediato dall'enzima ossido nitrico sintasi (NOS), del quale esistono 3 isoforme: due forme costitutive, cerebrale (bNOS) ed endoteliale (eNOS) e una forma inducibile (iNOS)²⁸. iNOS viene indotta da vari stimoli, compresa l'iperglicemia²⁹, mentre il superossido generato dal mitocondrio può inibire l'enzima costitutivo eNOS, sebbene sufficiente NO sia ancora prodotto³⁰. L'anione superossido può neutralizzare l'NO, riducendo così l'efficacia della vasodilatazione³¹ e le evidenze suggeriscono che durante l'iperglicemia esiste una ridotta disponibilità di NO³². L'iperglicemia inoltre favorisce, attraverso l'attivazione di NF-κB, un'aumentata

espressione sia di NA(P)H, sia di iNOS³³. L'aumento dell'espressione di iNOS è accompagnata dall'aumento di NO³³. L'aumento di superossido, se associato all'aumento di NO, favorisce la formazione di un forte ossidante: il perossinitrito³⁴, che a sua volta ossida la tetraidrobiopterina, un cofattore dell'iNOS, a diidrobiopterina³⁵. In condizioni di mancanza di tetraidrobiopterina, iNOS risulta disaccoppiata e questo comporta la deviazione del flusso di elettroni dalla L-arginina verso l'ossigeno molecolare, con conseguente maggiore produzione di superossido rispetto a NO^{36 37}. L'esposizione al perossinitrito durante l'iperglicemia produce anche un disaccoppiamento di eNOS, presumibilmente dovuto alla deplezione di zinco dell'enzima, favorendo così l'iperproduzione di superossido³⁸. In accordo con tale meccanismo, in condizioni di iperglicemia è stata rilevata un'aumentata produzione di superossido e NO, con aumento di tre volte dei livelli di superossido³⁷. Come precedentemente riportato, la simultanea iperproduzione di NO e superossido favorisce la produzione di un prodotto tossico di reazione, l'anione perossinitrito³⁴. L'anione perossinitrito risulta citotossico in quanto in grado di ossidare i gruppi sulfidrilici delle proteine, avviare la perossidazione lipidica e la nitratura degli aminoacidi, come nel caso della tirosina, che condizionano molte vie di trasduzione del segnale³⁴ (Fig. 1). La produzione di perossinitrito può essere indirettamente rilevata dalla presenza di nitrotirosina³⁹. La possibilità che il diabete sia associato ad aumentata formazione di nitrotirosina è supportata dai recenti riscontri di livelli aumentati di questa molecola nei pazienti diabetici⁴⁰. Varie evidenze supportano un ruolo diretto dell'iperglicemia nel favorire questo fenomeno. La formazione di nitrotirosina è riscontrata nelle arterie delle scimmie durante iperglicemia⁴¹, nel plasma di soggetti sani sottoposti a clamp iperglicemico⁴² e in pazienti diabetici durante un aumento dell'iperglicemia post-prandiale⁴³. L'iperglicemia è anche accompagnata dalla deposizione di nitrotirosina in cuori di ratto perfusi⁴⁴. Questo reperto è ragionevolmente correlato allo sbilanciamento tra la produzione di NO e superossido attraverso l'aumento dell'espressione di iNOS⁴⁴. La formazione di nitrotirosina è seguita dallo sviluppo di disfunzione endoteliale sia in soggetti sani⁴¹, sia nelle coronarie di cuori perfusi⁴⁴. Questo effetto non è sorprendente in quanto è stato dimostrato che la nitrotirosina può essere direttamente dannosa per le cellule endoteliali⁴⁵. L'azione tossica della nitrotirosina, e pertanto probabilmente del perossinitrito, è supportata dall'eviden-



za di un'aumentata apoptosi dei miociti, delle cellule endoteliali e dei fibroblasti nelle biopsie cardiache di pazienti diabetici ⁴⁶, nei cuori di ratti diabetici streptozotocina indotti ⁴⁷, e nei cuori di ratti durante l'iperglicemia ⁴⁴, fenomeno che risulta selettivamente associato ai livelli di nitrotirosina trovati in queste cellule.

PEROSSINITRITO, DANNO AL DNA E DISFUNZIONE ENDOTELIALE: IL RUOLO DELL'ATTIVAZIONE DELLA POLI(ADP-RIBOSO)POLIMERASI E DELL'ADP RIBOSILAZIONE DI GADPH

Il perossinitrito è un potente iniziatore del danno al DNA a singola elica. Questa alterazione del DNA è lo stimolo necessario per l'attivazione della poli(ADP-riboso)polimerasi (PARP), un enzima nucleare che ripara il danno al DNA ⁴⁸. Come descritto sopra, quando le cellule endoteliali sono esposte ad alte dosi di glucosio si producono nitrogeni reattivi e specie reattive dell'ossigeno ⁴⁹. Queste specie reattive danneggiano il DNA a singola elica attivando così l'enzima PARP ⁴⁹. Il ruolo dell'iperglicemia e del relativo stress ossidativo nel

produrre il danno al DNA è supportato dal riscontro di aumentati livelli di 8-idrossiguanina e 8-idrossidesossiguanosina (*marker* di danno ossidativo al DNA) nel plasma e nei tessuti di ratti diabetici streptozotocina-indotti ⁵⁰. Queste concentrazioni erano correlate al livello dell'iperglicemia ed erano ridotte attraverso il controllo dell'iperglicemia stessa o attraverso l'uso di antiossidanti come il probucolo e la vitamina E ⁵⁰. L'enzima PARP, quando attivato, catalizza l'attacco dell'unità di ADP-ribosio dal NAD^+ alle proteine nucleari, scindendo così l' NAD^+ nelle sue due componenti: ADP-ribosio e il mononucleotide di nicotinamide. Per rimpiazzare il consumo di NAD^+ , dovuto all'attivazione di PARP, viene consumato ATP. Se il consumo è elevato la cellula può andare incontro a morte per deplezione del substrato energetico ⁵¹. L'attivazione dell'enzima PARP, inoltre, rallenta il ciclo della glicolisi, il trasporto di elettroni e la formazione di ATP, e produce l'ADP ribosilazione del GADPH, un enzima multifunzionale ⁵². Uno studio recente ha dimostrato il ruolo chiave dell'ADP-ribosilazione del GADPH come responsabile dell'attivazione delle tre maggiori vie del danno iperglicemico: l'attivazione di PKC, l'aumento del flusso dell'esosamina e la formazione degli AGE ⁵³. L'inibizione di GADPH inoltre è in grado di attivare la trascrizione del fattore pro-infiammatorio NF- κ B ^{54 55}. L'aggiunta di un inibitore di PARP si è dimostrata in grado di bloccare completamente l'attivazione di queste vie da parte dell'iperglicemia ⁵³. PARP, oltre all'attività catalitica può agire sia come co-attivatore, sia come repressore di altri fattori di trascrizione, indipendentemente dall'attività catalitica ⁵⁶. Per esempio, l'attivazione di NF- κ B non richiede né l'attività enzimatica di PARP, né il legame al DNA ^{56 57}. L'inibizione di questo enzima, in modelli animali di diabete, ha dimostrato efficacia nel miglioramento della disfunzione cardiaca e nella prevenzione della perdita di vasodilatazione endotelio-dipendente indotta dall'iperglicemia ⁵⁸ (Fig. 2).

STRESS OSSIDATIVO E RETINOPATIA

La retinopatia diabetica rappresenta una complicanza altamente disabilitante del diabete e risulta la maggior causa di cecità acquisita tra i giovani adulti nei paesi sviluppati. L'iperglicemia gioca un ruolo chiave nello sviluppo e progressione della retinopatia, ma non è stato ancora completamente chiarito il meccanismo attraverso il quale l'iperglicemia cau-

