

## Aggiornamento e Formazione in Diabetologia e Malattie Metaboliche

### Editoriale

Tessuto adiposo ed insulino-resistenza: aspetti teorici ed implicazioni pratiche

*A. Ciccarone, S. Del Prato*..... 135

### Sezione formativa – Articolo 1

Sindrome dell'ovaio policistico: inquadramento e gestione in Medicina Generale

*G. Tresoldi*..... 147

### Sezione formativa – Articolo 2

Appropriatezza prescrittiva delle statine in Medicina Generale

*A. Filippi*..... 156

### Sezione formativa – Articolo 3

Le attività di ricerca del Centro Studi Associazione Medici Diabetologi. La ricerca clinica applicata: epidemiologia, qualità dell'assistenza e sviluppo della diabetologia clinica italiana

*M.A. Comaschi*..... 164

### Articoli di aggiornamento

Il diabete gestazionale. L'importanza di un percorso assistenziale integrato

*A. Di Benedetto, D. Cannizzaro* ..... 170

Valutazione qualitativa dell'assistenza diabetologica mediante l'uso di una cartella clinica informatizzata

*G. Saitta*..... 179

Terapia ipocolesterolemizzante. Nuove acquisizioni

*E. Degli Esposti, A. Corsini, C.B. Giorda*..... 187

Al crocevia della nota 13, quale direzione? seguire le ... "indicazioni"!

*C. Cortese* ..... 200

### Caso clinico

Cinzia, 21 anni ...

*A. Sessa, M. Passamonti* ..... 202

### Report Congressi e Convegni

I Congresso Regionale Società Italiana di Medicina Generale in Sicilia

*U. Alecci*..... 207

Congresso Regionale Siciliano Associazione Medici Diabetologi

*V. Borzi* ..... 208

8° Congresso Regionale Società Italiana di Medicina Generale

*G. Medea* ..... 209

XV Congresso Nazionale Associazione Medici Diabetologi

*V. Borzi* ..... 210

### Notizie dal web

Carte del rischio: links ..... 213

### Pagina per il paziente

Consigli sull'uso degli ipoglicemizzanti orali rispetto al pasto

*P. Giorgianni, M.C. Giuliano* ..... 214

### Sezione di autovalutazione

Risposte ai precedenti questionari ..... 215

### Notizie dal mondo della diagnostica

Uno strumento informatico per la gestione multidisciplinare del paziente diabetico ..... 218

**A.N.E.S.**  
ASSOCIAZIONE NAZIONALE  
EDITORIA PERIODICA SPECIALIZZATA

**PACINI**editore  
**MEDICINA**

### Direttori Scientifici

*M. Comaschi, G. Medea*

### Comitato di Redazione

*U. Alecci, V. Borzi, A. Cimino,  
M. Passamonti*

### Presidente AMD

*U. Valentini*

### Presidente SIMG

*C. Cricelli*

### 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.pacinieditore.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

Customer Relationship Manager

Tel. 050 3130217

mmori@pacinieditore.it

### Ufficio Editoriale

Lucia Castelli

Tel. 050 3130224

lcastelli@pacinieditore.it

### Stampa

Industrie Grafiche Pacini • Ospedaletto (Pisa)

## 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 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 in italiano e in inglese; 3) riassunto in italiano e in inglese; 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) 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, sollecitati dal Direttore o dai componenti il Comitato di Redazione. Per il testo sono previste circa 15 cartelle da 2000 battute. Sono previste inoltre al massimo 3 figure e 5 tabelle. Bibliografia: massimo 15 voci. Sono richieste le parole chiave.

**Sezione formativa:** comprendono lavori con finalità formative e con argomenti che riguardano la gestione diagnostica e terapeutica del diabete, delle malattie metaboliche e delle relative complicazioni. Sono previsti anche argomenti relativi all'organizzazione dell'assistenza integrata. Di regola i testi non devono superare 8 cartelle da 2000 battute. Sono previste circa 3 parole chiave in italiano. Sono ammesse 3 figure e 3 tabelle. Bibliografia: massimo 25 voci. Sono richieste le parole chiave e il riassunto.

**Articoli di aggiornamento:** possono anche essere commissionati dal Direttore. Di regola non devono superare le 15 pagine dattiloscritte da 2000 battute. Sono previste circa 3 parole chiave in italiano, 1/2 figure e al massimo 3 tabelle. Bibliografia: massimo 40 voci. Sono richieste le parole chiave.

**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 (8 cartelle da 2000 battute) deve essere conciso e corredato, se necessario, di 1-2 figure o tabelle e al massimo di 10 riferimenti bibliografici essenziali. 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.

**Report Congressi:** sono previste 5 cartelle da 2000 battute.

**Notizie dal web:** sono previste 2,5 cartelle da 2000 battute; sono ammesse 2/3 tra figure e tabelle.

**Una pagina per il paziente:** sono previste 4 cartelle da 2000 battute; sono ammesse 2/3 tra figure e tabelle.

### 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 Euro 55,00; estero Euro 70,00. Questo fascicolo Euro 20,00.

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.pacinieditore.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.

In copertina: Napoli, centro storico

Finito di stampare presso le Industrie Grafiche della Pacini Editore S.p.A. - Pisa - Ottobre 2005

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.

L'obesità, secondo la definizione dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS), è una condizione caratterizzata da eccessivo peso corporeo per accumulo di tessuto adiposo, in misura tale da influire negativamente sullo stato di salute. L'obesità ha globalmente raggiunto proporzioni epidemiche, con più di 1 miliardo di adulti in sovrappeso, dei quali almeno 300 milioni francamente obesi. È una patologia con costi sociali molto elevati a causa delle complicanze croniche e delle conseguenti invalidità.

I dati epidemiologici del NHANES III [*Third National Health and Nutrition Examination Survey, Centers for Disease Control and Prevention (CDC), USA*] indicano che la prevalenza dell'obesità nella popolazione americana è più che raddoppiata nel solo periodo 1971-2004, passando dal 14,1 al 31%<sup>1</sup>. Nel suo rapporto del 2002 sulla salute in Europa, l'OMS definisce l'obesità come una "epidemia estesa a tutta la Regione Europea", dove circa la metà della popolazione adulta presenta sovrappeso e il 20-30% degli individui di molti Paesi è definibile clinicamente obeso<sup>2</sup>.

Il crescente interesse per lo studio, la prevenzione e la terapia dell'obesità, deriva non solo dalle dimensioni epidemiche del fenomeno ma anche, se non principalmente, dall'elevato rischio di morbilità e mortalità, soprattutto cardiovascolare, che accompagna questa patologia. Sovrappeso ed obesità sono inoltre considerati la forza trainante del drammatico aumento della prevalenza di diabete mellito<sup>3</sup> in tutte le Regioni del globo. Questo effetto è con tutta probabilità il risultato dello sviluppo e del progressivo peggioramento di una condizione di insulino-resistenza, condizione che non solo predispone al diabete, ma che anche sottostà all'aggregazione, nel soggetto obeso, di multiple alterazioni metaboliche ed emodinamiche che costituiscono l'ormai nota *Sindrome Metabolica*<sup>4</sup>.

**Annamaria Ciccarone,  
Stefano Del Prato**

Dipartimento di Endocrinologia e Metabolismo, Sezione di Diabetologia e Malattie del Metabolismo, Università di Pisa – Centro di Riferimento Regionale per il Diabete dell'Adulto – Regione Toscana

**Corrispondenza**

Anna Maria Ciccarone  
annamc@immr.med.unipi.it

## Tessuto adiposo ed insulino-resistenza: aspetti teorici ed implicazioni pratiche

La comprensione dei meccanismi che legano adiposità, insulino-resistenza ed alterazioni multiple del metabolismo, è quindi fondamentale nell'inquadramento del fenomeno e nella delineazione di potenziali obiettivi terapeutici.

### Tessuto adiposo distribuzione fisiologica e patologica

La vecchia nozione che il tessuto adiposo fosse un semplice tessuto di deposito di energia sotto forma di lipidi è stata, negli ultimi anni, rivoluzionata. Infatti, nonostante il concetto di "organo adiposo" fosse stato introdotto già nel 1940 da Wells<sup>5</sup>, è solo da poco più di un decennio che questa definizione è stata sostanziata dal punto di vista biologico (Fig. 1).

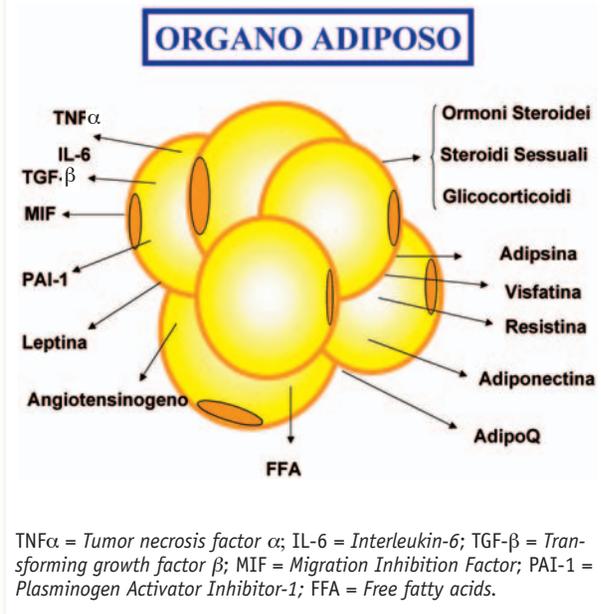
Anatomicamente, il tessuto adiposo è costituito da una serie di tessuti deputati a svolgere, in modo interconnesso, una o più funzioni biologiche. In particolare si riconosce il tessuto adiposo bianco ed il tessuto adiposo bruno. Di quest'ultimo da tempo era stato compreso il ruolo nella regolazione della termogenesi, ma è riguardo al primo che si sono accumulate, negli ultimi anni, nozioni fondamentali alla comprensione del suo vero significato biologico e fisiologico<sup>6</sup>.

Il tessuto adiposo bianco è suddiviso in due maggiori compartimenti: quello sottocutaneo e quello viscerale, che costituiscono, rispettivamente, circa l'80 e 10% del grasso totale, la restante parte comprendente i depositi adiposi retro-peritoneali, peri-renali e retro-orbitari ed

Aggiornamento e Formazione in Diabetologia e Malattie Metaboliche

# MEDIA

## Figura 1. Principali fattori secreti dal tessuto adiposo.



altri meno frequenti ma con un preminente ruolo patogenetico nelle condizioni di insulino-resistenza e di cui parleremo più avanti.

Gli adipociti, che variano enormemente nelle loro dimensioni (20-200  $\mu\text{m}$  di diametro), sono inseriti in una matrice di tessuto connettivo e sono deputati al deposito e rilascio di energia. L'eccesso di energia è assimilato e conservato dall'adipocita sotto forma di trigliceridi raccolti in gocce lipidiche che spingono il nucleo ed il sottile citoplasma alla periferia della cellula. Per adattarsi all'aumento di lipidi, l'adipocita è capace di aumentare il proprio diametro fino a dieci volte ed il suo volume fino a mille volte. La massa adiposa è altamente variabile nei mammiferi e le sue capacità plastiche, a breve ed a lungo termine, sono influenzate da fattori genetici e ambientali <sup>7</sup>.

Le variazioni della massa adiposa non solo riflettono il grado di accumulo di energia, ma esercitano un ruolo rilevante sugli effetti sistemici dell'insulina: è ampiamente dimostrato, nell'animale e nell'uomo, che l'eccesso di massa grassa si associa ad una ridotta azione biologica dell'insulina (insulino-resistenza) <sup>8</sup>. Di contro, la riduzione patologica del tessuto adiposo, come avviene nella lipodistrofia, porta anch'essa a grave insulino-resistenza <sup>9</sup>. Non solo la quantità di tessuto adiposo influenza la sensibilità insulinica, ma anche, se non soprattutto, la sua distribuzione svolge un ruolo determinante nel definire il grado di insulino-resistenza ed il rischio di associazione con le varie componenti della Sindrome Metabolica. Infatti,

ti, è soprattutto la distribuzione centrale o androide dell'adipe, caratterizzata dal suo accumulo a livello del tronco e soprattutto nei distretti viscerali, che si associa ad un maggior grado di insulino-resistenza, di un più elevato rischio di sviluppare diabete mellito tipo 2 e di associarsi ad ipertensione arteriosa, dislipidemia e, quindi, ad un più marcato rischio di malattia cardiovascolare <sup>4,8</sup>.