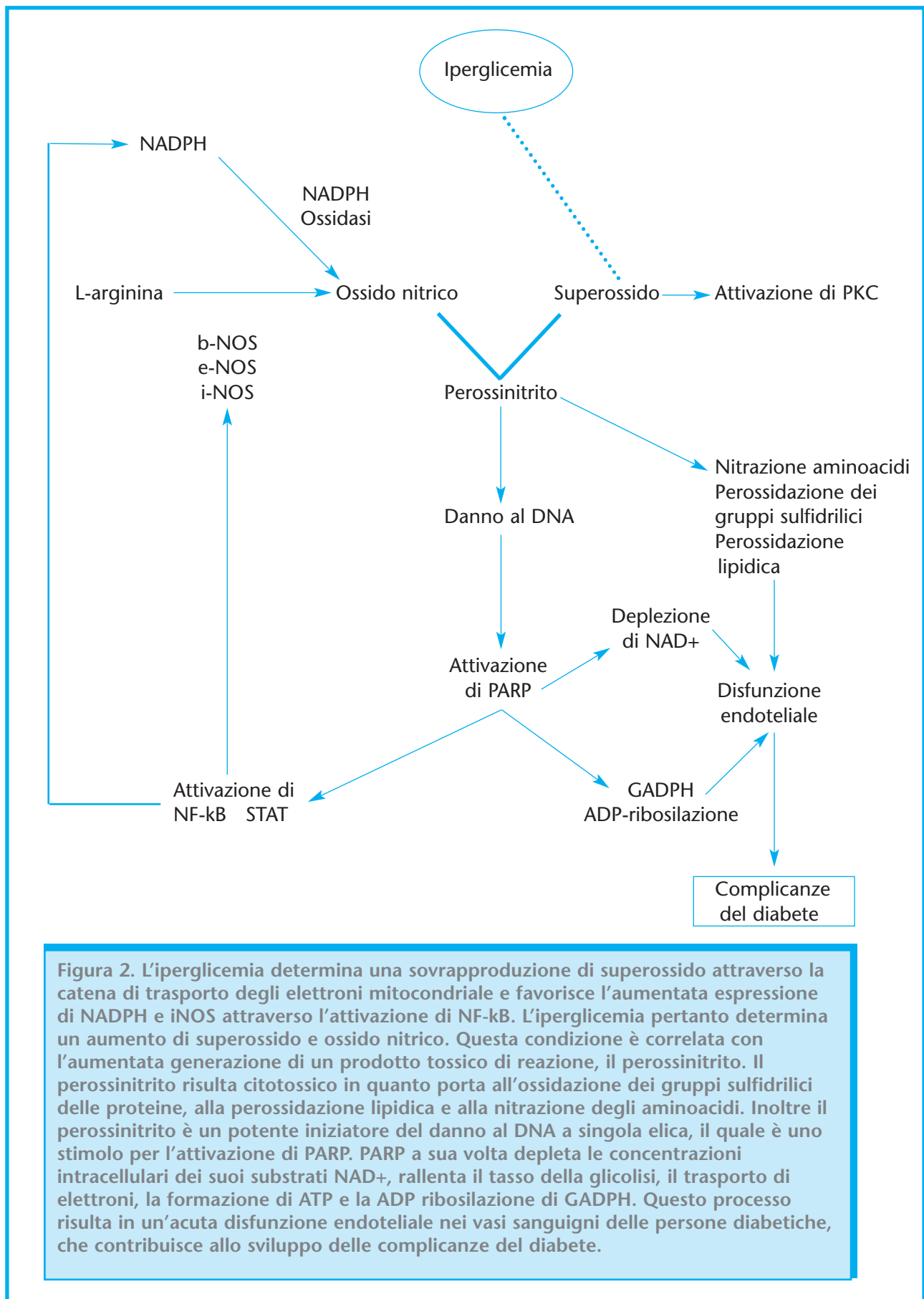


Figura 2. L'iperglicemia determina una sovrapproduzione di superossido attraverso la catena di trasporto degli elettroni mitocondriale e favorisce l'aumentata espressione di NADPH e iNOS attraverso l'attivazione di NF-kB. L'iperglicemia pertanto determina un aumento di superossido e ossido nitrico. Questa condizione è correlata con l'aumentata generazione di un prodotto tossico di reazione, il perossinitrito. Il perossinitrito risulta citotossico in quanto porta all'ossidazione dei gruppi sulfidrilici delle proteine, alla perossidazione lipidica e alla nitrazione degli aminoacidi. Inoltre il perossinitrito è un potente iniziatore del danno al DNA a singola elica, il quale è uno stimolo per l'attivazione di PARP. PARP a sua volta depleta le concentrazioni intracellulari dei suoi substrati NAD⁺, rallenta il tasso della glicolisi, il trasporto di elettroni, la formazione di ATP e la ADP ribosilazione di GADPH. Questo processo risulta in un'acuta disfunzione endoteliale nei vasi sanguigni delle persone diabetiche, che contribuisce allo sviluppo delle complicanze del diabete.

si il danno. Studi sperimentali hanno dimostrato un aumento dello stress ossidativo nella retina di animali diabetici e in cellule isolate di capillari retinici, sia endoteliali che periciti, incubate con alte concentrazioni di glucosio⁵⁹. Il sistema di difese antiossidanti risulta alterato nella retina in presenza di diabete: i livelli di GSH sono ridotti, è aumentata la produzione di superossido e i livelli di mRNA di superossido dismutasi (SOD) risultano diminuiti⁵⁹⁻⁶². In modelli animali di diabete con retinopatia, la supplementazione a lungo termine con antiossidanti riduce le alterazioni metaboliche e le anomalie istopatologiche retiniche, suggerendo una stretta associazione tra stress ossidativo e retinopatia diabetica⁶³.

Lo stress ossidativo è risultato avere un ruolo chiave già nello sviluppo delle fasi iniziali della retinopatia diabetica. Infatti nelle fasi iniziali della malattia diabetica è stata riscontrata la presenza di livelli aumentati dei fattori di crescita vascolari-endoteliali (VEGF)⁶⁴, espressione dell'alterata permeabilità della barriera emato-retinica, il primo step della retinopatia diabetica. La somministrazione nelle cavie di un recettore bloccante il VEGF ha permesso la prevenzione della rottura della barriera emato-retinica e dell'aumento di VEGF⁶⁵⁻⁶⁸. Il meccanismo attraverso il quale l'aumento di espressione del VEGF danneggia la barriera emato-retinica risulta complesso: il VEGF sembra attivare la proteina uPA (urochinas dell'attivatore del plasminogeno) e indurre uPAR (recettore dell'urochinas dell'attivatore del plasminogeno)⁶⁹. L'attivazione di uPA permette la trasformazione del plasminogeno nell'enzima attivo plasmina, che a sua volta attiva le metalloproteinasi della matrice⁷⁰ con conseguente danno della barriera emato-retinica. L'aumento di tali proteine, come anche la rottura della barriera emato-retinica, vengono bloccate dal trattamento con inibitori dell'ossido nitrico sintasi o dall'utilizzo di *scavenger* del perossinitrito⁷¹; questo risulta un'ulteriore conferma della stretta correlazione tra stress ossidativo ed avvio del danno retinico. Lo stress ossidativo, inoltre, favorisce i fenomeni apoptotici di numerose specie cellulari⁷²⁻⁷³; tali fenomeni sono presenti anche nella retina e la presenza di attivazione degli enzimi apoptotici, caspasi-3 e fattore nucleare NF-kB nella retina di ratti diabetici lo conferma⁵⁹⁻⁷⁴⁻⁷⁶. Anche in questo caso l'utilizzo di antiossidanti con conseguente abbassamento dei livelli di superossido blocca la produzione e l'attivazione di questi fattori⁷⁶. Recentemente si è visto che il mitocondrio perde consistenza e permeabilità quando la dura-

ta del diabete è tale da causare l'apoptosi cellulare nei capillari e comincia a secernere il citocromo c, un attivatore della caspasi-3, favorendo così l'apoptosi della cellula⁷⁷. La somministrazione di superossido-dismutasi o dei suoi mimetici è in grado di ridurre i livelli di superossido e di bloccare la secrezione del citocromo c, e quindi l'attivazione delle caspasi-3, suggerendo che nella retina agisce una via mitocondrio-dipendente⁷⁷.

CONCLUSIONI

Anche se i *trial* clinici hanno dimostrato che il controllo della glicemia è fondamentale per la prevenzione della retinopatia diabetica è purtroppo anche vero che un controllo ottimale della glicemia è difficile da raggiungere e da mantenere. La scoperta dei fini meccanismi intracellulari che vengono attivati durante l'iperglicemia e che conducono allo sviluppo della retinopatia diabetica sicuramente apre nuove prospettive terapeutiche. La dimostrazione sempre più convincente che lo stress ossidativo rappresenta uno dei più rilevanti, se non il più importante, di tali meccanismi, suggerisce che l'uso di sostanze antiossidanti probabilmente deve entrare a pieno titolo nel bagaglio terapeutico per la prevenzione delle complicanze diabetiche, inclusa la retinopatia.

BIBLIOGRAFIA

- 1 Kannel WB, McGee DL. *Diabetes and cardiovascular diseases. The Framingham Study*. JAMA 1979;241:2035-8.
- 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 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.
- 4 Laakso M. *Hyperglycemia and cardiovascular disease in type 2 diabetes*. Diabetes 1999;48:937-42.
- 5 De Vriese AS, Verbeuren TJ, Van de Voorde J, Lameire NH, Vanhoutte PM. *Endothelial dysfunction in diabetes*. Br J Pharmacol 2000;130:963-74.
- 6 Giugliano D, Ceriello A, Paolisso G. *Oxidative stress and diabetic vascular complications*. Diabetes Care 1996;19:257-67.
- 7 Cai H, Harrison DG. *Endothelial dysfunction in cardiovascular disease: the role of oxidant stress*. Circ Res 2000;87: 840-4.
- 8 Marchioli R, Schweiger C, Levantesi G, Gavazzi L, Valagussa F. *Antioxidant vitamins and prevention of cardiovascular disease: epidemiological and clinical trial data*. Lipids 2001;36:553-63.

- 9 Meraji S, Jayakody L, Senaratne PJ, Thomson ABR, Kappagoda T. *Endothelium-dependent relaxation in aorta of BB rat*. Diabetes 1987;36:978-81.
- 10 Mayhan WG. *Impairment of endothelium-dependent dilatation of cerebral arterioles during diabetes mellitus*. Am J Physiol 1989;256:H621-5.
- 11 Johnstone MT, Creager SJ, Scales KM, Cusco JA, Lee BK, Creager MA. *Impaired endothelium-dependent vasodilation in patients with insulin-dependent diabetes mellitus*. Circulation 1993;88:2510-6.
- 12 McVeigh GE, Brennan GM, Johnston GD, McDermott BJ, McGrath LT, Henry WR, et al. *Impaired endothelium-dependent and independent vasodilation in patients with type 2 (non-insulin dependent) diabetes mellitus*. Diabetologia 1992;35:771-6.
- 13 Bohlen HG, Lash JM. *Topical Hyperglycemia rapidly suppresses EDRF-mediated vasodilatation of normal rat arterioles*. Am J Physiol 1993;265:H219-25.
- 14 Giugliano D, Marfella R, Coppola L, Verrazzo G, Acampora R, Giunta R, et al. *Vascular effects of acute hyperglycemia in humans are reversed by L-arginine. Evidence for reduced availability of nitric oxide during hyperglycemia*. Circulation 1997;95:1783-90.
- 15 Kawano H, Motoyama T, Hirashima O, Hirai N, Miyao Y, Sakamoto T, et al. *Hyperglycemia rapidly suppresses flow-mediated endothelium-dependent vasodilation of brachial artery*. J Am Coll Cardiol 1999;34:146-54.
- 16 Tesfamariam B, Cohen RA. *Free radicals mediate endothelial cell dysfunction caused by elevated glucose*. Am J Physiol 1992;263:H321-6.
- 17 Diederich D, Skopec J, Diederich A, Dai F. *Endothelial dysfunction in mesenteric resistance arteries of diabetic rats: role of free radicals*. Am J Physiol 1994;266:H1153-61.
- 18 Marfella R, Verrazzo G, Acampora R, La Marca C, Giunta R, Lucarelli C, et al. *Glutathione reverses systemic hemodynamic changes by acute hyperglycemia in healthy subjects*. Am J Physiol 1995;268:E1167-73.
- 19 Ting HH, Timimi FK, Boles KS, Creager SJ, Ganz P, Creager MA. *Vitamin C improves endothelium-dependent vasodilation in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus*. J Clin Invest 1996;97:22-8.
- 20 Ceriello A, Motz E, Giugliano D. *Vitamin C and hypertension*. Lancet 2000;355:1271-2.
- 21 Beckman JA, Goldfine AB, Gordon MB, Creager MA. *Ascorbate restores endothelium-dependent vasodilation impaired by acute hyperglycemia in humans*. Circulation 2001;103:1618-23.
- 22 Brownlee M. *Biochemistry and molecular cell biology of diabetic complications*. Nature 2001;414:813-20.
- 23 Nishikawa T, Edelstein D, Du X-L, Yamagishi S, Matsumura T, Kaneda Y, et al. *Normalizing mitochondrial superoxide production blocks three pathways of hyperglycemic damage*. Nature 2000;404:787-90.
- 24 Du XL, Edelstein D, Rossetti L, Fantus IG, Goldberg H, Ziyadeh F, et al. *Hyperglycemia-induced mitochondrial superoxide overproduction activates the exosome pathway and induces plasminogen activator inhibitor-1 expression by increasing Sp1 glycosylation*. Proc Natl Acad Sci USA 2002;97:12222-6.
- 25 Cross A, Jones O. *Enzymic mechanisms of superoxide production*. Biochim Biophys Acta 1991;1057:281-98.
- 26 Collins T. *Endothelial nuclear factor kB and the initiation of the atherosclerotic lesion*. Lab Invest 1993;68:499-508.
- 27 Moncada S, Palmer RMJ, Higgs EA. *Nitric oxide: physiology, pathophysiology and pharmacology*. Pharmacol Rev 1991;43:109-42.
- 28 Nathan C, Xie QW. *Nitric oxide synthases: roles, tolls, and controls*. Cell 1994;78:915-8.
- 29 Baox KJ, Thiel BA, Stuehr DJ. *Macrophage nitric oxide synthase subunits*. J Biol Chem 1993;268:21120-9.
- 30 Du XL, Edelstein D, Dimmeler S, Ju Q, Sui C, Brownlee M. *Hyperglycemia inhibits endothelial nitric oxide synthase activity by posttranslational modification at the Akt site*. J Clin invest 2001;108:1341-8.
- 31 Benz D, Cadet P, Mantione K, Zhu W, Stefano GB. *Tonal nitric oxide and health – a free radical and scavenger of free radicals*. Med Sci Monit 2002;8:RA1-4.
- 32 Hink U, Li H, Mollnau H, Oelze M, Matheis E, Hartmann M, et al. *Mechanism underlying endothelial dysfunction in diabetes mellitus*. Circ Res 2001;88:14-22.
- 33 Spitaler MM, Graier WF. *Vascular targets of redox signalling in diabetes mellitus*. Diabetologia 2002;45:476-94.
- 34 Beckman JS, Koppenol WH. *Nitric oxide, superoxide, and peroxynitrite: the good, the bad, and ugly*. Am J Physiol 1996;271:C1424-37.
- 35 Guzik TJ, Mussa S, Gastaldi D, Sadowski J, Ratnatuga C, Pillai R, Channon KM. *Mechanism of increased vascular superoxide production in human diabetes mellitus: role of NAD(P)H oxidase and endothelial nitric oxide synthase*. Circulation 2002;105:1656-62.
- 36 Brodsky SV, Gao S, Li H, Goligorsky MS. *Hyperglycemic switch from mitochondrial nitric oxide to superoxide production in endothelial cells*. Am J Physiol 2002;283:H2130-9.
- 37 Cosentino F, Hishikawa K, Katusic ZS, Lüscher TF. *High glucose increases nitric oxide synthase expression and superoxide anion generation in human aortic endothelial cells*. Circulation 1997;96:25-8.
- 38 Zou MH, Shi C, Cohen RA. *Oxidation of the zinc-thiolate complex and uncoupling of endothelial nitric oxide synthase by peroxynitrite*. J Clin Invest 2002;109:817-26.
- 39 Ischiropoulos H. *Biological tyrosine nitration: a pathophysiological function of nitric oxide and reactive oxygen species*. Arch Biochem Biophys 1998;356:1-11.
- 40 Ceriello A, Mercuri F, Quagliaro L, Assaloni R, Motz E, Tonutti L, Taboga C. *Detection of nitrotyrosine in the diabetic plasma: evidence of oxidative stress*. Diabetologia 2001;44:834-8.
- 41 Pennathur S, Wagner JD, Leeuwenburgh C, Litwak C, Heinecke JW. *A hydroxyl radical-like species oxidizes cynomolgus monkey artery wall proteins in early diabetic vascular disease*. J Clin Invest 2001;107:853-60.
- 42 Marfella R, Quagliaro L, Nappo F, Ceriello A, Giugliano D. *Acute hyperglycemia induces an oxidative stress in healthy subjects*. J Clin Invest 2001;108:635-6 (letter).
- 43 Ceriello A, Quagliaro L, D'Amico M, Di Filippo C, Martella R, Nappo F, et al. *Acute hyperglycemia induces nitrotyrosine formation and apoptosis in perfused heart from rat*. Diabetes 2002;51:1076-82.
- 44 Ceriello A, Quagliaro L, D'Amico M, Di Filippo C, Martella R, Nappo F, et al. *Acute hyperglycemia induces nitrotyrosine formation and apoptosis in perfused heart from rat*. Diabetes 2002;51:1076-82.

- 45 Mihm MJ, Jing L, Bauer JA. Nitrotyrosine causes selective vascular endothelial dysfunction and DNA damage. *J Cardiovasc Pharmacol* 2000;36:182-7.
- 46 Frustaci A, Kajstura J, Cimenti C, Jakoniuk I, Leri A, Maseri A, et al. Myocardial cell death in human diabetes. *Circ Res* 2000;87:1123-32.
- 47 Kajstura J, Fiordaliso F, Andreoli AM, Li B, Cimenti S, Medow MS, et al. IGF-1 overexpression inhibits the development of diabetic cardiomyopathy and angiotensinII-mediated oxidative stress. *Diabetes* 2001;50:1414-24.
- 48 Garcia Soriano F, Virag L, Jagtap P, Szabo E, Mabley JG, Liaudet L, et al. Diabetic endothelial dysfunction: the role of poly(ADP-ribose) polymerase activation. *Nat Med* 2001;7:108-13.
- 49 Garcia Soriano F, Virag L, Szabo C. Diabetic endothelial dysfunction: role of reactive oxygen and nitrogen species production and poly(ADP-ribose) polymerase activation. *J Mol Med* 2001;79:437-48.
- 50 Park KS, Kim JH, Kim MS, Kim JM, Kim SK, Choi JY, et al. Effects of insulin and antioxidant on plasma 8-hydroxyguanine and tissue 8-hydroxydeoxyguanosine in streptozotocin-induced diabetic rats. *Diabetes* 2001;50:2837-41.
- 51 Eliasson MJ, Sampei K, Mandir AS, Hurn PD, Traystman RJ, Bao J, et al. Poly (ADP-ribose) polymerase gene disruption renders mice resistant to cerebral ischemia. *Nat Med* 1997;3:1089-95.
- 52 Kamoshima W, Kitamura Y, Nomura Y, Taniguchi T. Possible involvement of ADP-ribosylation of particular enzymes in cell death induced by nitric oxide-donors in human neuroblastoma cells. *Neurochem Int* 1997;30:305-11.
- 53 Du XL, Matsumura T, Edelstein D, Rossetti L, Zsengellér Z, Szabó C, et al. Inhibition of GADPH activity by poly(ADP-ribose) polymerase activates three major pathways of hyperglycemic damage in endothelial cells. *J Clin Invest* 2003;112:1049-57.
- 54 Brownlee M. Biochemistry and molecular cell biology of diabetic complications. *Nature* 2001;414:813-20.
- 55 Pieper GM, Riaz-ul-Haq. Activation of nuclear factor- κ B in cultured endothelial cells by increased glucose concentration: prevention by calphostin C. *J Cardiovasc Pharmacol* 1997;30:528-32.
- 56 Ha HC, Hester LD, Snyder SH. Poly (ADP-ribose) polymerase-1 dependence of stress-induced transcription factors and associated gene expression in glia. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002;99:3270-5.
- 57 Hassa PO, Covic M, Hasan S, Imhof R, Hottiger MO. The enzymatic and DNA binding activity of PARP-1 are not required for NF- κ B coactivator function. *J Biol Chem* 2001;276:45588-97.
- 58 Pacher P, Liaudet L, Soriano FG, Mabley JG, Szabo E, Szabo C. The role of poly (ADP-ribose) polymerase activation in the development of myocardial and endothelial dysfunction in diabetes. *Diabetes* 2002;51:514-21.
- 59 Kowluru RA, Koppulu P. Diabetes-induced activation of caspase-3 in retina: effect of antioxidant therapy. *Free Rad Res* 2002;36:993-9.
- 60 Kowluru RA, Kern TS, Engerman RL. Abnormalities of retinal metabolism in diabetes or experimental galactosemia. IV. Antioxidant defense system. *Free Radic Biol Med* 1996;22:587-92.
- 61 Szabo ME, Haines D, Garay E, Chiavaroli C, Farine JC, Hannaert P, et al. Antioxidant properties of calcium dobesilate in ischemic/reperfused diabetic rat retina. *Eur J Pharmacol* 2001;428:277-86.
- 62 Li W, Yanoff M, Jian B, He Z. Altered mRNA levels of antioxidant enzymes in pre-apoptotic pericytes from human diabetic retinas. *Cell Mol Biol* 1999;45:59-66.
- 63 Kowluru RA, Tang J, Kern TS. Abnormalities of retinal metabolism in diabetes and experimental galactosemia. VII. Effect of long term administration of antioxidants on the development of retinopathy. *Diabetes* 2001;50:1938-42.
- 64 Obrosova IG, Minchenko AG, Marinescu V, Fathallah L, Kennedy A, Stockert CM, et al. Antioxidants attenuate early up regulation of endothelial vascular growth factor in streptozotocin-diabetic rats. *Diabetologia* 2001;44:1102-10.
- 65 Quaum T, Xu Q, Houssen A, Clemens MW, Qin W, Miyamoto K, et al. VEGF-initiated blood-retinal barrier breakdown in early diabetes. *Invest ophthalmol Vis Sci* 2001;42:2408-13.
- 66 Aiello LP, Avery RL, Arrig PG, Keyt BA, Jampel HD, Shah ST, et al. Vascular endothelial growth factor in ocular fluid of patients with diabetic retinopathy and other retinal disorders. *N Engl J Med* 2001;331:1480-7.
- 67 Takeda M, Mori F, Yoshida A, Takamiya A, Nakagomi S, Sato E, et al. Constitutive nitric oxide synthase is associated with retinal vascular permeability in early diabetic rats. *Diabetologia* 2001;44:1043-50.
- 68 Jousen AM, Poulaki V, Tsujikawa A, Qin W, Quam T, Xu Q, et al. Suppression of diabetic retinopathy with angioprotein-1. *Am J Pathol* 2002;160:1683-93.
- 69 Behzadian MA, Windsor JL, Ghaly N, Liou GI, Tsai N, Caldwell RB. VEGF-induced paracellular permeability in cultured endothelial cells involves urokinase and its receptor. *FASEB J* 2003;17:752-4.
- 70 Mandriota SJ, Seghezzi G, Vassalli JD, Ferrara N, Wasi S, Mazzeri R, et al. Vascular endothelial growth factor increases urokinase receptor expression in vascular endothelial cells. *J Biol Chem* 1995;270:9709-16.
- 71 El-Remessy A, Behzadian MA, Abou-Mohamed G, Franklin T, Caldwell RW, Caldwell RB. Experimental diabetes causes breakdown of the blood-retina barrier by a mechanism involving tyrosine nitration and increases in expression of vascular endothelial growth factor and urokinase plasminogen activator receptor. *Am J Pathol* 2003;162:1995-2004.
- 72 Baumgartner-Parzer SM, Wagner L, Petterman M, et al. High glucose-triggered apoptosis in cultured endothelial cells. *Diabetes* 1995;44:1323-7.
- 73 Du X, Stocklauser-Faber K, Rosen P. Generation of reactive oxygen intermediates, activation of NF- κ B, and induction of apoptosis in human endothelial cells by glucose: role of nitric oxide synthase? *Free Radic Biol Med* 1999;27:752-63.
- 74 Mohr S, Xi X, Tang J, Kern TS. Caspase activation in retinas of diabetic and galactosemic mice and diabetic patients. *Diabetes* 2002;51:1172-9.
- 75 Romeo G, Liu WH, Asnaghi V, Kern TS, Lorenzi M. Activation of nuclear factor kappaB induced by diabetes and high glucose regulates a proapoptotic program in retinal pericytes. *Diabetes* 2002;51:2241-8.
- 76 Kowluru RA, Koppulu P, Chakrabarti S, Chen S. Diabetes-induced activation of nuclear transcriptional factor in the retina, and its inhibition by antioxidants. *Free Radical Research* (in press).
- 77 Kowluru RA, Abbas SN. Diabetes-induced mitochondrial dysfunction in the retina. *IOVS* 2003;44:5327-34.