Depositi adiposi possono trovarsi al di fuori delle fisiologiche localizzazioni (*ectopic fat storage*), infarcendo gli spazi tra le fibre muscolari se non addirittura all'interno delle stesse o dell'epatocita. Il grado di questa infiltrazione è fortemente correlato con la sensibilità insulinica <sup>10</sup>. I meccanismi attraverso i quali l'espansione del tessuto adiposo nelle sue sedi fisiologiche ed ectopiche influenza l'azione dell'insulina sono stati oggetto di una attiva e vivace ricerca che ha definito come il tessuto adiposo bianco rappresenta il baricentro di una complessa rete di segnali endocrini, paracrini ed autocrini, capaci di regolare, tra l'altro, il bilancio energetico, il metabolismo glucidico e lipidico ed il Sistema Nervoso Centrale (SNC).

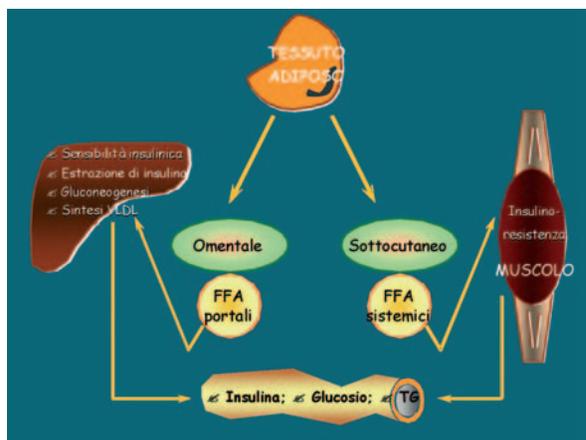
## Tessuto adiposo ed insulino-resistenza

Il legame tra adiposità ed insulino-resistenza è noto da tempo, così come è nota la relazione tra adiposità (indice di massa corporea - *body mass index*, BMI) ed azione insulinica, ma è la distribuzione adiposa il principale determinante della sensibilità insulinica. L'accumulo di tessuto adiposo centrale si associa ad un difetto di azione insulinica, mentre la distribuzione periferica dell'adipe sembra giocare un ruolo meno importante dal punto di vista metabolico <sup>8</sup>. Studi eseguiti con tomografia assiale computerizzata (TAC) hanno dimostrato che i soggetti con eccesso di grasso viscerale o intra-addominale sono molto più resistenti all'azione dell'insulina di quanto lo siano gli individui con aumentato deposito sottocutaneo centrale di tessuto adiposo. L'aumento di tessuto adiposo, particolarmente a livello viscerale, svolge un ruolo cruciale nella patogenesi dell'insulino-resistenza e dell'obesità attraverso l'attivazione di meccanismi metabolici ed umorali <sup>11</sup> (Fig. 2).

## Meccanismi metabolici dell'insulino-resistenza nel soggetto obeso

Il tessuto adiposo viscerale sembra essere più sensibile agli stimoli lipolitici cosicché a fronte di uno stimolo lipolitico rilascia massicciamente acidi grassi liberi (FFA) nel circolo portale. L'aumento del flusso di FFA è sostenuto dal deficit d'azione insulinica a livello dell'adipocita. La principale conseguenza dell'insulino-resistenza dell'adipocita è una ridotta disponibilità di glicerolo-3-fosfato, causata dalla ridotta utilizzazione insulino-me-

**Figura 2. Schema dell'effetto dell'aumento della massa adiposa viscerale e sottocutanea.**



VLDL = Lipoproteine di densità molto bassa; FFA = Acidi grassi liberi; TG = Trigliceridi.

diata del glucosio. In queste condizioni è molto ridotta la capacità dell'adipocita di ri-esterificare gli FFA resi disponibili dalla scissione dei trigliceridi di deposito. In condizione di insulino-resistenza questa scissione è particolarmente esaltata per la mancata inibizione da parte dell'insulina della lipasi ormono-sensibile<sup>10</sup>.

Il metabolismo lipidico del tessuto adiposo è influenzato dallo stato energetico dell'adipocita. Il disaccoppiamento respiratorio, che nell'adipocita aumenta la dissipazione di energia e riduce la sintesi di ATP, può influenzare il controllo del metabolismo lipidico, dell'adiposità e della sensibilità insulinica. Alla regolazione di questi eventi partecipano le proteine disaccoppianti (UCPs), la cui presenza correla negativamente con l'accumulo di tessuto adiposo. Di contro, l'induzione farmacologica di UCP1 e UCP3 nel tessuto adiposo riduce la massa adiposa. L'espressione ectopica di UCP1 nel tessuto adiposo bianco, ma non in quello bruno, conferisce resistenza all'obesità, accompagnata da un disaccoppiamento della catena respiratoria e da un aumento della spesa energetica. Anche l'espressione delle proteine-G regolatorie, essenziali per il segnale dell'insulina e delle catecolamine nell'adipocita, è alterata dalla UCP1 ectopica<sup>12</sup>. Queste osservazioni confermano il ruolo delle proteine protonoforiche nel controllo dell'adiposità e della sensibilità insulinica, suggerendo che gli effetti antidiabetici di composti quali i tiazolidinedioni, i fibrati, gli agonisti del  $\beta$ -3, i PUFA e la leptina, possono essere spiegati almeno in parte dai loro effetti sull'energia e sul metabolismo lipidico degli adipociti.

La stessa massa adiposa contribuisce a determinare il flusso di FFA: tanto maggiore è la massa adiposa, tanto maggiore è il rilascio di FFA. L'aumento in circolo degli FFA gioca un ruolo determinante nell'alterazione della sensibilità insulinica. Randle et al. per primi proposero che elevate concentrazioni di FFA potessero competere con l'ossidazione glucidica a livello del tessuto muscolare<sup>13</sup>. Quei risultati, inizialmente ottenuti *in vitro*, hanno trovato successive conferme anche nell'uomo. L'infusione di soluzioni lipidiche comporta la riduzione dell'utilizzazione insulino-mediata del glucosio. Il difetto d'azione insulinica si traduce in una concomitante riduzione dell'ossidazione glucidica (come atteso in base al ciclo di Randle) e della sintesi di glicogeno<sup>14</sup>. Una più attenta valutazione della sequenza temporale di questi effetti ha però dimostrato che il ciclo di Randle non è sufficiente a spiegare completamente il fenomeno. Più recentemente è stato ipotizzato che gli FFA interferiscono con la via del segnale dell'insulina attraverso la fosforilazione in serina PKC (*protein kinase C*) indotta dall'IRS-1 (*insulin receptor substrates*)<sup>15</sup>.

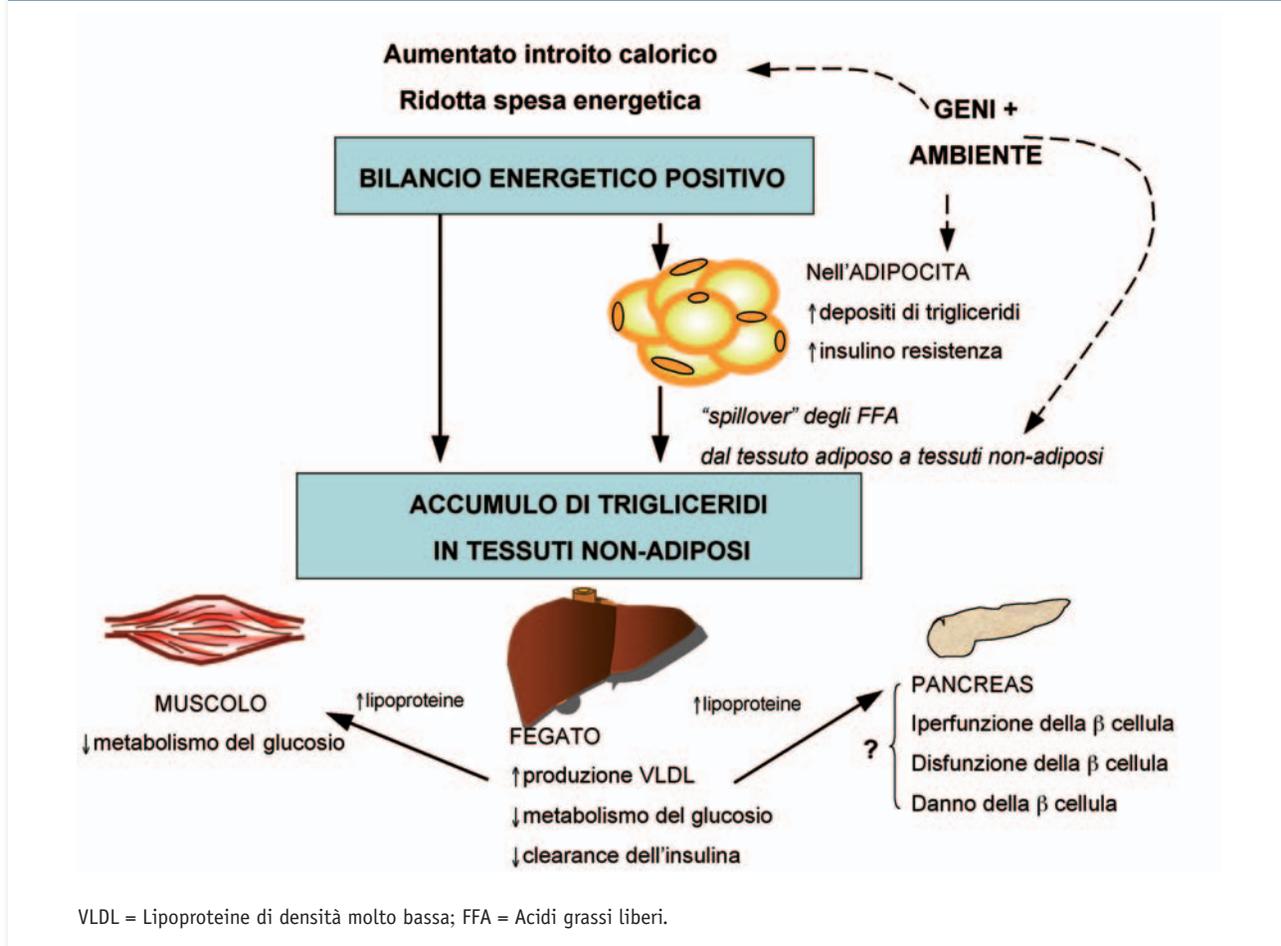
Nel fegato gli FFA causano insulino-resistenza interferendo con la soppressione della glicogenolisi indotta dall'insulina e stimolando la gluconeogenesi. A livello della  $\beta$ -cellula, gli FFA potenziano, a breve termine, la secrezione insulinica stimolata dal glucosio. Questo effetto può rappresentare un fenomeno di adattamento e di compenso, anche se nel lungo termine si può determinare una condizione di lipotossicità che contribuisce alla riduzione della massa  $\beta$ -cellulare ed al difetto secretorio<sup>16</sup>.

L'internalizzazione degli FFA nella cellula può avvenire per diffusione passiva o per trasporto proteino-mediato. Le proteine coinvolte in questo ultimo processo sono la traslocasi (*fatty acid translocase*, FAT), la proteina di trasporto (*fatty acid binding protein*, FABP). Nell'obesità non è chiara l'importanza di questo sistema di trasporto<sup>10</sup>. Kempen et al. hanno dimostrato che il contenuto muscolare di FABP aumenta dopo dieta ipocalorica nelle donne obese, senza modificazioni delle fibre o dell'attività della citrato-sintasi, enzima che riflette la  $\beta$ -ossidazione e la densità mitocondriale<sup>17</sup>. Quindi, diverse tappe enzimatiche coinvolte nei processi cellulari di ossidazione lipidica possono aumentare il rischio di incremento ponderale.

Sebbene una delle principali cause di insulino-resistenza sia la cronica elevazione degli FFA circolanti, i vari acidi grassi liberi possono svolgere azioni contrastanti sulla sensibilità insulinica. Ad esempio, gli acidi grassi poli-insaturi vengono incorporati preferenzialmente nelle membrane come lipidi strutturali, con effetti positivi sulla sensibilità insulinica, sono potenti regolatori dell'espressione dei geni che codificano per enzimi che controllano la sintesi endogena di lipidi e la proliferazione degli adipociti. Al contrario, gli acidi grassi satu-

ri favoriscono l'insulino-resistenza e l'obesità. Gli acidi monoinsaturi, infine, sarebbero neutrali <sup>18</sup>. Recentemente sono state proposte altre due teorie volte a spiegare la relazione tra insulino-resistenza del tessuto

**Figura 3. Un netto bilancio energetico positivo eccede le capacità tampone del tessuto adiposo, portando a gluco-lipotossicità ed all'accumulo di trigliceridi in molti tessuti, in particolare nel tessuto adiposo. L'accumulo di trigliceridi nel tessuto adiposo porta a lipolisi. Questa associata allo sviluppo dell'insulino-resistenza a carico dell'adipocita produce uno "spillover" di FFA verso i tessuti non adiposi, esitando in molte delle disfunzioni tipiche dell'insulino-resistenza e del diabete di tipo 2 (da Lewis et al. 2002, mod. <sup>10</sup>).**



adiposo e obesità. La prima è quella della cosiddetta *ectopic fat storage syndrome* (Fig. 3). Con questo termine si indica l'accumulo di tessuto adiposo al di fuori delle sue fisiologiche localizzazioni. Un esempio di accumulo ectopico di tessuto adiposo è rappresentato dalla lipodistrofia, nella quale, in assenza di tessuto adiposo, l'accumulo ectopico di lipidi nel fegato, nel muscolo e nella β-cellula, esita in una condizione di severa insulino-resistenza. La maggior parte dei pazienti obesi presenterebbe un accu-

mulo ectopico di lipidi in questi tessuti. In effetti il grado di infiltrazione lipidica di muscolo e fegato correla fortemente con la sensibilità insulinica <sup>19</sup>. Anche l'aumento di volume degli adipociti si accompagnerebbe ad insulino-resistenza. Tale fenomeno indicherebbe l'incapacità del tessuto adiposo ad espandersi e a compensare l'aumentato apporto energetico. In conclusione, una lipodistrofia acquisita potrebbe costituire il legame tra adiposità e insulino-resistenza. La seconda teoria è quella che vede il tessuto adiposo come "organo endocrino", capace di secerne fattori con potenti effetti a distanza.