Articolo di aggiornamento

Autocontrollo domiciliare della Glicemia: un uso corretto

Negli ultimi anni due importanti *trial* clinici, DCCT ¹ ed UKPDS ², hanno profondamente modificato le modalità secondo cui deve venire organizzata l'assistenza per il paziente diabetico.

Questi studi hanno infatti dimostrato come un trattamento intensivo della malattia diabetica è in grado di ridurre in modo significativo l'insorgenza o l'evoluzione delle complicanze microvascolari.

Ma cosa vuol dire trattamento intensivo?

Certamente non si tratta solo di incrementare il numero di somministrazioni di insulina o di aumentare il numero di farmaci da assumere.

La terapia intensiva del diabete deve avere lo scopo di raggiungere dei valori quasi normali di glicemia e di poterli mantenere nel tempo. Perché questo avvenga è necessario che il paziente possa svolgere un ruolo attivo nelle decisioni cliniche quotidiane. È pertanto indispensabile un programma continuo di valutazione, istruzione e motivazione del paziente, con il quale occorre definire e condividere gli obiettivi da raggiungere, sviluppando dei protocolli terapeutici individualizzati e concordati, facendo in modo che egli sia in grado di gestire la terapia in funzione dei valori glicemici, dell'attività fisica e dell'alimentazione.

La terapia intensiva diventa quella che, attraverso un'alleanza tra terapeuta e paziente, riesce a portare la persona con diabete all'autogestione della propria patologia.

Per raggiungere questo obiettivo è necessario che il paziente conosca i meccanismi di funzionamento dell'insulina o degli ipoglicemizzanti orali e sappia come adeguare la terapia ai valori glicemici, come gestire correttamente l'alimentazione e come comportarsi in situazioni particolari ³.

Occorre quindi fornire conoscenza ed addestramento, ma il punto centrale diventa stabilire un'alleanza terapeutica, che permetta di sviluppare una responsabilizzazione del paziente alla necessità di raggiungere un buon controllo quale momento di libertà d'azione e di benessere.

In questa ottica l'automonitoraggio domiciliare della glicemia può assumere un ruolo centrale ed andare oltre alla mera valutazione del valore glicemico.

Sicuramente rimangono gli obiettivi clinici. L'autocontrollo domiciliare della glicemia permetterà sia al medico che al paziente di poter valutare correttamente il grado di controllo metabolico, di imposta-

Antonino Cimino
Unità Operativa
Diabetologia Spedali
Civili Brescia

Corrispondenza

ancim@tin.it

re e personalizzare la terapia farmacologica, di migliorare l'esito clinico. Ma questo in un trattamento intensivo non è sufficiente.

Fondamentale diventerà l'uso dell'autocontrollo per raggiungere gli obiettivi educativi che permetteranno al paziente di assumere e condividere la responsabilità della terapia e della sua salute. Egli potrà infatti comprendere perché sta male, rendersi conto di come va il controllo e di come aggiustarlo, mantenendo la propria libertà. Questo gli consentirà di comprendere come il vero nemico sia la iperglicemia, di saper identificare le situazioni a rischio, di individuare e condividere obiettivi semplici ed accessibili, di utilizzare l'errore come fonte di miglioramento. Solo in questo modo potrà trovare soluzioni alternative, patteggiare tra i propri bisogni e quelli della malattia ed attraverso questa via integrarsi in un nuovo progetto di vita.

AUTOMONITORAGGIO NEL DIABETE TIPO 1

Sono numerose le evidenze che dimostrano come l'automonitoraggio della glicemia sia associato ad un miglioramento del controllo metabolico nei pazienti con diabete di tipo 1, permettendo un accurato aggiustamento delle dosi di insulina, da parte del medico, ma soprattutto dando la possibilità al paziente di autocorreggere le dosi di insulina in base al valore rilevato⁴. Per fare questo sarà necessario fornire al paziente delle semplici regole, come ad esempio quella del 1800-1500 derivante dalla terapia con microinfusore (Tab. I), per sapere come modificare la terapia insulinica in base al valore di glicemia rilevato prima del pasto. Infatti, dividendo tali fattori con la dose totale di insulina somministrata nelle 24 ore, si può avere una stima di quanti mg sia ridotta la glicemia da 1 U di insulina.

Tabella I

Regola da utilizzare per calcolare il fattore di sensibilità insulinica.

Fattore Sensibilità Insulina - Regola 1500/1800

Pazienti in terapia con Insulina rapida

1500: dose totale insulina = mg riduzione glicemia con 1 U insulina

Pazienti in terapia con Analogo Rapido Insulina

1800: dose totale insulina = mg riduzione glicemia con 1 U insulina

Questo passaggio è fondamentale perché, come recentemente dimostrato da uno studio italiano⁵, solo nei pazienti in grado di aggiustare le dosi di insulina in base al valore della glicemia, un'elevata frequenza dell'autocontrollo si associa ad un miglioramento del controllo metabolico.

AUTOMONITORAGGIO NEL DIABETE TIPO 2

Le considerazioni fatte per il diabete di tipo 1 possono essere estese anche ai pazienti con diabete di tipo 2 insulino trattati, che sono stati opportunamente formati a modificare la terapia insulinica in base ai valori glicemici rilevati.

Ma cosa succede nei pazienti non insulino trattati, che non sono in grado di adeguare la terapia dietetica e farmacologica in base al valore glicemico rilevato?

Anche in questi pazienti l'automonitoraggio della glicemia è in grado di migliorare il controllo metabolico?

Esistono numerosi studi che evidenziano come anche in questi pazienti l'introduzione dell'automonitoraggio della glicemia è in grado di migliorare in modo significativo l'HbA_{1c} rispetto a gruppi di controllo⁶. D'altra parte, recentemente uno studio ha evidenziato come in pazienti diabetici in solo trattamento dietetico un programma teso a ridurre il numero di autocontrolli della glicemia non porta ad alcuna modifica del controllo metabolico⁷.

Inoltre, nei pazienti non insulino trattati l'impossibilità di modificare la terapia in base al valore glicemico può essere causa di ansietà e scoraggiamento e portare ad un peggioramento della qualità di vita⁵.

Questi diversi e contrastanti risultati sono però spiegabili in base alle differenti modalità d'uso dell'autocontrollo. La determinazione della glicemia di per sé non può portare ad alcun miglioramento della glicemia. Se l'automonitoraggio viene invece inserito in un programma educativo, teso a portare il paziente diabetico all'autogestione della propria malattia, i risultati potranno essere positivi.

Come dimostrato da un recente studio randomizzato, l'introduzione dell'autocontrollo della glicemia in un programma di educazione di pazienti non insulino trattati determina non solo una significativa riduzione dei valori di HbA_{1c} ma anche un miglioramento della qualità di vita⁸.

Tabella II**Raccomandazioni AMD-SID sull'uso dell'autocontrollo della glicemia in pazienti insulino trattati.**

Terapia insulinica intensiva	Di regola 4 controlli/die in condizioni routinarie
Terapia insulinica convenzionale o mista	Numero di controlli quotidiani pari al numero di iniezioni + 20% in routine

Va previsto un numero illimitato di controlli in condizioni di squilibrio glicemico o malattie intercorrenti, per periodi limitati alla risoluzione dell'evento

Da questo si evidenzia come nei pazienti non insulino trattati l'automonitoraggio della glicemia ha effetti più favorevoli se viene inserito in un programma educativo che permetta al paziente di utilizzare in prima persona i valori della glicemia (es. per verificare l'effetto della quantità e qualità di vari alimenti o dell'esercizio fisico sui valori glicemici). In questo modo l'automonitoraggio può assumere un grande valore educativo.

RACCOMANDAZIONI PER L'AUTOMONITORAGGIO DELLA GLICEMIA

In base a queste evidenze scientifiche, quale deve essere un uso razionale dell'autocontrollo della glicemia?

Una risposta è stata data dalle "Raccomandazioni sull'uso dell'autocontrollo domiciliare della glicemia", recentemente proposte dalla Associazione Medici Diabetologi e dalla Società Italiana di Diabetologia⁹.

Esse prevedono (Tab. II) nei pazienti insulino trattati 4 controlli al dì per chi è in terapia intensiva ed un numero pari al numero di somministrazioni di insulina aumentato del 20% per quelli non in terapia intensiva. La frequenza dei controlli deve diventare illimitata in caso di scompenso metabolico o di malattie intercorrenti, per un numero limitato di tempo.

Nei pazienti trattati con farmaci secretagoghi (Tab. III) deve essere previsto un numero di controlli pari ad un profilo settimanale. Tale numero va aumentato ad almeno due al dì in presenza di rischio elevato di ipoglicemia e sue gravi conseguenze (coronaropatia, vasculopatia cerebrale, retinopatia proliferante) ed un uso illimitato in caso di scompenso metabolico o di malattie intercorrenti.

Il documento indica che nei pazienti trattati con sola dieta o con farmaci insulino sensibilizzanti non esistono attualmente prove scientifiche basate sull'evidenza che dimostrino l'utilità dell'autocontrollo della glicemia per ottimizzare il controllo metabolico, con unica eccezione le pazienti affette da diabete gestazionale, alle quali deve essere garantito l'automonitoraggio per poter valutare se e quando sia necessario iniziare una terapia insulinica.

Questa affermazione è sicuramente valida se si considera l'automonitoraggio della glicemia per sé, ma andrebbe probabilmente rivalutata dove esso venga inserito in un programma di formazione del paziente all'autogestione della malattia diabetica.

COSTI DELL'AUTOMONITORAGGIO DELLA GLICEMIA

Uno dei problemi riguardanti l'automonitoraggio della glicemia è quanto esso possa incidere sulla spesa sanitaria. Quasi tutte le regioni italiane

Tabella III**Raccomandazioni AMD-SID sull'uso dell'autocontrollo della glicemia in pazienti non insulino trattati.**

Terapia ipoglicemizzante orale con farmaci secretagoghi	Numero di controlli pari a un profilo settimanale su 4 punti in routine fino a 2 controlli/die in presenza di rischio elevato di ipoglicemia
Terapia dietetica e/o con farmaci insulino-sensibilizzanti	L'efficacia dell'autocontrollo della glicemia in questa classe di pazienti non è a tutt'oggi dimostrata

Va previsto un numero illimitato di controlli in condizioni di squilibrio glicemico o malattie intercorrenti, per periodi limitati alla risoluzione dell'evento

Tabella IV

Consumo materiale autocontrollo in pazienti diabetici in Europa.

	Popol. (milioni)	% su pop.	% in autocontrollo	Media strisce pazienti	Indice (Italia = 100)
Germania	82,0	5,5%	50%	500	148
Francia	60,8	3,6%	50%	445	132
Uk	59,1	2,8%	50%	422	125
Spagna	39,4	3,8%	50%	363	107
Belgio	10,2	2,5%	50%	504	149
Olanda	15,8	2,5%	50%	476	141
Italia	56,3	3,6%	50%	338	100
Media				435	129

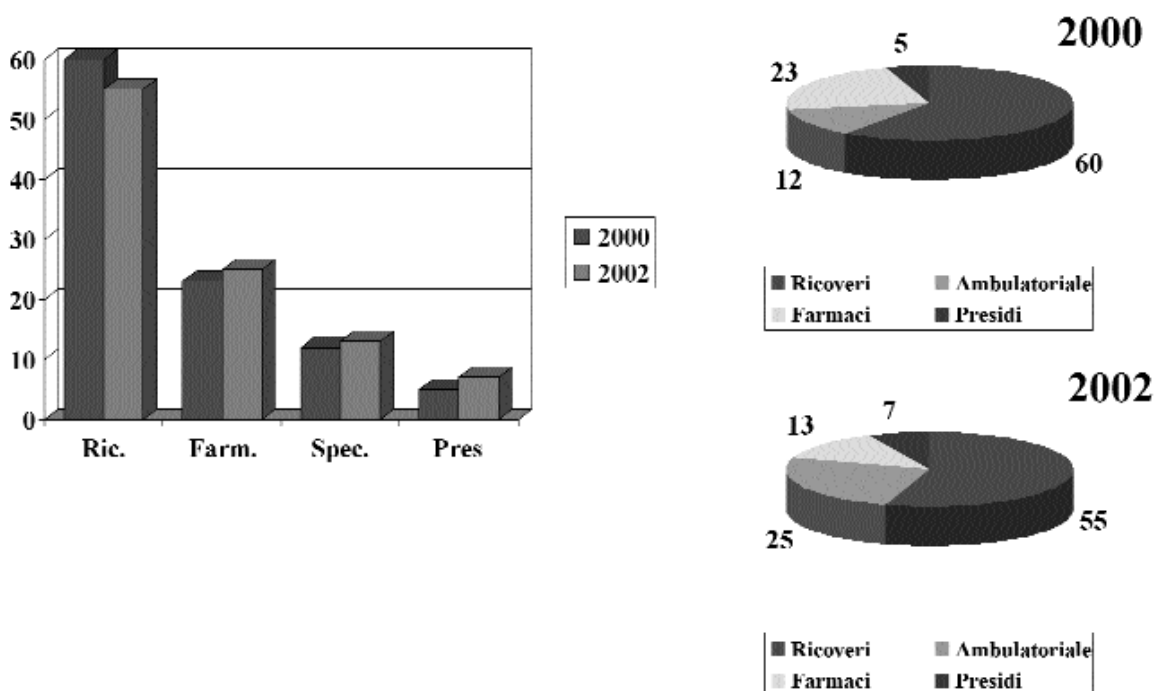
Tabella V

Costo Medio (€) degli Assistiti Diabetici ASL 2 di Brescia - Anni 2000-2002.

	2000	2001	2002
Popolazione	1.017.972	1.032.360	1.050.463
Diabetici	30.686 (3,0%)	32.679 (3,1%)	36.136 (3,4%)
Ricoveri	1.667	1.821	1.672
Farmaci	634	703	743
Specialistica	342		393
Protesica	150	185	202
Totale	2.793	(2.709)	3.010

Tabella VI

Ripartizione % dei costi dei pazienti diabetici ASL 2 di Brescia nel 2000 e 2002.



hanno sviluppato delle regole per ottimizzare l'uso dell'autocontrollo ed evitare sprechi. Ma in Italia l'autocontrollo è davvero così diffuso?

Esaminando il consumo di strisce reattive per paziente diabetico (Tab. IV) si può rilevare come l'Italia si ponga agli ultimi posti in Europa.

Il fatto non deve stupire, considerando che sono numerosi i pazienti diabetici che non praticano autocontrollo della glicemia ¹⁰, ed anche fra gli insulino trattati oltre il 30% non pratica l'automonitoraggio della glicemia.

Esistono dei dati che ci permettono di valutare come l'autocontrollo influisca nella spesa complessiva che il Servizio Sanitario Nazionale deve sostenere per l'assistenza al paziente diabetico. Come esempio possiamo esaminare i dati della ASL 2 di Brescia (Tab. V), che mostrano come la spesa sostenuta per l'assistenza protesica (comprensiva di automonitoraggio della glicemia, terapia insulinica, microinfusore di insulina) sia passata nei soggetti trattati per diabete da 150 € per paziente del 2000 (4.602,900 €) ai 202 € del 2002 (7.299,472 €). Nonostante tale aumento, la protesica (Tab. VI) non riguarda che il 5-7% della spesa totale dell'assistenza al singolo paziente; infatti, la maggior parte delle risorse (60-55%) è ancora assorbita dai ricoveri.

CONCLUSIONI

Negli ultimi anni si è assistito ad una profonda trasformazione degli obiettivi da raggiungere per una corretta cura del paziente affetto da diabete mellito, sia insulino che non insulino trattato. A parte le novità scientifiche e l'introduzione di nuovi farmaci, ci si è resi sempre più conto di come il raggiungimento degli obiettivi clinici possa avvenire solo attraverso un'assunzione e condivisione della responsabilità della terapia da parte dei pazienti.

In quest'ottica, l'automonitoraggio della glicemia potrebbe diventare un vero e proprio strumento terapeutico, da prescrivere da parte del personale sanitario secondo precise indicazioni e modalità. Inserito in specifici piani di formazione e addestramento dei pazienti, esso potrebbe rivelarsi uno strumento decisivo per poter raggiungere gli obiettivi metabolici e migliorare la qualità di vita.

BIBLIOGRAFIA

- 1 The Diabetes Control and Complications Trial 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 Diabetes Education Study Group of the EASD. *The Teaching Letter N. 11: checklist for diabetic patient education*. www.desg.org.
- 4 Lemozy-Cadroy S, Crognier S, Gourdy P, Chauchard MC, Chale JP, Tauber Dagger JP, et al. *Intensified treatment of type 1 diabetes: prospective evaluation at one year of a therapeutic patient education programme*. Diabetes Metab 2002;28:287-94.
- 5 Franciosi M, Pellegrini F, De Berardis G, Belfiglio M, Cavaliere D, Di Nardo B, et al. *The impact of blood glucose self-monitoring on metabolic control and quality of life in type 2 diabetic patients: an urgent need for better educational strategies*. Diabetes Care 2001;24:1870-7.
- 6 Faas A, Schellevis FG, Van Eijk JT. *The efficacy of self-monitoring of blood glucose in NIDDM subjects. A criteria-based literature review*. Diabetes Care 1997;20:1482-6.
- 7 Meier JL, Swislocki AL, Lopez JR, Noth RH, Bartlebaugh P, Siegel D. *Reduction in self-monitoring of blood glucose in persons with type 2 diabetes results in cost savings and no change in glycemic control*. Am J Manag Care 2002;8:557-65.
- 8 Schwedes U, Siebolds M, Mertes G. *Meal-related structured self-monitoring of blood glucose: effect on diabetes control in non-insulin-treated type 2 diabetic patients*. Diabetes Care 2002;25:1928-32.
- 9 Associazione Medici Diabetologi - Società Italiana di Diabetologia. *Raccomandazioni sull'uso dell'autocontrollo domiciliare della glicemia 2002*.
- 10 Scorpiglione N, el-Shazly M, Abdel-Fattah M, Belfiglio M, Cavaliere D, Carinci F, et al. *Epidemiology and determinants of blood glucose self-monitoring in clinical practice*. Diabetes Res Clin Pract 1996;34:115-25.

Caso clinico

Ma... dottore, io mi sento benissimo!!!