## Meccanismi umorali dell'insulino-resistenza nel soggetto obeso

Il tessuto adiposo secreta numerosi fattori ed ormoni in risposta a stimoli extracellulari ed a variazioni metaboliche. Le proteine secrete dal tessuto adiposo includono molecole biologicamente attive (Fig. 1), quali proteine ad attività ormonale (come la leptina, l'adiponectina e la resistina), citochine infiammatorie (come il *tumor necrosis factor alpha* – TNF $\alpha$ ), l'interleuchina 6 (IL-6), fattori fibrinolitici e vasoattivi (come PAI-1 ed angiotensinogeno) ed altri fattori. L'adipocita, nel suo adattamento di fronte ad un eccesso energetico, produce queste molecole che entrano nella regolazione del bilancio energetico di altri tessuti quali cervello (Fig. 4), muscolo e fegato. Oltre all'azione sul metabolismo, le adipochine svolgono un ruolo nei processi di infiammazione e nella risposta immunologica ed il loro aumento ha portato ad assimilare l'obesità ad una patologia "infiammatoria". Agiscono in maniera endocrina, autocrina e paracrina ed uno squilibrio in questo *network* è uno dei meccanismi alla base dell'insulino-resistenza, nonché di alcuni meccanismi di flogosi e trombofilici che sono alla base della degenerazione aterosclerotica e del rischio cardiovascolare, associate all'aumentata morbilità e mortalità, legate all'obesità ed al diabete <sup>7 20 21</sup>.

La leptina è il prodotto del gene *Ob*. È stato proposto che la leptina giochi un ruolo maggiore nel legame obesità insulino-resistenza. È un ormone secreto principalmente dal tessuto adiposo ed agisce sia a livello del SNC che perifericamente nella regolazione dell'appetito, del peso corporeo e complessivamente sul bilancio energetico. La leptina agisce in risposta a vari stimoli, inclusa l'insulina, riveste numerosi ruoli nel metabolismo lipidico, sull'ematopoiesi, sulla funzione della  $\beta$ -cellula, sulla funzione riproduttiva, sulla risposta immunitaria. Nell'uomo l'iperleptinemia caratterizza obesità e diabete di tipo 2, suggerendo il ruolo della leptino resistenza e non della leptino deficienza associata agli stati di insulino-resistenza. I dati relativi all'azione della leptina sulla sensibilità insulinica sono contraddittori. La maggior parte delle osservazioni *in vitro* sembra suggerire un ruolo inibitorio sul metabolismo del glucosio attraverso un'alterazione del segnale insulinico, mentre gli studi *in vivo* mostrano un ruolo insulino sensibilizzante <sup>7 20 21</sup>.

Il TNF $\alpha$  è una citochina pro-infiammatoria secreta dal tessuto adiposo e risulta aumentata nell'obesità e nei soggetti insulino-resistenti. Essa ha un ruolo chiave nella modulazione del metabolismo adipocitario, con un ruolo diretto in processi insulino-mediati che vanno dalla omeostasi glucidica al metabolismo lipidico. Per esempio regola la produzione di alcuni fattori derivati

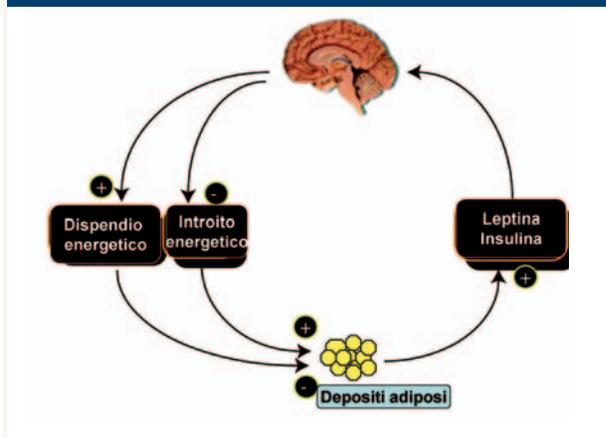
dagli adipociti coinvolti nella captazione e nel metabolismo dei lipidi, che includono la lipoprotein-lipasi (LPL), le proteine di trasporto (FATP – *fatty acid transport protein*) e l'acyl CoA sintetasi (ACS). L'effetto complessivo del TNF $\alpha$  è quello di diminuire la lipogenesi e di aumentare la lipolisi. Immesso in circolo, partecipa al decremento della sensibilità insulinica tramite l'inibizione di alcune tappe dell'attivazione del segnale insulinico (in particolare, la fosforilazione del recettore insulinico e dei suoi principali substrati IRS-1/2) (Fig. 5) a livello delle cellule insulino-sensibili con conseguente alterazione del trasporto intracellulare di glucosio (Fig. 5), della massa  $\beta$ -cellulare e della disfunzione endoteliale. Secreto in loco, il TNF $\alpha$  svolge un'azione paracrina, determinando una riduzione dei processi di differenziazione dell'adipocita. Oltre ad interferire con il segnale insulinico, il TNF $\alpha$  riduce l'espressione di PPAR- $\gamma$  (*peroxisome proliferator-activated receptor  $\gamma$* ) e di SREBP (*sterol regulated element binding protein*), fattori di trascrizione che svolgono un ruolo importante nella differenziazione adipocitaria e nella sintesi di enzimi chiave del metabolismo glucidico e lipidico. Attraverso la sua azione pro-infiammatoria e l'attivazione di NFkB (*nuclear factor kappa B*) aumenta l'espressione di molecole endoteliali come VCAM1 (*vascular cell adhesion molecule-1*), selectina, ICAM (*intracellular adhesion molecule-1*) e IL-6 (interleuchina 6), che attivano l'adesione dei monociti all'endotelio della parete arteriosa, favorendo presumibilmente i processi aterogenetici. Infine, il TNF $\alpha$  è stato implicato nello sviluppo della disfunzione della  $\beta$ -cellula pancreatica e nello sviluppo della resistenza insulinica nel pancreas <sup>7 20-22</sup>.

Il tessuto adiposo (e quello viscerale in particolar modo) produce almeno il 30% dei livelli circolanti di IL-6, rendendo ragione dell'aumento dei tassi plasmatici di IL-6 nel soggetto obeso. La riduzione dell'azione insulinica consegue all'inibizione IL-6-mediata del GLUT-4, della glicogenesi epatica e della LPL (lipoproteinlipasi). IL-6 aumenta l'espressione delle molecole di adesione endoteliale ed è un potente induttore epatico di produzione dei fattori di flogosi come la proteina C-reattiva ed il fibrinogeno <sup>20-21 23</sup>. Livelli elevati di IL-6 sono stati associati con il rischio coronarico e l'aterosclerosi.

La resistina è una nuova proteina di 12,5 kDa, secreta dagli adipociti, che appartiene ad una famiglia di molecole tessuto-specifiche che fu inizialmente così chiamata perché coinvolta nella riduzione dell'azione insulinica. La resistina è stata scoperta nel corso della caratterizzazione dei geni inibiti o modulati da agenti insulino sensibilizzanti (TZD – tiazolidinedioni) espressi nel tessuto adiposo di ratto. La sua espressione è regolata, con meccanismi solo parzialmente noti, da molti agenti ed

ormoni, compresi i tiazolidinedioni, l'insulina, il  $TNF\alpha$  e il GH (ormone della crescita). La somministrazione della proteina ricombinante in animali sani provoca una riduzione della tolleranza al glucosio e dell'azione insulinica

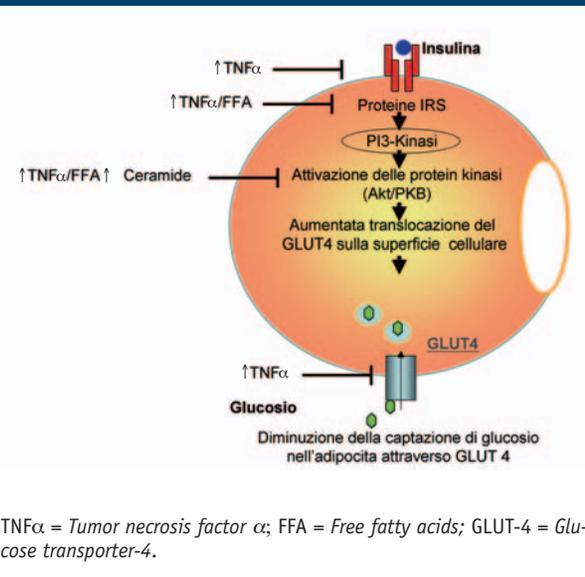
**Figura 4. Feedback negativo sulla regolazione della massa grassa da parte della leptina e dell'insulina (da Schwartz, 2004, mod.)<sup>39</sup>.**



ed i livelli di resistina sono stati trovati incrementati in alcune forme genetiche o indotte da ipernutrizione di obesità. La somministrazione di anticorpi anti-resistina a topi obesi aumenta la sensibilità insulinica a livello sistemico. Il ruolo della resistina nell'obesità umana non è ancora chiaro, ma i livelli di resistina sono marcatamente aumentati negli obesi e nei modelli animali insulino-resistenti e sono diminuiti dal trattamento con insulino sensibilizzanti (TZD). Il ruolo metabolico di questo ormone dovrà essere meglio definito nel prossimo futuro<sup>20-21 24</sup>.

L'adiponectina è una proteina secreta dall'adipocita. La sua espressione genica è aumentata varie volte durante l'adipogenesi ed è regolata da vari effettori dell'insulina. Nell'obesità la regolazione dell'espressione genica è alterata, risultando meno espressa nel tessuto adiposo del ratto e dell'uomo obeso. L'adiponectina è presente nel plasma con concentrazioni comprese tra 5 e 30 mg/ml, pari a circa lo 0,05% di tutte le proteine circolanti e con un valore di tre ordini superiore a quello di molti altri ormoni. Esiste una chiara relazione inversa tra adiponectina e massa adiposa nell'uomo: nei soggetti obesi i livelli circolanti sono inferiori a quelli dei controlli normali. La variazione del peso corporeo si associa a variazioni inverse dei livelli circolanti di adiponectina. Una correlazione inversa esiste anche con gli indici di sensibilità insu-

**Figura 5. Negli stati di insulino-resistenza il segnale insulinico è ridotto a vari livelli che includono: il legame insulina-recettore, la fosforilazione e l'attività tirosin-chinasi del recettore, la fosforilazione delle proteine IRS, l'attivazione a valle di proteine insulino sensibili (Akt/PKB) attraverso PI3K e la sintesi e traslocazione dei trasportatori GLUT4 sulla membrana cellulare. Di particolare importanza appare il decremento dell'attività di IRS-1. I fattori circolanti rilasciati dall'adipocita ( $TNF\alpha$ ) e gli FFA appaiono giocare un ruolo nell'insulino-resistenza, inibendo il segnale insulinico (da Arner, 2003, mod)<sup>20</sup>.**



$TNF\alpha$  = Tumor necrosis factor  $\alpha$ ; FFA = Free fatty acids; GLUT-4 = Glucose transporter-4.

linica. La somministrazione dell'ormone nell'animale insulino-resistente migliora la sensibilità insulinica aumentando l'ossidazione degli FFA nel muscolo e fegato. Le vie del segnale coinvolte in questi processi di insulino sensibilizzazione sembrano essere mediate dalla protein-chinasi-AMP dipendente (AMPK). L'adiponectina inibisce la produzione endogena di glucosio, sensibilizzando gli epatociti all'azione insulinica e comporta la diminuzione dei livelli plasmatici di FFA e del contenuto di trigliceridi nel muscolo e nel fegato. A livello muscolare, l'adiponectina attiva la fosforilazione insulino-mediata dei residui tirosinici del recettore di membrana e dell'IRS-1. Più recentemente è stata sperimentalmente evidenziata la sua funzione anti-infiammatoria ed antiaterogena a livello del tessuto vascolare. La riduzione dei livelli di adiponectina in concomitanza con l'accumulo di tessuto adiposo si

associa in effetti ad uno stato di cronica infiammazione. Questa risposta è sostenuta dalla produzione adipocitaria di TNF $\alpha$ , IL-6, MCP-1, aptoglobina e molte altre sostanze pro-infiammatorie, ma recenti osservazioni indicano anche la partecipazione dei macrofagi che infiltrano il tessuto adiposo <sup>20-21 25-26</sup>.