Il racconto di questo caso reale, registrato all'interno di un Servizio di Diabetologia, è strutturato esattamente come una cartella clinica. La finalità della presentazione di questo caso è quella di non fidarsi mai dell'asintomaticità dei pazienti con patologie dismetaboliche. Questo caso va a buon fine, ma la diagnosi precoce avrebbe potuto evitare tanti guai al paziente.

M.B., maschio, caucasico, età 67 anni.

Status: si presenta al Servizio di Diabetologia su appuntamento programmato, prenotato circa un mese prima, con richiesta del medico di famiglia per una valutazione clinica in rapporto al riscontro casuale di iperglicemia a digiuno (187 mg/dl). Il paziente afferma di non avere alcun disturbo importante. È pensionato da 5 anni; in precedenza lavorava in un'azienda a prevalente capitale statale come impiegato di II livello. Da quando si è ritirato dal lavoro attivo ha iniziato una moderata attività di giardinaggio nella sua casa di campagna, nei *weekend*. Per il resto è sedentario.

Anamnesi: il padre è morto all'età di 74 anni per IMA, la madre, diabetica, è vivente, in trattamento insulinico da 5 anni, con IRC. Attualmente ha 88 anni. Due fratelli maschi viventi, entrambi in trattamento antiipertensivo imprecisato. Una sorella è morta all'età di 58 anni per ictus cerebri emorragico, per aneurisma della cerebrale anteriore. È coniugato, ha avuto tre figli, di cui uno francamente obeso fin dall'epoca adolescenziale, attualmente trentacinquenne, con un BMI di 34.

Fuma da circa 50 anni una media di 10-15 sigarette al giorno. Tra le patologie pregresse riferisce una colecistectomia per litiasi a 56 anni, frequenti episodi bronchitici stagionali, con acutizzazioni importanti in corso di epidemia influenzale. Un ricovero circa 6 anni fa per broncopneumite acuta pneumococcica. Nel corso dei ricoveri afferma che non è mai stato riscontrato il diabete.

Ha abitudini alimentari abbastanza regolari: predilige i primi piatti e il pane, mangia frequentemente formaggi e salumi, beve circa mezzo litro di vino rosso al giorno, saltuariamente birra. Il consumo di dolci è molto limitato alle ricorrenze festive. Dal riscontro dell'iperglicemia ha spontaneamente adottato una dieta priva di pasta, sostituita però frequentemente dal riso, con il pane razione, molta verdura e carni di pollame. Da un mese ha ridotto il suo peso base di circa 3 kg. Assume con buona regolarità alcuni farmaci prescritti

Marco A. Comaschi

Dipartimento di
Medicina Interna, P.O.
Genova Ponente, ASL 3,
Genova

Corrispondenza

m.comaschi.usl3@libero.it

dal Medico di Medicina Generale (MMG): Ambroxol 400 mg una bustina al dì alla sera, teofillina ritardo 200 mg una volta al dì al pranzo.

Esame obiettivo: il paziente presenta un quadro di sovrappeso corporeo: l'altezza è 174 cm, il peso attuale è di 85 kg, per un BMI di 28,1. La circonferenza della vita è di 107 cm. Alla visita clinica si segnala: segni di BPCO con aree di enfisema; epatomegalia discreta, di consistenza parenchimale, modicamente dolorabile; attività cardiaca ritmica regolare, moderatamente tachicardica (90 bpm), Il tono nettamente accentuato sul focolaio aortico. Segni di balanopostite ancora florida al pene. ROT nettamente ridotti agli arti inferiori, con totale scomparsa dell'achilleo bilateralmente. Sensibilità al diapason assente agli alluci, ancora lievemente avvertita al malleolo mediale. Polsi periferici nettamente iposfigmici, maggiormente a destra. Buona la pulsazione delle femorali comuni. Sono presenti chiazze ipercromiche sulla cute delle gambe. Il *fundus oculi*, esplorato senza dilatazione pupillare, rivela qualche incrocio, e alcuni piccoli microaneurismi in OO. La Pressione Arteriosa, misurata in posizione seduta per tre volte consecutive è di 175/100 mm Hg. Dopo alcuni minuti di clinostatismo il valore resta invariato. Dopo un ulteriore minuto di ortostatismo la P.A. è di 145/95.

Il paziente viene inviato al laboratorio per alcuni esami ematochimici, i cui risultati patologici sono i seguenti:

- Glicemia basale 324 mg/dl
- HbA_{1c} 11,2%
- Colesterolo totale 278 mg/dl
- Colesterolo HDL 38 mg/dl
- Colesterolo LDL non calcolabile con la F. di Friedewald per l'eccesso di trigliceridemia
- Trigliceridi 432 mg/dl
- Creatininemia 1,45 mg/dl
- Esame urine: batteriuria evidente, leucocituria
- Microalbuminuria spot: 438 microgr/l

Successivamente viene eseguito ECG a riposo, che rileva: "Ritmo sinusale tachicardico, regolare frequenza 88 bpm; presenza di onda q in D2, D3, AVF, V3, V4, V5, espressione di molto probabile infarto miocardico inferolaterale pregresso".

Si procede quindi a valutazione urgente ecocardiografica, preceduta da radiografia del torace. Quest'ultima segnala rinforzo della trama broncovascolare, con segni di interstiziopatia diffusa. Alcune aree di enfisema corticale. L'EcoCG conferma un'acinesia completa della parete inferolaterale del miocardio, con iniziale dilatazione VS.

La FE calcolata è del 40%.

L'ultimo accertamento disponibile è stato l'ecocolordoppler dei tronchi sopraaortici e degli arti inferiori. L'esame rileva stenosi al 50% della carotide interna sinistra in sede bulbare, e placca fibrosa ulcerata al terzo medio della carotide comune destra. Agli arti inferiori si osserva stenosi marcata delle poplitee bilateralmente, con riabilitazione a livello delle tibiali posteriori.

La diagnosi dopo la prima visita di *assessment* del paziente è quindi: "Grave quadro di cardiopatia ischemica aterosclerotica diffusa, con pregresso IMA silente in diabetico di tipo 2, iperteso, dislipidemico. Polineuropatia periferica ed autonoma, iniziale retinopatia *background* e nefropatia diabetica albuminurica con iniziali segni di IRC".

Il report per il medico curante suggerisce il piano di cura ai diversi livelli specialistici.

Diabete: si propone uno schema di trattamento non farmacologico, caratterizzato da un'alimentazione molto povera in grassi saturi, lievemente ipoproteica (0,85 gr/kg), fortemente iposodica, moderatamente ipoglicidica (50% delle calorie totali sotto forma di glucidi complessi e fibre), ricca in omega 3. La quota calorica totale della giornata oscilla tra le 1.500 e le 1.800 kcal. Accanto si consiglia un'attività fisica moderata, ma quotidiana, rappresentata da una passeggiata quotidiana di mezz'ora in pianura, nelle ore meno calde, o meno fredde, della giornata.

Come trattamento farmacologico si propone l'uso della Metformina a dosaggio pieno (1.000 mg 2 volte al dì), con la previsione di un controllo della HbA_{1c} dopo tre mesi. Il paziente dovrà essere avviato ad un gruppo di educazione terapeutica, gestito dal Servizio di Diabetologia, mirato anche all'addestramento per l'autocontrollo domiciliare della glicemia.

Iperensione e nefropatia albuminurica: oltre ai consigli alimentari già descritti, la proposta di trattamento farmacologico è la seguente:

1. Antagonisti dei recettori dell'angiotensina II (Losartan 100 mg, Irbesartan 300 mg, Telmisartan 80 mg);
2. Idroclorotiazide 25 mg/die;
3. Carvedilolo 6,25 mg per sei giorni una volta al dì; se ben tollerato salire a 6,25 due volte al dì dal 7° giorno;
4. ASA 100 mg una volta al dì.

Cardiopatia ischemica: tutti i trattamenti precedenti sono confermati dal collega cardiologo, che tuttavia suggerisce di sottoporre il paziente diretta-

mente ad esame coronarografico, per valutare le possibilità di interventi di rivascolarizzazione (se il curante è d'accordo potrà essere eseguita in DH tra dieci giorni). Suggerisce inoltre di iniziare un ciclo di terapia eparinica sottocutanea a basso peso molecolare. Infine, si concorda con il diabetologo l'inserimento anche di una statina (Simvastatina 40 mg/die).

Arteriopatia periferica: la situazione vascolare degli arti inferiori avrebbe un'indicazione assoluta per la PTA. È tuttavia opportuno rimandare tale pratica per procedere in prima battuta agli accertamenti ed all'eventuale trattamento cardiologico. Dal punto di vista farmacologico, i farmaci già prescritti sono confermati.

Retinopatia: il paziente dovrà sottoporsi ad esame fluoroangiografico, per il quale è stato prenotato tra due mesi.

Il prossimo controllo presso il Servizio di Diabetologia è programmato, salvo necessità identificate dal collega curante, tra tre mesi, con l'esecuzione dei controlli ematochimici.

PERCORSO SEGUITO

Il paziente ed il suo medico hanno concordato sull'esecuzione della coronarografia, che ha rilevato la presenza di occlusione completa della coronaria destra e la stenosi critica al 70% della circonflessa. Su quest'ultima coronaria è stato effettuato intervento di rivascolarizzazione con PTCA e *stent*, con buon successo.

Dopo tre mesi il paziente è tornato al controllo, con i seguenti risultati degli esami:

- Glicemia basale 128 mg/dl
- Glicemia 2 ore dopo il pranzo 168 mg/dl
- C Peptide basale 2,7 ng/ml
- C Peptide postprandiale 4,7 ng/dl
- HbA_{1c} 7,7%
- Creatininemia 1,1
- Colesterolo totale 178 mg/dl
- Colesterolo HDL 39 mg/dl
- Trigliceridi 201 mg/dl
- Colesterolo LDL 99 mg/dl (calcolato)
- Microalbuminuria (overnight) 169 microgr/l
- Creatinfosfokinasi 248 mg/dl

Il diario di autocontrollo domiciliare della glicemia, con profili settimanali su due punti giornalieri, evidenzia valori glicemici sempre compresi tra 86 mg/dl e 188 mg/dl, con prevalenza dei valori più alti in orario postprandiale. Il paziente ha smesso

di fumare ed ha ulteriormente ridotto il peso corporeo, che oggi è di 80 kg, per un BMI di 26,3. La P.A. odierna è 145/85 mmHg in posizione seduta.