## Fisiopatologia dell'insulino-resistenza nell'obesità

Il muscolo scheletrico è il principale tessuto periferico bersaglio dell'insulina, responsabile dell'80-90% dell'utilizzazione di glucosio negli stati insulino-stimolati. Un'adeguata azione insulinica a livello muscolare svolge, quindi, un ruolo fondamentale nella patogenesi delle alterazioni metaboliche dell'obesità e del diabete di tipo 2 <sup>27</sup>. *In vitro*, le cellule muscolari di soggetti severamente obesi mostrano una riduzione sia del numero dei recettori che della loro capacità di essere fosforilati. È stata anche osservata una riduzione dell'IRS-1 e della subunità p85 della fosfatidil inositolo-3-chinasi (PI3-K), nonché della loro fosforilazione. Nel soggetto obeso, il GLUT-4 è normalmente espresso e la sua traslocazione in risposta ad un esercizio moderato è conservata, mentre risulta alterata quella indotta dall'insulina, con conseguente riduzione della captazione di glucosio insulino-mediata. Al ridotto trasporto transmembrana si associa l'alterazione di tutte le successive tappe del metabolismo intracellulare del glucosio <sup>28</sup>. La fosforilazione del glucosio appare alterata, con normale struttura dell'esochinasi e ridotta attività enzimatica. Questo difetto può riflettere un'alterata traslocazione dell'enzima dal mitocondrio alla membrana cellulare o una ridotta efficienza nel rifornimento di ATP (adenosina trifosfato). Sia la via ossidativa che quella glicogeno-sintetica sono coinvolte nell'insulino-resistenza a livello del muscolo striato. La sintesi di glicogeno può essere compromessa quale conseguenza del minor ingresso e fosforilazione del glucosio circolante, ma è stata riportata anche un'intrinseca riduzione dell'attività della glicogeno-sintetasi.

L'eccesso di FFA, condizione tipica dell'obeso, inibisce la captazione di glucosio da parte del muscolo. Studi recenti condotti con risonanza magnetica in spettroscopia hanno contribuito a fare luce su questi meccanismi. Si è così potuto dimostrare, in presenza di insulino-resistenza o di elevati livelli di FFA, una riduzione del contenuto muscolare di glucosio-6-fosfato ed una riduzione del 50% della traslocazione insulino-stimolata del GLUT-4 e della glicogenosintesi <sup>29</sup>.

Non solo gli FFA circolanti possono interferire con l'azione insulinica, ma lo stesso accumulo ectopico di lipidi nel muscolo compromette la risposta all'azione biologica dell'insulina. In uno studio condotto su grandi obesi sottoposti a diversione bilio-pancreatica, il miglioramento della sensibilità insulinica correlava con la riduzione del contenuto in trigliceridi del muscolo piuttosto che con i livelli plasmatici di FFA <sup>30</sup>. Nell'obesità è stato anche descritto un ridotto flusso ematico nei muscoli della gamba a riposo, una ridotta vasodilatazione indotta dall'insulina ed una riduzione della densità capillare. Tutti questi fattori contribuiscono a ridurre la disponibilità di glucosio ed insulina, favorendo il minor utilizzo muscolare di glucosio. Infine, il muscolo del soggetto obeso contiene un numero ridotto di fibre di tipo I (ossidative), con prevalenza di fibre di tipo II (glicolitiche), meno sensibili all'azione insulinica <sup>31</sup>.

Più dibattuto è il ruolo della produzione epatica di glucosio nella patogenesi dell'insulino-resistenza in corso di obesità. In presenza di bassi livelli di insulina a digiuno l'eccesso di FFA circolanti si associa *in vivo* ad un aumento della gluconeogenesi in assenza di variazioni significative della produzione epatica di glucosio <sup>32</sup>. L'iperafflusso epatico di FFA portali concorre a sostenere un'accelerata attività gluconeogenetica grazie al rifornimento energetico che la  $\beta$ -ossidazione genera ed all'attivazione allosterica di alcuni enzimi chiave della gluconeogenesi. La maggiore disponibilità di FFA a livello del fegato comporta anche una minore estrazione epatica di insulina, favorendo il mantenimento di una condizione di iperinsulinemia. Un iperafflusso di FFA al fegato e la concomitanza di iperinsulinemia ed insulino-resistenza favoriscono la sintesi lipidica e di lipoproteine VLDL <sup>10</sup>. Non a caso obesità e diabete tipo 2 sono fortemente associati con la steatosi epatica in assenza di assunzione di alcool (*Non-Alcoholic Fatty Liver Disease*, NAFLD) <sup>33</sup>, anche se non è chiaro se l'una preceda l'altra o se esse conseguano ad un altro processo comune. La NAFLD si può sviluppare anche in soggetti normopeso, osservazione che suggerisce che il suo sviluppo non sia necessariamente dovuto all'eccesso di adiposità. Di contro, la severità della NAFLD va di pari passo con la severità dell'insulino-resistenza, indicando la possibilità di un legame patogenetico la cui reale natura rimane sconosciuta. È stato ipotizzato un coinvolgimento dello stress ossidativo che origina dalla metabolizzazione degli acidi grassi o dall'ingresso dei prodotti della flora batterica intestinale nel circolo mesenterico, che favorirebbe, in individui geneticamente suscettibili, una sostenuta risposta epatica alle

citochine infiammatorie. Il risultato sarebbe l'innesco di un feedback positivo che rinforza insulino-resistenza ed infiammazione.

## Insulino-resistenza ed iperinsulinemia

L'espansione del tessuto adiposo, particolarmente se viscerale, condiziona, quindi, l'azione dell'insulina attraverso meccanismi metabolici e umorali ma non chiarisce se l'insulino-resistenza è la causa o piuttosto la conseguenza dell'obesità. Nelle fasi molto precoci della malattia, quando si sviluppa un rapido aumento del peso corporeo, la sensibilità insulinica è conservata ma sono aumentati i livelli di insulina. L'iperinsulinemia era stata, in passato, interpretata come un adattamento compensatorio all'insulino-resistenza periferica; più recentemente si è osservato come nella fase iniziale dell'obesità, l'iperinsulinemia rifletta piuttosto una disfunzione o disregolazione primitiva della  $\beta$ -cellula<sup>34</sup>. L'insulino-resistenza si svilupperebbe solo più tardi in corso di obesità cronica. Non è quindi irrazionale contraddistinguere i soggetti obesi con iperinsulinemia basale o come insulino-resistenti o come ipersecretori<sup>35</sup>. Di fatto, l'eccesso di insulina circolante può svolgere un ruolo cruciale nell'aumento di peso e nello sviluppo dell'obesità. Nell'uomo, l'iperinsulinemia è un potente predittore dell'incremento ponderale, particolarmente negli individui insulino-sensibili ed è noto come il trattamento con insulina o con secretagoghi induca aumento di peso e dei depositi adiposi<sup>36</sup>.

## Ruolo del Sistema Nervoso Centrale<sup>37-39</sup>

È probabile che il difetto funzionale della  $\beta$ -cellula ed il difetto dell'azione biologica dell'ormone rifletta, in realtà, alterazioni del controllo esercitato dal SNC. Animali con lesioni sperimentali nell'ipotalamo ventro-mediale sviluppano iperinsulinemia in risposta ai pasti o al glucosio somministrato per via orale, con successivo aumento del loro peso corporeo. In questi animali l'insulino-resistenza si sviluppa solo alcune settimane dopo la comparsa dell'obesità; inoltre, la compromissione della innervazione parasimpatica del pancreas, quale consegue ad una vagotomia, previene l'instaurarsi dell'iperinsulinemia e dell'aumento del peso. La sede del difetto primitivo centrale potrebbe però fare rientrare in gioco una deficitaria azione insulinica. Infatti, in sede ipotalamica esistono strutture che presentano classici recettori insulinici e come tali sono aree insulino-sensibili. Animali con *knockout*

specifico del recettore dell'insulina del SNC presentano un aumentato introito calorico, un'espansione del tessuto adiposo bianco e del peso corporeo. Analogamente, la somministrazione di insulina nei ventricoli cerebrali di ratto comporta una significativa riduzione dell'assunzione di cibo e del peso corporeo. È opportuno, peraltro ricordare che l'ipotalamo è la sede dell'azione di un altro fondamentale segnale delle scorte energetiche dell'organismo: la leptina<sup>37</sup>. Più recentemente è stato riportato che alcune regioni dell'ipotalamo possono fungere da sensore dello stato nutritivo dell'organismo sulla scorta del metabolismo locale del glucosio e degli acidi grassi<sup>38</sup>.

## Conclusioni ed implicazioni pratiche

Il tessuto adiposo ha un ruolo essenziale come organo di deposito e come organo endocrino e la sua mancanza o il suo abnorme incremento sono associati ad insulino-resistenza, iperinsulinemia, attivazione della flogosi cronica. Sono questi tre elementi, direttamente o attraverso lo sviluppo di concomitanti alterazioni metaboliche (dislipidemia, intolleranza glucidica o diabete, iperuricemia) ed emodinamiche (disfunzione endoteliale, ipertensione arteriosa) che rendono conto del marcato rischio cardiovascolare di questi individui. Di fronte a questa situazione, il medico ha la necessità ed il dovere di intervenire con l'obiettivo di ridurre il peso corporeo così da diminuire l'impatto delle alterazioni ad esso correlate, soprattutto ricordando che una perdita del 5-10% del peso corporeo può associarsi ad una significativa riduzione delle complicanze croniche dell'obesità. Così, nel *Diabetes Prevention Study* e nel *Diabetes Prevention Program*<sup>40 41</sup>, la riduzione del peso corporeo pari al 5-6% ottenuta in soggetti con un BMI iniziale di 34-35 kg/m<sup>2</sup> mediante dieta ed attività fisica, comportava una riduzione del 58% dell'incidenza di diabete di tipo 2. Pertanto tutti i soggetti con BMI  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup> dovrebbero essere avviati ad un programma di modificazione dello stile di vita, previa individuazione dell'obiettivo terapeutico. Nei soggetti refrattari a tale programma potrà essere indicato un trattamento farmacologico, previa attenta discussione relativa ai possibili effetti indesiderati.

In Italia due sono i farmaci autorizzati per il trattamento dell'obesità: sibutramina e orlistat.

La *sibutramina* inibisce la ricaptazione della noradrenalina e della serotonina. Si usa come farmaco aggiuntivo nel trattamento dell'obesità per soggetti con BMI  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup> (senza comorbidità associata) o per soggetti con BMI  $\geq 27$  kg/m<sup>2</sup> ma con presenza di altri fattori di rischio come diabete di tipo 2, ipertensione,

o dislipidemia. La sistematica revisione della letteratura <sup>42</sup> dimostra una riduzione media del peso corporeo dopo un anno di trattamento pari a 4,5 kg in più rispetto al placebo, con un aumento del 20-30% della possibilità di perdere almeno il 5% del peso iniziale. L'uso del farmaco si associa ad un modesto aumento della frequenza cardiaca e discreto miglioramento del controllo glicemico in caso di diabete <sup>43</sup> e riduzione della insulino-resistenza <sup>44</sup>.

*Lorlistat*, un inibitore della lipasi pancreatica, riduce l'assorbimento dei grassi alimentari. L'uso è autorizzato in Gran Bretagna e in Italia in aggiunta ad una dieta lievemente ipocalorica con le stesse indicazioni viste per la sibutramina. Da una recente meta-analisi si evince un calo ponderale medio di 2,6 e 2,9 kg a 6 e 12 mesi di trattamento. L'uso del farmaco è stato anche associato ad una riduzione del 37% del rischio di sviluppare diabete tipo 2 in uno studio di 4 anni (*XENDOS, XENical in the prevention of Diabetes in Obese Subjects*). In questi pazienti si assisteva ad un miglioramento dei fattori di rischio cardiovascolare. Il trattamento si associa ad un miglioramento della sensibilità insulinica e del controllo glicemico <sup>45</sup>.

Altri farmaci dovrebbero rendersi disponibili nel prossimo futuro. Tra questi il *rimonabant*, un inibitore selettivo del recettore CB1, uno dei due recettori del Sistema Endocannabinoide. Nell'animale il blocco si associa ad un fenotipo magro con resistenza all'obesità indotta dall'alimentazione. I risultati ottenuti dalla Fase III della sperimentazione clinica (*RIO-Lipids o rimonabant in obesità*) in cui si confronta il rimonabant con placebo, mostrano che, dopo un anno di terapia, i pazienti in sovrappeso od obesi con dislipidemia (trigliceridi elevati, basso colesterolo HDL) perdevano in media 8,6 kg, con una riduzione media della circonferenza vita di 9,1 cm ed un aumento del 23% del colesterolo HDL, una diminuzione del 15% dei trigliceridi e significativi miglioramenti nel metabolismo dei glucidi e nei livelli d'insulina. La recente scoperta di recettori CB1 a livello del tessuto adiposo ha fatto ipotizzare che il rimonabant possa possedere un effetto diretto sull'adipocita, che potrebbe contribuire a produrre gli effetti benefici di questo farmaco sull'obesità addominale e sulla concomitante sindrome metabolica <sup>46</sup>.

Ciononostante, soprattutto nel caso di una grande obesità, il trattamento medico raramente fornisce risultati che si mantengono nel tempo, così che, in questi pazienti, la chirurgia bariatrica ha preso sempre più piede. La recente pubblicazione dei risultati dello *Swedish Obese Subjects Study* <sup>47</sup> ha dimostrato un calo ponderale del 23 e del 16% a 2 e 10 anni dall'inter-

vento. Rispetto ad un gruppo di individui obesi trattati convenzionalmente, i soggetti sottoposti a terapia bariatrica presentavano una maggior frequenza di correzione dei disturbi del metabolismo glucidico, lipidico e purinico, nonché dei livelli pressori. Inoltre risultava significativamente inferiore l'incidenza di diabete, ipertrigliceridemia ed iperuricemia pur in assenza di una normalizzazione del peso corporeo. D'altra parte in soggetti sottoposti a diversione biliopancreatica, nonostante che a 6 mesi il BMI rimanesse ancora nell'ambito dell'obesità, è stato possibile osservare la normalizzazione della sensibilità insulinica, della espressione del GLUT-4 muscolare e dei livelli di leptinemia, variazioni che risultavano correlate alla deplezione dei depositi ectopici di tessuto adiposo a livello del muscolo scheletrico <sup>48</sup>.

Se da una parte la riduzione del peso corporeo rappresenta un obiettivo razionale per modulare i fattori di rischio, soprattutto cardiovascolari, un approccio alternativo è quello di ridurre l'alter-ego dell'obesità: l'insulino-resistenza. Fino al 1997 la metformina e le altre biguanidi sono stati i soli farmaci utilizzati per la terapia dell'insulino-resistenza. La metformina, farmaco già ampiamente utilizzato, esercita un'azione insulino-sensibilizzante, non influenza il peso corporeo e migliora alcuni dei parametri della sindrome metabolica. Più recente è l'introduzione nella farmacopea dei TZD, agonisti dei PPAR- $\gamma$  <sup>49</sup>. Questi ultimi sono recettori nucleari che esercitano una funzione di controllo sull'espressione genica di numerose proteine coinvolte nei processi biologici dell'adipocita, esercitando una funzione centrale nella regolazione dell'adipogenesi. Infatti, essi influenzano la differenziazione del pre-adipocita ad adipocita e modulano la sensibilità insulinica. I farmaci agonisti dei PPAR- $\gamma$  (anche noti come glitazoni) migliorano l'insulino-resistenza e riducono l'iperglicemia. Nel tessuto adiposo promuovono la differenziazione adipocitaria dei piccoli adipociti, insulino-sensibili, a scapito dei grossi adipociti viscerali meno sensibili all'insulina e riducono la lipolisi ed aumentano la captazione e la ri-esterificazione degli FFA. Questo determinerebbe una riduzione della disponibilità dei FFA per altri tessuti. Quindi, l'effetto desensitizzante sull'insulina da parte dei FFA nel muscolo e nel fegato sarebbe ridotto come conseguenza del trattamento con TZD. Inoltre, i TZD alterano l'espressione delle citochine che abbiamo visto essere coinvolte nei meccanismi patogenetici dell'insulino-resistenza e dell'obesità. Resistina, TNF $\alpha$  e leptina, che hanno effetti nel ridurre la sensibilità all'insulina, sono ridotte dopo trattamento con TZD. Al contrario, i TZD aumentano, sia negli animali che nell'uomo, i livelli circolanti di adiponectina. È

Aggiornamento e Formazione in Diabetologia e Malattie Metaboliche

interessante sottolineare che anche la dislipidemia e l'ipertensione che accompagnano l'insulino-resistenza sono migliorate dai glitazoni. Oltre a questi effetti i glitazoni esplicano un'azione anti-infiammatoria ed anti-aterogena, inclusa la riduzione dei livelli di proteina C-reattiva, dell'inibitore-1 dell'attivatore del plasminogeno (PAI-1), del TNF $\alpha$  e dello stress ossidativo. Sulla scorta di queste proprietà sono stati avviati studi di intervento per valutare e validare la capacità di questi farmaci di ridurre il rischio cardiovascolare nel paziente con diabete tipo 2 e con sindrome metabolica. In conclusione, obesità ed insulino-resistenza rappresentano un circolo vizioso che oggi giorno ha preso a viaggiare a velocità tali da generare un eccesso di rischio per diabete e malattie cardiovascolari. L'interruzione di questo ciclo è fondamentale. I presidi farmacologici possono rappresentare un aiuto importante, ma quasi sicuramente non risolutivo. La dimostrazione degli effetti a lungo termine della chirurgia bariatrica è incoraggiante, ma non può essere vista come una soluzione alla luce del formidabile aumento della prevalenza dell'obesità non solo tra gli adulti ma anche, se non soprattutto, nell'infanzia e nell'adolescenza. Forse la soluzione potrebbe stare nello sviluppare una forte resistenza non all'insulina quanto nei confronti di un moderno ma deleterio stile di vita.

## Bibliografia

- 1 [www.cdc.gov/nchs/products/elec\\_prods/subject/nhanes3.htm](http://www.cdc.gov/nchs/products/elec_prods/subject/nhanes3.htm).
- 2 WHO. *Obesity and overweight*. [www.who.int/entity/dietphysicalactivity/publications/facts/obesity/en/](http://www.who.int/entity/dietphysicalactivity/publications/facts/obesity/en/).
- 3 Zimmet P, Alberti KG, Shaw J. *Global and societal implications of the diabetes epidemic*. Nature 2001;414:782-7.
- 4 Ford ES, Giles WH, Mokdad AH. *Increasing prevalence of the metabolic syndrome among U.S. adults*. Diabetes Care 2004;27:2444-9.
- 5 Wells. *Adipose tissue, a neglected subject*. JAMA 1940;114:2177-83; 2284-9.
- 6 Cinti S. *The adipose organ*. Milano: Kurtis 1999.
- 7 Fruhbeck G, Gomez-Ambrosi J, Muruzabal FJ, Burrell MA. *The adipocyte: a model for integration of endocrine and metabolic signaling in energy metabolism regulation*. Am J Physiol Endocrinol Metab 2001;280:E827-47.
- 8 Bonora E, Del Prato S, Bonadonna RC, Gulli G, Solini A, Shank ML, et al. *Total body fat content and fat topography are associated differently with in vivo glucose metabolism in non obese and obese non diabetic women*. Diabetes 1992;41:1151-9.
- 9 Reitman ML, Mason MM, Moitra J, Gavrilova O, Marcus-Samuels B, Eckhaus M, et al. *Transgenic mice lacking white fat: models for understanding human lipotrophic diabetes*. Ann N Y Acad Sci 1999;892:289-96.
- 10 Lewis GF, Carpentier A, Adeli K, Giacca A. *Disordered fat storage and mobilization in the pathogenesis of insulin resistance and type 2 diabetes*. Endocr Rev 2002;23:201-29.
- 11 Kahn SE, Prigeon RL, Schwartz RS, Fujimoto WY, Knopp RH, Brunzell JD, et al. *Body fat distribution, insulin sensitivity and Islet  $\beta$ -cell function as explanations for metabolic diversity*. J Nutr 2001;131:354S-60S.
- 12 Kopecky J, Rossmeisl M, Flachs P, Brauner P, Sponarova J, Matejkova O, et al. *Energy metabolism of adipose tissue – physiological aspects and target in obesity treatment*. Physiol Res 2004;53(Suppl 1):S225-32.
- 13 Randle PJ, Garland PB, Hales CN, Newsholme EA. *The glucose fatty-acid cycle. Its role in insulin sensitivity and the metabolic disturbances of diabetes mellitus*. Lancet 1963;1:785-9.
- 14 Ferrannini E, Barrett EJ, Bevilacqua S, DeFronzo RA. *Effect of fatty acids on glucose production and utilization in man*. J Clin Invest 1983;72:1737-47.
- 15 Shulman GI. *Cellular mechanisms of insulin resistance*. J Clin Invest 2000;106:171-6.
- 16 Boden G, Shulman GI. *Free fatty acids in obesity and type 2 diabetes: defining their role in the development of insulin resistance and  $\beta$ -cell dysfunction*. Eur J Clin Invest 2002;32:14-23.
- 17 Kempen KP, Saris WH, Kuipers H, Glatz JF, Van Der Vusse GJ. *Skeletal muscle metabolic characteristics before and after energy restriction in human obesity: fibre type, enzymatic beta-oxidative capacity and fatty acid-binding protein content*. Eur J Clin Invest 1998;28:1030-7.
- 18 Lovejoy JC. *Dietary fatty acids and insulin resistance*. Curr Atheroscler Rep 1999;1:215-20.
- 19 Yki-Jarvinen H. *Ectopic fat accumulation: an important cause of insulin resistance in humans*. J R Soc Med 2002;95(Suppl 42):39-45.
- 20 Arner P. *The adipocyte in insulin resistance: key molecules and the impact of the thiazolidinediones*. Trends Endocrinol Metab 2003;14:137-45.
- 21 Fantuzzi G. *Adipose tissue, adipokines, and inflammation*. J Allergy Clin Immunol 2005;115:911-9; quiz 920.
- 22 Hotamisligil GS, Shargill NS, Spiegelman BM. *Adipose expression of tumor necrosis factor- $\alpha$ : direct role in obesity-linked insulin resistance*. Science 1993;259:87-91.
- 23 Mohamed-Ali V, Pinkney JH, Coppack SW. *Adipose tissue as an endocrine and paracrine organ*. Int J Obes 1998;22:1145-58.
- 24 Steppan CM, Bailey ST, Bhat S, Brown EJ, Banerjee RR, Wright CM, et al. *The hormone resistin links obesity to diabetes*. Nature 2001;409:307-12.
- 25 Hu E, Liang P, Spiegelman BM. *AdipoQ is a novel adipose-specific gene dysregulated in obesity*. J Biol Chem 1996;271:10697-703.
- 26 Kadowaki T, Yamauchi T. *Adiponectin and adiponectin recep-*