Il sig. MB ha sospeso la terapia con eparina sc, sostituendola dopo la PTCA con Warfarin dosato in base all'INR eseguito ogni settimana. Non è riuscito a tollerare il carvedilolo per la comparsa di dispnea: il farmaco non è stato sostituito. Il lieve aumento della Creatinfosfochinasi potrebbe essere da imputare alla simvastatina, che ha peraltro avuto un ottimo esito come ipocolesterolemizzante. Per sicurezza si decide di passare ad un trattamento con Fenofibrato micronizzato. Vista la costante presenza di valori glicemici postprandiali troppo elevati, si decide di inserire anche un trattamento secretagogo con Repaglinide 2 mg al pranzo ed alla cena. L'Ecocardiogramma rileva un netto miglioramento della EF, che è ora del 55%. Il paziente viene anche sottoposto alle prove di Neuropatia Cardiovascolare, che risultano positive soprattutto per compromissione parasimpatica. La Fluoroangiografia ha rilevato, oltre ai microaneurismi già identificati, alcune piccole aree ischemiche nella periferia superiore retinica, che sono state già trattate con FC laser. Il mancato raggiungimento del *goal* della P.A. impone l'inserimento di un terzo farmaco antiipertensivo in luogo del betabloccante sospeso. Si opta per un bloccante dei canali del calcio (lacidipina 4 mg), per valutare la risposta. In caso di scarsa risposta è possibile associare all'antagonista dell'angiotensina II anche un ACE inibitore come il Ramipril al dosaggio di 5-10 mg/die. Il medico di famiglia ha operato un ottimo lavoro di rinforzo educativo, ottenendo dal paziente una buona *compliance* sia di comportamento (l'astensione dal fumo, l'attività fisica, l'alimentazione), sia per quanto riguarda l'assunzione regolare delle terapie. Il paziente dichiara di sentirsi nettamente meglio. Tuttavia denuncia un notevole calo della capacità erettiva. Gli viene somministrato il questionario IIEF ridotto, che rileva un punteggio di 14. Viene quindi informato sulle possibilità terapeutiche per il disturbo erettile riferito, con i possibili effetti collaterali e le controindicazioni eventuali all'uso di nitroderivati ed alfatitici. Viene quindi prescritto Vardenafil 20 mg. Il paziente viene riprenotato per una visita di controllo presso il Servizio dopo tre mesi. Gli viene consegnato un Report per il medico curante, con l'indicazione del controllo almeno settimanale della P.A.

TERZA VISITA

Il paziente si ripresenta come previsto alla visita di controllo. Si sente bene, l'autocontrollo glicemico rileva un buon compenso metabolico, con glicemie comprese tra 79 e 153 mg/dl. Vengono eseguiti alcuni esami di routine, i cui risultati sono i seguenti:

- HbA_{1c}: 6,2%
- Glicemia basale: 121 mg/dl
- Colesterolo totale 214 mg/dl
- Colesterolo HDL 49 mg/dl
- Colesterolo LDL 140 mg/dl (calcolato)
- Trigliceridi 125 mg/dl
- Creatininemia 1,00 mg/dl
- Microalbuminuria 158 mcgr
- CPK 251 mg/dl

All'E.O. odierno si rileva una P.A. in ortostatismo di 142/84 mmHg. Dopo 5 minuti di clinostatismo la P.A. è di 155/85 mmHg. Dopo un minuto di ortostatismo successivo è di 148/82 mm Hg. Il diario delle rilevazioni della P.A. rileva valori medi di 140/80 mmHg. Il medico curante non ha ritenuto opportuno aumentare le dosi terapeutiche o di inserire nuovi farmaci. Il paziente presenta modesti edemi agli arti inferiori, bilateralmente, indolenti, comprimibili, in probabile relazione con l'assunzione di CCB. Riferisce di aver avuto un buon esito dall'uso del Vardenafil, con una frequenza quindicinale.

Q&A

Quali tra i seguenti fattori non è direttamente correlato al rischio di eventi cardiovascolari nel paziente diabetico ?

1. l'ipertensione arteriosa
2. il BMI
3. la microalbuminuria
4. l'ipertrigliceridemia con bassi valori di HDL Chol
5. la circonferenza della vita

Quale terapia farmacologica antidiabetica è indicata, secondo le evidenze scientifiche, nel paziente diabetico di tipo 2 in sovrappeso ad alto rischio di eventi cardiovascolari?

1. Glimepiride
2. Insulina
3. Diaminozolidindioni
4. Metformina

Quali tra i seguenti farmaci ha dimostrato un'efficacia significativa nella riduzione della progressione verso la nefropatia conclamata nel diabete di tipo 2?

1. Lacidipina
2. Clonidina
3. Metformina
4. Antagonista dell'angiotensina II
5. Tutti i precedenti
6. Nessuno dei precedenti

Quali sono i valori di Pressione Arteriosa desiderabili nel paziente diabetico?

1. 140/90
2. 150/90
3. 135/85
4. 130/80

Qual è il più efficace trattamento interventistico sicuramente provato nella cardiopatia ischemica del diabetico?

1. La PTCA (*Balloon Angioplasty*)
2. Il Bypass aortocoronarico (CABG)
3. L'applicazione di stent con inibitori delle proteine IIb/IIIa
4. L'applicazione di stent con terapia antiaggregante

Quale tra i seguenti farmaci ha dato maggiore riduzione della mortalità dopo IMA nel diabetico?

1. I PUFA omega 3
2. I CCB (calcio antagonisti)
3. i BB (betabloccanti)
4. la Glibenclamide

Report Congressi e Convegni

Report 20° Congresso SIMG Firenze 27-29 novembre 2003 Area metabolica diabete: malattia metabolica o malattia cardiovascolare

Nella consueta cornice del palazzo dei congressi l'appuntamento nazionale dei medici della SIMG ha spaziato tra i più importanti argomenti della Medicina Generale dagli standard di qualità alla salute della donna, dalla pneumologia alle cure palliative, dalla farmacovigilanza alla ricerca, dalla prevenzione delle malattie cardiovascolari all'educazione medica continua.

Particolare interesse e successo ha ottenuto la sessione dedicata a "diabete: malattia metabolica o malattia cardiovascolare", moderata dai dottori U. Alecci e G. Medea.

Punto fondamentale della sessione è stato quello di fornire al Medico di Medicina Generale (MMG) gli strumenti per un'attenta valutazione della malattia diabetica con particolare attenzione alle implicazioni riguardanti il rischio cardiovascolare e soprattutto le dirette correlazioni tra diabete e malattia cardiovascolare, diabete e cardiopatia ischemica, diabete e ipertensione, diabete e sovrappeso. Raffinata e completa la relazione del dott. C. Schweiger, direttore divisione di cardiologia riabilitativa, P.O. di Rho, che ha sottolineato le oramai consolidate correlazioni tra diabete e malattie cardiovascolari viste dal cardiologo.

M. Comaschi, direttore della struttura complessa di Medicina interna, Azienda arenzana ligure, ha sottolineato il corretto approccio nella prevenzione delle complicanze vista sia dal diabetologo che dal MMG.

Innovativa nei contenuti, senz'altro fuori dai canoni classici di impostazione l'intervento di O. Sculati, direttore Unità di nutrizione e prevenzione AUSL di Brescia, sull'intervento non farmacologico.

L'importanza di instaurare meccanismi virtuosi di salute evitando stereotipi non più percorribili, soprattutto l'originalità di proporre obiettivi condivisibili con i pazienti e di eliminare le indubbie forzature psicologiche di una dieta grammata a fronte di una originale e più accettabile dieta per volumi, hanno rappresentato i cardini dell'intervento.

L'intervento congiunto di D. Zocchi, presidente SIMG di Bologna, e di G. Savorani, MMG di Bologna, ha rappresentato la estrinsecazione pratica attraverso i dati di H.S. e gli esempi di progettualità aziendale dei dettami evidenziati nella giornata.

Particolarmente interessanti i risultati e la fattibilità del progetto aziendale attuato a Bologna, che rappresenta a tutt'oggi un modello tra i più completi attualmente in corso in Italia.

L'ampia discussione e il protrarsi ben oltre i termini imposti dalla sezione hanno evidenziato il grande successo presso i MMG italiani.

U. Alecci

Corrispondenza

umalecci@tin.it

Notizie dal Web

Omega 3 - indicazioni ed usi

<http://www.medscape.com/viewarticle/458440?src=search>

L'articolo presente in questa pagina di medscape.com è molto esauriente e completo. Dopo una revisione dei meccanismi di azione degli acidi grassi N 3 PUFA, passa in rassegna i principali lavori epidemiologici, clinici e di intervento che sono stati effettuati negli ultimi anni.

<http://www.medscape.com/viewarticle/451447?src=search>

Interessante articolo che rileva anche come la cottura diversa del pesce sia in grado di fornire diversi gradi di protezione

<http://search.lipidhealth.org/search/query.html?Submit=Search&qt=omega+3&col=lipid&ht=0&qp=&qz=&qc=&pw=100%25&ws=0&la=&qm=0&st=1&nh=10&lk=1&rf=0&oq=&rq=0&si=1>

Nel prestigioso sito del NLEC www.lipidhealth.com, una serie di articoli e linee guida per l'uso dei farmaci e degli alimenti ad attività protettiva cardiovascolare

<http://www.medterms.com/script/main/art.asp?articlekey=13979>

In questo sito, sponsorizzato, si trovano glossari e rimandi interessanti a lavori scientifici sugli omega 3.

<http://search.medscape.com/px/mscpsearch?searchfor=Clinical&cid=med&ArticleType=Abstract&PublicationId=404&QueryText=omega+3&Search.x=11&Search.y=9&cid=med>

Ancora a partire dal sito di www.medscape.com si ottengono gli *abstract* di *evidence based medicine* forniti dalla *Cochrane Collaborations* sugli Omega 3

http://bmj.bmjournals.com/cgi/search?pubdate_year=&volume=&firstpage=&DOI=&author1=&author2=&title=&andorexacttitle=and&titleabstract=omega+3&andorexacttitleabs=and&fulltext=&andorexactfulltext=and&fmonth=Jan&fyear=1994&tmonth=Mar&tyear=2004&fdatedef=1+January+1994&tdatedef=20+March+2004&resourcectype=1%2C2%2C3%2C4&RESULTFORMAT=1&hits=10&hitsbrief=25&sortspec=relevance&sortspecbrief=relevance&sendit=Search

Da una ricerca sul prestigioso *British Medical Journal* 6 articoli di grande importanza.