- tors. *Endocr Rev* 2005;26:439-51.
- <sup>27</sup> Baron AD, Brechtel G, Wallace P, Edelman SV. *Rates and tissue sites of non-insulin- and insulin-mediated glucose uptake in humans*. *Am J Physiol* 1988;255:E769-74.
- <sup>28</sup> Kahn BB, Flier JS. *Obesity and insulin resistance*. *J Clin Invest* 2000;106:473-81.
- <sup>29</sup> Roden M. *How free fatty acids inhibit glucose utilization in human skeletal muscle*. *News Physiol Sci* 2004;19:92-6.
- <sup>30</sup> Greco AV, Mingrone G, Giancaterini A, Manco M, Morroni M, Cinti S, et al. *Insulin resistance in morbid obesity: reversal with intramyocellular fat depletion*. *Diabetes* 2002;51:144-51.
- <sup>31</sup> Lillioja S, Young AA, Culter CL, Ivy JL, Abbott WG, Zawadzki JK, et al. *Skeletal muscle capillary density and fiber type are possible determinants of in vivo insulin resistance in man*. *J Clin Invest* 1987;80:415-24.
- <sup>32</sup> Gastaldelli A, Baldi S, Pettiti M, Toschi E, Camastra S, Natali A, et al. *Influence of obesity and type 2 diabetes on gluconeogenesis and glucose output in humans: a quantitative study*. *Diabetes* 2000;49:1367-73.
- <sup>33</sup> Li Z, Clark J, Diehl AM. *The liver in obesity and type 2 diabetes mellitus*. *Clin Liver Dis* 2002;6:867-77.
- <sup>34</sup> Bernard-Kargar C, Ktorza A. *Endocrine pancreas plasticity under physiological and pathological conditions*. *Diabetes* 2001;50(Suppl 1):S30-5.
- <sup>35</sup> Ferrannini E, Natali A, Bell P, Cavallo-Perin P, Lalic N, Mingrone G. *Insulin resistance and hypersecretion in obesity*. *European Group for the Study of Insulin Resistance (EGIR)*. *J Clin Invest* 1997;100:1166-73.
- <sup>36</sup> United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS). *13: Relative efficacy of randomly allocated diet, sulphonylurea, insulin, or metformin in patients with newly diagnosed non-insulin dependent diabetes followed for three years*. *BMJ* 1995;310:83-8.
- <sup>37</sup> Porte D Jr, Baskin DG, Schwartz MW. *Insulin signaling in the central nervous system: a critical role in metabolic homeostasis and disease from C. elegans to humans*. *Diabetes* 2005;54:1264-76.
- <sup>38</sup> Lam TKT, Schwartz GJ, Rossetti L. *Hypothalamic sensing of fatty acids*. *Nature Neuroscience* 2005;8:579-84.
- <sup>39</sup> Schwartz MW, Niswender KD. *Adiposity signaling and biological defense against weight gain: absence of protection or central hormone resistance?* *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:5889-97.
- <sup>40</sup> Tuomilehto J, Lindstrom J, Eriksson JG, Valle TT, Hamalainen H, Ilanne-Parikka P, et al. *Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance*. *N Engl J Med* 2001;344:1343-50.
- <sup>41</sup> Diabetes Prevention Research Group. *Reduction in the evidence of type 2 diabetes with life-style intervention or metformin*. *N Engl J Med* 2002;346:393-403.
- <sup>42</sup> Li Z, Maglione M, Tu W, Mojica W, Arterburn D, Shugarman LR, et al. *Meta-analysis: pharmacologic treatment of obesity*. *Ann Intern Med* 2005;142:532-46.
- <sup>43</sup> Vettor R, Serra R, Fabris R, Pagano C, Federspil G. *Effect of sibutramine on weight management and metabolic control in type 2 diabetes: a meta-analysis of clinical studies*. *Diabetes Care* 2005;28:942-9.
- <sup>44</sup> Tambascia MA, Geloneze B, Repetto EM, Geloneze SR, Picolo M, Magro DO. *Sibutramine enhances insulin sensitivity ameliorating metabolic parameters in a double-blind, randomized, placebo-controlled trial*. *Diabetes Obes Metab* 2003;5:338-44.
- <sup>45</sup> Torgerson JS, Hauptman J, Boldrin MN, Sjostrom L. *XENical in the prevention of diabetes in obese subjects (XENDOS) study: a randomized study of orlistat as an adjunct to lifestyle changes for the prevention of type 2 diabetes in obese patients*. *Diabetes Care* 2004;27:155-61.
- <sup>46</sup> Boyd ST, Fremming BA. *Rimonabant – a selective CB1 antagonist*. *Ann Pharmacother* 2005;39:684-90.
- <sup>47</sup> Sjostrom L, Lindroos AK, Peltonen M, Torgerson J, Bouchard C, Carlsson B; Swedish Obese Subjects Study Scientific Group. *Lifestyle, diabetes, and cardiovascular risk factors 10 years after bariatric surgery*. *N Engl J Med* 2004;351:2683-93.
- <sup>48</sup> Greco AV, Mingrone G, Giancaterini A, Manco M, Morroni M, Cinti S, et al. *Insulin resistance in morbid obesity: reversal with intramyocellular fat depletion*. *Diabetes* 2002;51:144-51.
- <sup>49</sup> Yki-Jarvinen H. *Thiazolidinediones*. *N Engl J Med* 2004;351:1106-18.

**Parole chiave:**

Androgenizzazione • Insulino-resistenza • Attività fisica

**Key words**

Hyperandrogenism • Insulin-resistance • Exercise

**Summary**

*Polycystic ovary syndrome has been viewed primarily as a gynecologic disorder requiring medical intervention to control irregular bleeding, relieve chronic anovulation, and facilitate pregnancy. A large body of evidence has demonstrated an association between insulin-resistance and polycystic ovary syndrome. The former condition has an established link with long-term macrovascular diseases such as type 2 diabetes mellitus, hypertension, and atherosclerotic heart disease, consequences that also are observed in women with polycystic ovary syndrome. In addition, chronic anovulation predisposes women to endometrial hyperplasia and carcinoma. The purpose of this review is to examine the clinical course of this syndrome, which spans adolescence through menopause, and suggest a simple and cost-effective diagnostic evaluation to screen the large numbers of women who may be affected. Therapy, which should be individualized, should incorporate steroid hormones, antiandrogens, and insulin-sensitizing agents. Weight loss by way of reduced carbohydrate intake and gentle exercise is the most important intervention; this step alone can restore menstrual cyclicity and fertility, and provide long-term prevention against diabetes and heart disease. Treatment alternatives should be directed initially toward the most compelling symptom. Longitudinal care is of paramount importance to provide protection from long-term sequelae.*

**Giorgio Tresoldi**

Area Ginecologica,  
Società Italiana di Medicina Generale,  
Milano

**Corrispondenza**

Giorgio Tresoldi  
[tresoldi.giorgio@simg.it](mailto:tresoldi.giorgio@simg.it)

## Sindrome dell'ovaio policistico: inquadramento e gestione in Medicina Generale

Sezione formativa - Articolo 1

**Riassunto**

La sindrome dell'ovaio policistico è stata considerata in passato un disturbo ginecologico che richiedeva interventi del medico al fine di regolarizzare le mestruazioni e facilitare la gravidanza risolvendo l'abituale anovularietà di queste pazienti. Una grande massa di evidenze ha dimostrato un'associazione tra sindrome dell'ovaio policistico e insulino-resistenza e iperandrogenismo. Complicanze vascolari a lungo termine e un aumento del rischio di iperplasia e carcinoma dell'endometrio sono presenti nelle pazienti affette da sindrome dell'ovaio policistico da tempo. Il Medico di Medicina Generale deve identificare segni e sintomi sospetti per sindrome dell'ovaio policistico nelle adolescenti e attuare una valutazione clinica e biochimica che permetta di porre la diagnosi tempestivamente. La terapia, che deve essere individualizzata e concordata con le pazienti, si basa sull'uso di progestinici non androgenici, contraccettivi estroprogestinici, di antiandrogeni e di farmaci insulino-sensibilizzanti. Il calo di peso attraverso una regolare attività fisica costituisce il principale intervento terapeutico; esso previene le complicanze metabolico-vascolari e può anche regolarizzare il ciclo e ripristinare la normale fertilità. La costruzione di una positiva relazione medico-paziente e l'osservazione nel tempo delle pazienti sono altrettanto importanti per il raggiungimento degli obiettivi terapeutici.

Benché le caratteristiche delle pazienti affette da Sindrome dell'ovaio policistico (PCOS) siano state individuate già secoli fa (forse la prima segnalazione può es-

Aggiornamento e Formazione in Diabetologia e Malattie Metaboliche

# MEDIA

sere fatta risalire ad un italiano, Antonio Vallisneri, che nel 1721 osservò una “giovane contadina sposata, moderatamente obesa e infertile, con due ovaie più grandi della norma, bitorzolute e rilucenti, biancastre, proprio come uova di piccione”<sup>1</sup>, si vuole far risalire alla pubblicazione di Stein e Leventhal del 1935<sup>2</sup> la prima descrizione di quella complessa situazione clinica che oggi definiamo come PCOS. Essi descrissero allora sette pazienti maschiline (acneiche ed irsute) con amenorrea, sterilità e grosse ovaie contenenti multiple cisti. Considerata negli scorsi decenni essenzialmente come un disturbo ginecologico che richiedeva interventi medici per controllare le irregolarità mestruali, correggere l’anovulazione e facilitare la gravidanza, la PCOS è ora intesa come una delle più comuni endocrinopatie delle donne in età fertile. Essa si accompagna a evidenti conseguenze sulla funzione riproduttiva, sul metabolismo e sulla salute cardiovascolare delle donne che ne sono affette. Una grande massa di evidenze ha dimostrato un’associazione tra PCOS e insulino-resistenza.

Si stima che circa il 5-10% delle donne in età riproduttiva presentino manifestazioni riconducibili alla PCOS<sup>3-4</sup>. L’etiologia della PCOS non è chiara; studi condotti su familiari di pazienti affette da PCOS hanno suggerito una possibile patogenesi genetica della malattia. Sono state suggerite varie ipotesi tra cui quelle secondo le quali la PCOS sarebbe il risultato di geni che si esprimono in presenza di una vita sedentaria o di un eccesso di alimentazione<sup>5</sup> oppure di una disregolazione della P450c17, enzima chiave della steroidogenesi androgenica<sup>6</sup>. Nella Tabella I sono elencati segni e sintomi rilevabili nelle pazienti affette da PCOS.

Non vi è una definizione universalmente accettata della PCOS. Attualmente la letteratura, soprattutto quella statunitense<sup>8-10</sup>, sostiene che la PCOS possa essere diagnosticata, dopo aver escluso altre cause di irregolarità mestruali e di iperandrogenismo, mediante il riscontro di almeno due delle seguenti condizioni:

- anovulazione o oligoovulazione (abituamente manifestanti con oligo-amenorrea);
- elevati livelli di androgeni circolanti con o senza manifestazioni cliniche di eccesso di androgeni (iperandrogenismo);
- ingrandimento e policistosi delle ovaie ecograficamente definita (cfr. poi il paragrafo sulle indagini strumentali).

Tali criteri definiscono la PCOS come una patologia funzionale e non primariamente come un’alterazione anatomica dell’apparato genitale: l’ingrandimento delle ovaie e la loro presentazione cistica (cioè proprio ciò che dà il nome alla sindrome) non sono necessari per fare dia-

### Tabella I. Segni e sintomi della PCOS (da Slowey, 2001<sup>7</sup>).

- Ovaie ingrandite e policistiche nel 50-75%
- Anomalie dell’increzione di FSH e/o LH (nel 60% delle donne con PCOS si può riscontrare un elevato livello di LH e nel 95% si osserva un elevato rapporto LH/FSH dovuto ad aumentata ampiezza e frequenza della secrezione pulsatile di LH)
- Oligomenorrea (meno di nove cicli mestruali per anno) nel 85-90%
- Amenorrea nel 26- 51%
- Anovulazione e sanguinamenti uterini disfunzionali in un terzo delle pazienti
- Infertilità (55-75%); aborti ricorrenti
- Manifestazioni cutanee di iperandrogenemia come irsutismo (60-90%), acne (24-27%), seborrea e perdita di capelli, fino all’alopecia androgenica
- *Acanthosis nigricans*: [ispessimento iperpigmentato della cute delle pieghe flessorie (senza coinvolgimento delle mucose come accade nella *acanthosis nigricans* paraneoplastica)] è una manifestazione cutanea direttamente correlabile all’iperinsulinismo
- Soprappeso e a volte (26-51%) franca obesità con tipica distribuzione di tipo androide. In tali pazienti possono essere presenti disturbi del sonno (apnee notturne) non del tutto spiegati dalla sola obesità e un quadro clinico più grave sia dal punto di vista metabolico che riproduttivo rispetto alle normopeso.

LH = Ormone luteinizzante; FSH = Ormone follicolo stimolante.

gnosi di PCOS e per converso, la loro sola presenza non permette di fare diagnosi.

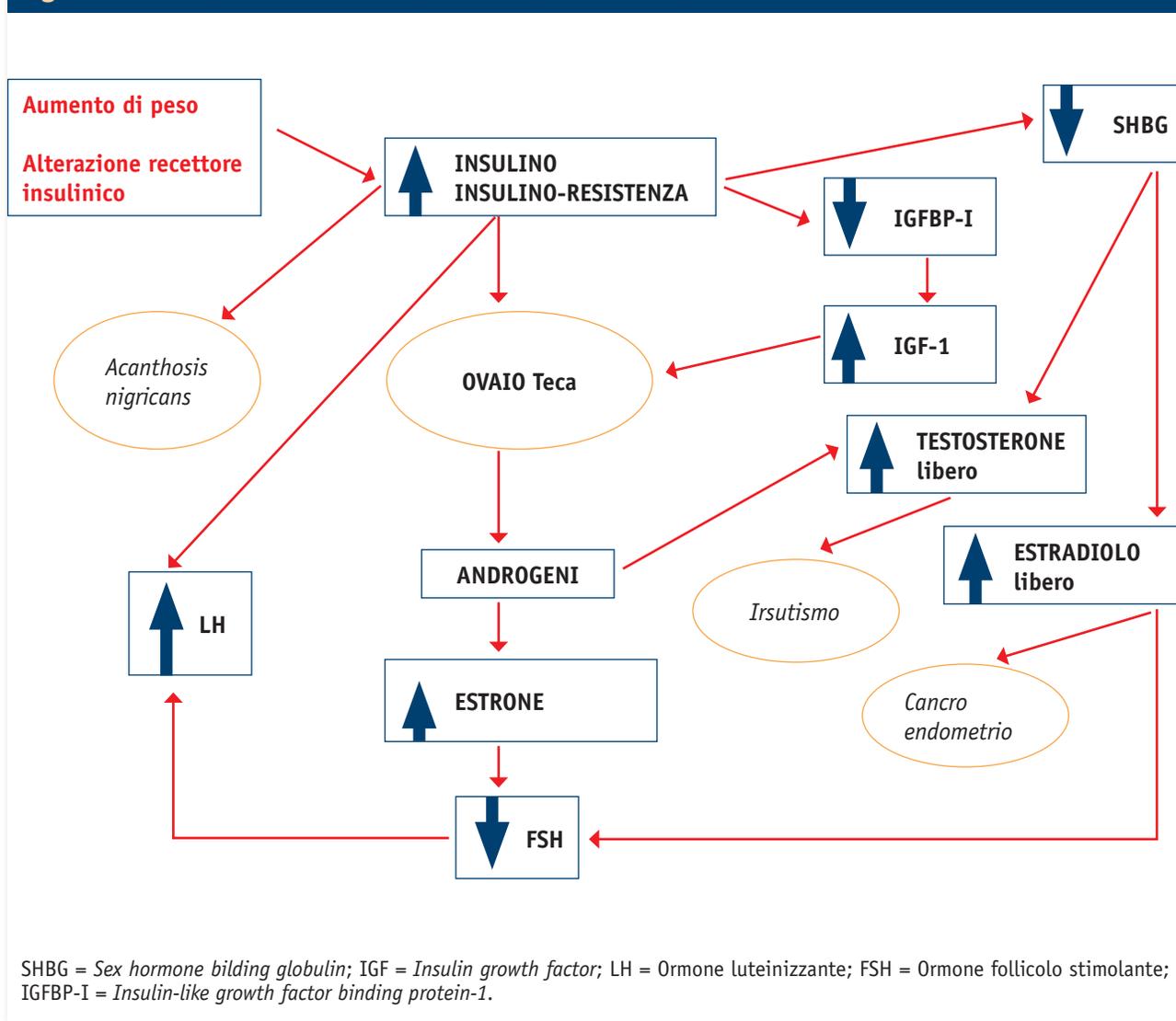
I sintomi esordiscono solitamente in epoca puberale (attenzione ad un pubarca precoce: è un campanello d’allarme perché indicatore di una precoce secrezione androgena), ma possono modificarsi spontaneamente nel tempo. Proprio ciò rappresenta il pericolo per noi medici: inseguire e trattare di volta in volta un segno (l’acne, le irregolarità mestruali, l’infertilità ...) senza affrontare e risolvere il problema fondamentale.

L’iperinsulinemia secondaria all’insulino-resistenza e l’associata iperincrezione di androgeni costituiscono il momento centrale della patogenesi della PCOS. L’insulino-

resistenza è definibile come una condizione per cui una concentrazione normale di insulina produce ridotti effetti biologici e quindi soprattutto un ridotto calo glicemico. Se la funzione pancreatica è intatta, ciò si traduce in una iperinsulinemia compensatoria. Diversi meccanismi contribuiscono all'insulino-resistenza: una diminuita sensibilità dei recettori periferici, una diminuita clearance epatica o un'aumentata sensibilità pancreatica. Gli studi con tecniche come il clamp euglicemico indicano che l'insu-

donne non obese. La presenza di insulino-resistenza non implica un'automata e costante intolleranza al glucosio. La glicemia può essere normale e il difetto della secrezione insulinica può rimanere latente, rivelandosi solo in occasione di eventi che peggiorano l'insulino-resistenza (per esempio una gravidanza nella quale si manifesti un diabete gestazionale o un trattamento con corticosteroidi). Circa il 40% delle donne con PCOS presenta un'intolleranza al glucosio e il 10-20% svilupperà in età adulta un diabete mellito tipo 2. Nelle donne con PCOS il tessuto ovarico rimane sensibile all'azione dell'insulina, nonostante esista una resistenza sistemica all'ormone. L'insulina induce iperandrogenismo agendo sulle cellule della teca ovarica, sia stimolandole direttamente mediante l'at-

**Figura 1. Correlazioni endocrino-metaboliche nella PCOS.**



lino-resistenza è comune nelle pazienti affette da PCOS, siano esse obese o normopeso ed è molto più frequente rispetto a pazienti di peso o età paragonabili. Tuttavia tra le donne affette da PCOS quelle obese hanno una sensibilità all'insulina significativamente minore rispetto alle

tivazione del citocromo P450c17, sia potenziando l'azione dell'ormone luteinizzante (LH); inibisce inoltre la sintesi epatica di SHBG (*sex hormone binding globulin*), sopprimendone i livelli circolanti, con conseguente aumento del testosterone libero e ancora sopprimendo la sintesi epatica della proteina 1 di legame del IGF (*insulin growth factor*), aumentando così la biodisponibilità di IGF-1, altro importante regolatore della sintesi ovarica di androgeni. Da ultimo l'insulina influenza la steroidogenesi gonadica anche modificando a livello ipotalamico la secrezione pulsatile di LH <sup>11</sup> (Fig. 1).

Le conseguenze a lungo termine della PCOS vanno quindi ben al di là del solo apparato genitale e comprendono più elevati rischi di sviluppare patologie di tipo metabolico, cardiovascolare e neoplastico. Le donne con PCOS, infatti, possono andare incontro con maggiore frequenza a <sup>12</sup>:

- obesità con distribuzione del grasso di tipo androide;
- IGT e diabete mellito tipo 2;
- ipertensione arteriosa e disfunzione vascolare endoteliale;
- dislipidemia mista con VLDL (lipoproteine di densità molto bassa) e LDL (lipoproteine a bassa densità) elevate; HDL (lipoproteine ad alta densità) basse e trigliceridi elevati;
- elevati livelli di PAI-1 (inibitore degli attivatori del plasminogeno);
- aterosclerosi delle coronarie e dei vasi periferici e cerebrali;
- iperplasia e carcinoma dell'endometrio (attribuita alla persistente esposizione estrogenica indotta dall'anovularietà caratteristica della PCOS). Non è confermato l'aumento di rischio di tumore dell'ovaio e della mammella segnalato negli scorsi anni in pazienti affette da PCOS; in queste pazienti è difficile discriminare il rischio dovuto alla sola PCOS da quello dovuto all'obesità, all'anovulazione, all'infertilità e alle numerose terapie ormonali cui queste pazienti vengono sottoposte.

Tutte le conseguenze metaboliche presenti nelle donne affette da PCOS sono simili a quelle dei pazienti affetti da sindrome metabolica, che è notoriamente una situazione clinica predisponente e predittiva di aterosclerosi, in particolare di malattia coronarica e cerebrovascolare <sup>13</sup>.

La PCOS va quindi intesa non più solo come malattia di un organo, ma come una malattia sistemica cronica con possibili conseguenze a lungo termine. Proprio la concreta possibilità di prevenire le sue conseguenze patologiche a lungo termine rende ragione del perché sia importante diagnosticare e trattare precocemente le pazienti con PCOS. Il Medico di Medicina Generale (MMG) è nelle condizioni migliori per poter fare una corretta ge-

stione di tali pazienti fino a poco tempo fa considerate di stretta competenza ginecologica o endocrinologica. Soprattutto nell'adolescenza, un intervento che ottenga la modificazione dei fattori di rischio può realmente diminuire la possibilità di ammalare nelle decadi successive e permettere un significativo miglioramento della qualità di vita (anche psicologica) dell'adolescente per la quale il sovrappeso e l'androgenizzazione della cute e dei caratteri sessuali secondari costituisce spesso un pesante fardello.

## Valutazione clinica (Fig. 2)

Anamnesi ed esame obiettivo di una paziente affetta da sospetta PCOS dovranno focalizzarsi sulla ricerca di altre possibili cause che generino sintomi o segni simili a quelli della PCOS (cfr. Tab. II).

### Tabella II. Diagnosi differenziale della PCOS.

- Amenorrea delle sportive
- Iperprolattinemia/prolattinoma
- Ipotiroidismo primitivo
- Tumori virilizzanti ovarici o surrenalici
- Iperplasia surrenalica congenita ad esordio tardivo
- Acromegalia
- Sindrome di Cushing
- Menopausa precoce
- Obesità semplice
- Condizioni correlate all'uso di farmaci (androgeni, acido valproico, ciclosporina, ecc.)

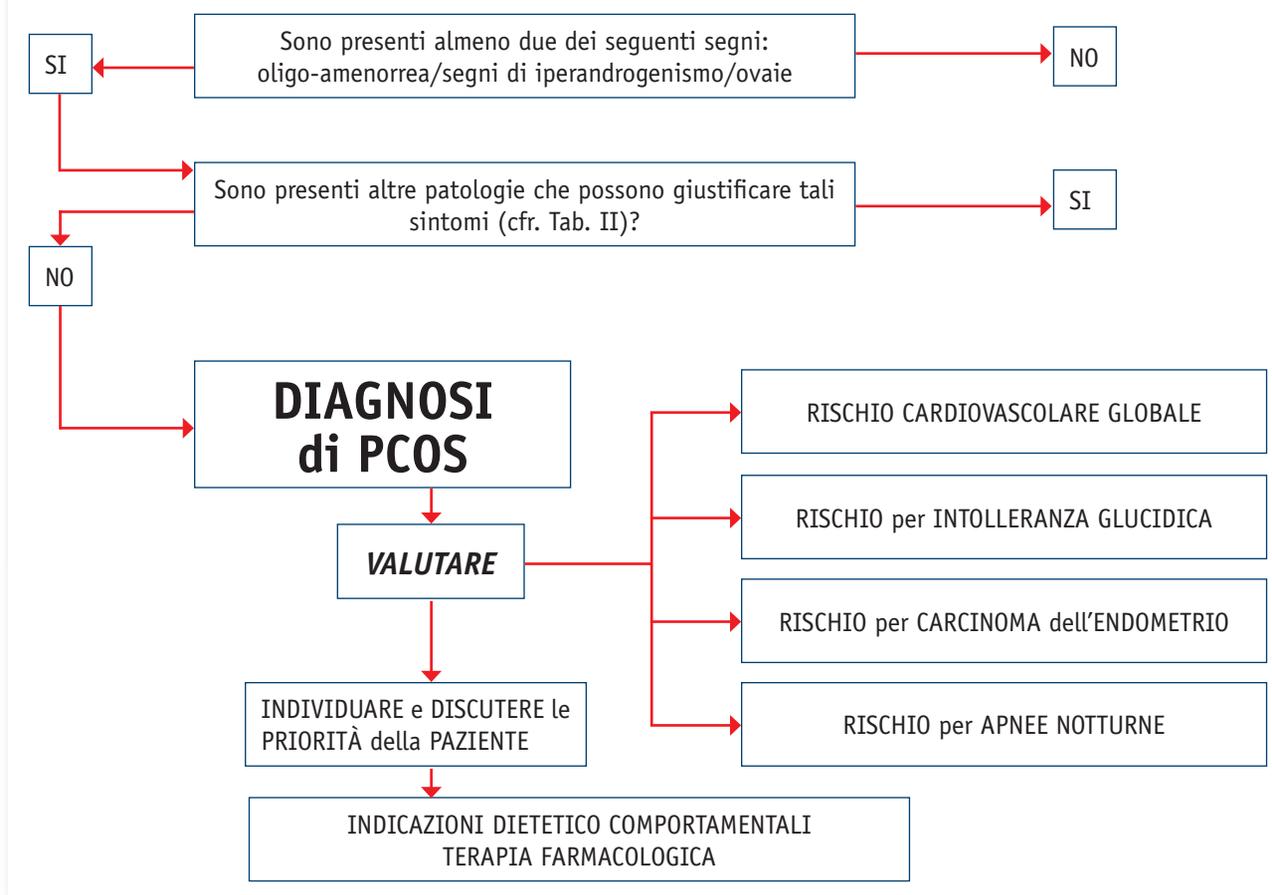
Si dovrà inoltre ricercare la presenza di segni clinici o alterazioni biochimiche espressione di androgenizzazione, di resistenza insulinica, di complicanze a lungo termine e valutare il rischio cardiovascolare globale.

L'anamnesi generale e ginecologica verificherà la presenza di anomalie del ciclo mestruale, la caduta dei capelli; la presenza di fattori di rischio cardiovascolari [fumo, sedentarietà, familiarità per malattie cardiovascolari precoci (prima dei 55 anni nei maschi e 65 anni nelle femmine)] e le modalità di esordio e di evoluzione dei sintomi (una rapida progressione dei sintomi di androgenizzazione suggerisce una sindrome virilizzante, mentre un andamento graduale con esordio nell'adolescenza è più tipico della PCOS).