Marco A. Comaschi

Dipartimento di
Medicina Interna, P.O.
Genova Ponente, ASL 3,
Genova

Corrispondenza

m.comaschi.usl3@libero.it

Una pagina per il paziente

Attività fisica e consumo calorico

La dieta e l'attività fisica rivestono un ruolo di primaria importanza nella terapia del diabete insieme con il trattamento farmacologico (ipoglicemizzanti orali o insulina).

L'attività fisica, tuttavia, assume un aspetto particolarmente importante in quanto è stato dimostrato che essa può prevenire il diabete o, quando esso è già manifesto, migliorare il compenso glicemico attraverso la riduzione del peso, della pressione arteriosa ecc.

Distinguiamo due tipi di esercizio fisico:

- uno di tipo motorio, ricreativo o facente parte delle normali attività quotidiane;
- l'altro tipicamente sportivo, amatoriale o agonistico.

Per entrambi il dispendio energetico è differente e su tale base devono essere effettuati calcoli diversi. Nella Figura sono rappresentati alcuni esempi di consumo energetico sulla base dell'esercizio fisico effettuato.

Nell'esercizio fisico la prima fonte energetica ad essere utilizzata sono i cosiddetti carboidrati, cioè quella quota di zuccheri che viene immagazzinata prevalentemente nel fegato.

Poiché la disponibilità di essi è limitata, non sarebbe consentito un esercizio fisico di lunga durata e di moderata intensità, superiore cioè alle due ore in quanto le scorte vanno incontro ad esaurimento in breve tempo. In questi casi l'organismo produce energia grazie alla mobilitazione dei grassi dal tessuto adiposo. Occorre, pertanto, prevedere un adeguato consumo calorico durante le varie fasi di allenamento.

L'iniziale performance dell'atleta deve essere così basata sui carboidrati come fonte energetica prevedendo un consumo calorico medio di 8-10 g di carboidrati/kg/die e di 1,2 g/kg/die di proteine. A ciò bisogna aggiungere il consumo di liquidi.

CONSUMO CALORICO

- a. In una normale attività giornaliera, in un soggetto non allenato, il consumo calorico è di circa 2.000-2.500 calorie giornaliere mentre nell'atleta esso può essere triplicato.
- b. Il rifornimento energetico così viene fornito principalmente dai grassi con risparmio del glucosio. Durante un'attività fisica di bassa intensità e di lunga durata come ad esempio nel *walking*, la

Maurizio Di Mauro

Ambulatorio
Diabetologia e Medicina
Interna, Dipartimento
Scienze Biomediche,
Università di Catania,
Centro Studi e Ricerche
per l'Attività Motoria
nel Diabete

Corrispondenza

mdimauro@unict.it

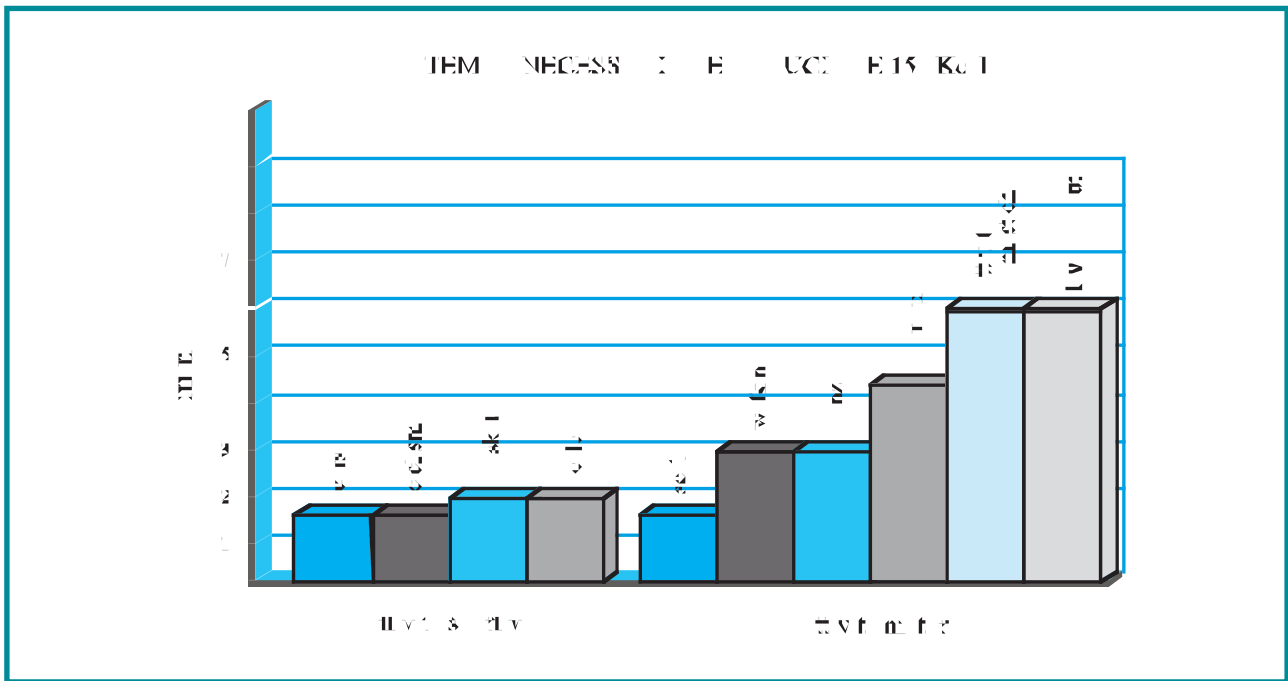
fonte energetica prevalente che produce energia per il muscolo è rappresentata dai grassi. Già dopo mezz'ora dall'inizio dell'attività il grasso contribuisce al 40% dell'energia spesa per aumentare via via fino a quando dopo 3 ore dall'inizio esso contribuisce per circa il 70%.

- c. Le proteine contribuiscono alla spesa energetica totale in maniera piuttosto modesta. Tali condizioni variano comunque in relazione allo stato di allenamento.

STRATEGIE D'INTERVENTO

- a. Nella valutazione del consumo calorico nel paziente diabetico occorre stabilire strategie

- in relazione alla durata, all'intensità, al tipo di attività e alla fase dell'allenamento.
- b. È necessario ottimizzare l'immagazzinamento di carboidrati nel muscolo e nel fegato durante attività fisiche pesanti, nella settimana precedente ad un importante evento sportivo, nelle ore precedenti la competizione, durante e dopo.
- c. Nelle attività fisiche amatoriali poiché l'esercizio fisico è più moderato in intensità occorre prendere precauzioni diverse.
- d. Nella pianificazione di un'attività fisica va tenuto conto non solo della durata dell'allenamento ma anche della supplementazione di carboidrati a rapido o a lento assorbimento la cui quantità deve variare in base al tipo di attività.



Risposte al precedente questionario

Cause di fallimento della terapia con OHA

Riproponiamo il questionario pubblicato nel fascicolo precedente. Le risposte esatte sono evidenziate con il carattere neretto.

- 1. Il diabete di tipo 2 è dovuto a:**
 - a. assenza di insulina
 - b. ridotta attività dell'insulina**
 - c. eccessivi zuccheri nella dieta
 - d. infezione virale
- 2. Quali sono le indicazioni per l'uso dei glitazoni nel diabete mellito?**
 - a. pazienti affetti da diabete di tipo 1
 - b. pazienti affetti da diabete di tipo 2
 - c. pazienti obesi**
 - d. pazienti epatopatici
- 3. A quale categoria di farmaci ipoglicemizzanti orali appartengono la repaglinide e la nateglinide?**
 - a. insulino-sensibilizzanti
 - b. insulino-segretagoghi non sulfanilureici**
 - c. insulino-mimetici
 - d. biguanidi
- 4. Nel diabete mellito l'associazione di insulina + biguanidi per un adeguato controllo glicemico è maggiormente indicata:**
 - a. nei pazienti con recente diagnosi di diabete mellito di tipo 1
 - b. nei soggetti obesi o in sovrappeso**
 - c. nei soggetti con recente ischemia miocardica acuta
 - d. nei soggetti con recente diagnosi di diabete di tipo 2
- 5. Il rationale fisiopatologico per la somministrazione dell'insulina a *bed-time* nella terapia del diabete tipo 2 è:**
 - a. permettere il ripristino delle riserve di glicogeno muscolare durante la notte
 - b. somministrare l'insulina in un periodo in cui il soggetto, essendo a riposo, è meno esposto al rischio di ipoglicemia
 - c. inibire l'iperproduzione epatica di glucosio durante la notte e nelle prime ore dell'alba**
 - d. tutti i precedenti

Vito Borzì

Primario I Divisione di
Medicina, A.O.
"Vittorio Emanuele -
Ferrarotto -
S. Bambino", Catania

Corrispondenza

vitoborzi@interfree.it

6. In quale % di pazienti il fallimento secondario alle sulfoniluree può essere addebitato alla presenza di una forma lentamente progressiva di diabete di tipo 1?
- 10%
 - 20%**
 - 30%
 - 40%
 - 70%
7. L'UKPDS ha indicato che la causa principale del progressivo deterioramento del controllo glicemico nel paziente diabetico di tipo 2, indipendentemente dal trattamento, è associato a:
- aumento del peso corporeo
 - aumento dei livelli degli acidi grassi
 - aumento della resistenza all'insulina
 - diminuzione della secrezione insulinica**
8. Sulle beta cellule pancreatiche l'iperglicemia cronica:
- aumenta la secrezione insulinica
 - riduce la secrezione insulinica**
 - aumenta la neogenesi delle isole
 - nessuna delle precedenti
9. Oltre allo stile di vita, la migliore terapia farmacologica di attacco per prevenire la glucotossicità per ridurre la glicemia, potrebbe essere attuata con:
- sulfoniluree
 - metformina
 - metformina + sulfoniluree
 - qualsiasi purché riduca la glicemia**
10. Quale di questi farmaci minimizza l'incremento ponderale?
- glitazoni
 - metformina + insulina *bed-time***
 - insulina multidose
 - sulfonilurea + insulina *bed-time*
11. L'insulina glargine:
- non presenta picchi
 - ha una azione di durata 24 h
 - riduce le ipoglicemie
 - tutte le precedenti