Nell'esame obiettivo generale si valuterà l'indice di massa corporea (BMI), la circonferenza addominale, la distribuzione del grasso, la presenza di ipertensione arteriosa, di

- *testosterone libero*: solitamente aumentato soprattutto nelle donne con PCOS; utile per stabilire la diagnosi e il monitoraggio delle terapie;

**Figura 2. Valutazione clinica della PCOS: un algoritmo.**



segni di virilizzazione (non comune nella PCOS e suggestivi di tumori virilizzanti ovarici o surrenalici o di iperplasia surrenalica congenita ad esordio tardivo), i caratteristici cambiamenti della cute e degli annessi androgenizzati (acne, alopecia, irsutismo), i segni della sindrome di Cushing e l'*acanthosis nigricans*. L'irsutismo può essere valutato anche mediante scale come quella di Ferriman-Gallwey<sup>14</sup>. Segni e sintomi sono elencati nella Tabella I. Le *indagini di laboratorio*<sup>15</sup> sono di ausilio per la diagnosi differenziale. Nella loro determinazione bisogna tenere conto del rapporto con il periodo ovulatorio e l'indice di massa corporea della paziente (per esempio, l'LH risulta maggiormente elevato nelle donne magre). Vanno richieste quando ragionevoli in base ai riscontri clinici e hanno il seguente razionale:

- escludere una gravidanza con  $\beta$ -HCG;
- confermare l'eccesso di androgeni:
  - *testosterone*: nella PCOS può essere normale, basso o aumentato; utile soprattutto per escludere tumori virilizzanti;

- *diidroepiandrosterone (DHEA)*: un suo valore molto elevato dovrebbe suggerire la presenza di una virilizzazione di origine surrenalica;
- *17-OH-progesterone* permette di escludere un deficit di 21- $\beta$ -idrossilasi e quindi una forma ad esordio tardivo di iperplasia surrenale;
- *cortisolo* ematico e urinario delle 24 ore per escludere la sindrome di Cushing;
- *LH* e *FSH* permettono di escludere un ipogonadismo ipogonadotropo o una menopausa precoce; inoltre il loro rapporto (di solito elevato nella PCOS) è un ulteriore indicatore della presenza della patologia;
- *TSH* (ormone tireostimolante) e *prolattina* per escludere patologie tiroidee ed ipofisarie;
- *glicemia o test con carico orale di glucosio*. L'*American*

*Diabetes Association* riconosce la PCOS come fattore di rischio che giustifica lo screening per il diabete mellito <sup>16</sup>. Non vi è accordo unanime sull'opportunità di uno screening per l'alterata tolleranza glicidica in tutte le donne con PCOS e su quale test debba essere utilizzato;

- *quadro lipidico* come indicatore di rischio cardiovascolare;
- *l'insulina* e le indagini che servono a documentare l'insulino-resistenza non sono considerate indagini di routine nelle pazienti con PCOS. Infatti l'insulina-resistenza nelle obese è sostanzialmente sempre presente e nelle non obese le indagini di laboratorio utilizzabili non sono sempre precise (rapporto insulina-glicemia) o sono indagine (clamp iperinsulinemico-euglicemico).

L'*Ecografia pelvica transvaginale* va eseguita in fase follicolare. È molto più attendibile dell'ecografia addominale per valutare le caratteristiche delle ovaie soprattutto in una paziente che è spesso obesa e inoltre permette una migliore valutazione della rima endometriale. I criteri diagnostici più sensibili sono: il volume ovarico aumentato (> 10mL) e la presenza di almeno 10 follicoli con diametro di 2-9 mm, valutati sia in scansione longitudinale che trasversale. Per la diagnosi è sufficiente che una sola delle ovaie sia interessata dalle alterazioni. La distribuzione periferica dei follicoli e l'ipertrofia dello stroma ovarico possono essere presenti, ma non sono necessari per la diagnosi, essendosi dimostrata la misura del volume ovarico un buon surrogato per la quantificazione dello stroma nella pratica clinica. Questi criteri non si applicano a

donne che stiano assumendo una terapia estroprogestinica. Un'eventuale *biopsia endometriale* o una *isteroscopia* andrà considerata in caso di riscontro ecografico di aumentato spessore endometriale <sup>17</sup>.

La *polisonnografia* è utile se la paziente è obesa e il rischio per apnee è aumentato.

### Approccio terapeutico (Tab. III)

Il primo passo della gestione di una paziente affetta da PCOS è la discussione con lei circa le attuali conoscenze scientifiche sulla PCOS e le priorità o le attese di salute che lei ha in quel momento. Gli obiettivi terapeutici possono essere quindi diversi in relazione all'età della paziente, alla penetranza dei vari sintomi e al desiderio o meno di gravidanza della paziente, e sono:

1. ridurre gli androgeni circolanti e i segni di androgenizzazione;
2. ridurre la resistenza all'insulina e prevenire le complicanze metaboliche a lungo termine;
3. promuovere la riduzione del peso;
4. regolarizzare i cicli mestruali e individuare la forma di contraccezione più adatta per ciascuna paziente;
5. migliorare la funzione riproduttiva, sia nel senso di

**Tabella III. Indicazioni terapeutiche in caso di PCOS.**

| Per tutte le pazienti:<br>DIETA, CALO PONDERALE, ATTIVITÀ FISICA    |                                  |  |
|---|----------------------------------|--|
| Donna che desidera gravidanza                                       |                                  | Donna che non desidera gravidanza  |
| Depilazione/elettrolisi/laser                                       | IRSUTISMO/ACNE                   | Estroprogestinici/spironolattone   |
| Progestinici non androgenici induttori dell'ovulazione Metformina?? | AMENORREA OLIGOMENORREA          | Estroprogestinici Metformina   |
| Clomifene/Gonadotropine   | INDUZIONE OVULAZIONE             | ///  |
| ///   | CONTRACCEZIONE                   | Estroprogestinici non androgenici  |
| Metformina??  | INSULINO-RESISTENZA              | Metformina Glitazoni   |
| Modificazioni stile di vita   | OBESITÀ                          | Modificazione stile di vita  |
| Progestinici non androgenici Metformina??                           | PREVENZIONE CARCINOMA ENDOMETRIO | Contraccettivi estroprogestinici Progestinici non androgenici a cicli Metformina |

6. ripristino dell'ovulazione spontanea che di miglior risposta alle terapie di induzione dell'ovulazione;
7. prevenire le apnee notturne.

L'unica misura terapeutica che è proponibile in tutte le pazienti e che può avere effetti positivi su tutti gli aspetti della PCOS, perché interviene sul meccanismo "patogenetico" della PCOS, è la *riduzione del peso corporeo* mediante una dieta adeguata e un programma sistematico di esercizio fisico aerobico. Attività fisica e calo di peso hanno un significativo impatto non solo sul quadro metabolico, ma anche sulla funzione ovarica e sul ripristino della fertilità delle pazienti sovrappeso. Le donne obese infatti hanno una peggior risposta alle terapie di induzione dell'ovulazione (clomifene citrato e gonadotropine esogene) e alle tecniche di fecondazione assistita (FIVET, ICSI), una minor percentuale di gravidanze e un'augmentata frequenza di aborti spontanei. Pur non essendovi chiare evidenze degli effetti della dieta e dell'esercizio fisico nelle donne con PCOS non obese, sembra prudente suggerire anche a loro di mantenere il peso entro i valori normali <sup>18</sup>.

L'*attività fisica*, così come accade nei pazienti con sindrome metabolica, aumenta la sensibilità all'insulina, riduce il peso corporeo, il grasso viscerale e sottocutaneo meglio della dieta, ha effetti positivi su diversi fattori di rischio cardiovascolare purché sia regolare, sufficientemente intensa e prolungata nel tempo <sup>19</sup>. Una passeggiata a passo rapido per 30-40 minuti almeno tre (meglio cinque) volte la settimana per le persone poco allenate; oppure – se si è allenati – un'ora tre volte a settimana di attività aerobica (nuoto, bicicletta, corsa) costituiscono un adeguato programma di attività fisica.

Gli *estroprogestinici combinati* possono migliorare acne e irsutismo, possono regolarizzare i cicli mestruali e rappresentano un efficace sistema contraccettivo. Gli estrogeni sopprimono l'increzione di LH e quindi la produzione di androgeni ovarici, aumentano la SHBG riducendo il testosterone libero e il suo effetto sui recettori tissutali. È molto importante scegliere preparati che abbiano un tipo di progestinico non androgenico. Benché non vi siano studi che indichino quale sia il contraccettivo ideale per le donne affette da PCOS, si è soliti utilizzare come prima scelta contraccettivi contenenti ciproterone acetato, oppure drospirenone, meno potente del ciproterone acetato, ma ben tollerato e senza rischi di ritenzione idrica (è un analogo dello spironolattone). I contraccettivi orali migliorano certamente acne e irsutismo, proteggono l'endometrio dall'iperestrogenismo, ma possono peggiorare il quadro lipidico, l'insulino-resistenza e l'equilibrio emocoagulatorio. È necessario quindi monitorare attentamente le pazienti <sup>20-21</sup>.

Gli *antiandrogeni*: ciproterone acetato e spironolattone (100-200 mg/die) sono efficaci nel trattamento dell'iperandrogenismo. Possono essere utilizzati da soli, ma spesso – dato il loro potenziale rischio di mascolinizza-

zione fetale – sono prescritti in associazione con preparati estroprogestinici, di cui potenziano gli effetti. Nel caso di utilizzo di spironolattone con drospirenone andrà ridotta la dose di spironolattone e monitorata la potassiemia. La flutamida (250 mg tre volte al dì) è un antiandrogeno non steroideo efficace contro l'irsutismo, ma gravato da possibili gravi effetti a livello epatico che ne limitano molto l'uso <sup>21</sup>.

La rimozione dei peli (meccanica, laser, ecc.) è spesso un necessario completamento delle terapie farmacologiche. L'obiettivo di *migliorare l'insulino-resistenza* è raggiungibile oltre che con le modificazioni del comportamento alimentare e motorio, anche con l'utilizzo di farmaci che inibiscono direttamente il rilascio di insulina dal pancreas (diazossido e octreotide) e di farmaci che migliorano la sensibilità insulinica periferica e che quindi riducono indirettamente la secrezione di insulina, detti perciò insulino-sensibilizzanti: metformina e i glitazonici. Questi farmaci attualmente hanno come unica indicazione autorizzata il diabete mellito tipo 2. La metformina <sup>22</sup> è una biguanide utilizzata da molto tempo nella terapia del diabete di 2 tipo in pazienti sovrappeso. Agisce come insulino-sensibilizzante inibendo il rilascio epatico e l'assorbimento intestinale di glucosio e riducendo la gluconeogenesi. È controindicato in caso di insufficienza epatica o renale, scompenso cardiaco e in tutte quelle condizioni patologiche e non (alcool!!!) che predispongono all'acidosi lattica. Non causa ipoglicemia e può essere somministrata anche a pazienti con insulino-resistenza non diabetici. Provoca spesso nausea, vomito, disgeusia e disturbi gastrointestinali, ma non sono mai stati riportati effetti collaterali gravi a parte l'acidosi lattica. Nelle pazienti affette da PCOS la somministrazione di metformina provoca una riduzione dei livelli serici di insulina, di testosterone libero e totale e un rialzo di SHBG (statisticamente non significativo). Pur senza un significativo effetto sull'indice di massa corporea, la metformina riduce alcuni fattori di rischio cardiovascolari (pressione arteriosa e colesterolo LDL) ed ha effetti anche sulla capacità riproduttiva favorendo, in terapie a breve-medio termine (3-6 mesi), l'ovulazione spontanea e la percentuale di gravidanze. Migliora inoltre la risposta alle terapie con farmaci induttori dell'ovulazione: nelle terapie con metformina e clomifene citrato, infatti, i tassi di ovulazione e di gravidanze sono più alti rispetto a quelle con clomifene citrato da solo.

Il suo utilizzo in gravidanza è controverso. Potrebbe essere indicato per ridurre la percentuale di aborti spontanei e il rischio di diabete gestazionale nelle donne con PCOS, tuttavia – benché sia ritenuto sicuro (categoria B della *Food and Drug Administration*, FDA) – sono disponibili solo studi osservazionali di coorte di piccole

dimensioni con risultati contrastanti sui possibili effetti del farmaco sul feto<sup>23</sup>.

Rosiglitazone e pioglitazone (il troglitazone è stato ritirato dal commercio nel 2000 per la grave epatotossicità dimostrata) possono migliorare l'azione dell'insulina nel fegato, nel muscolo scheletrico e nel tessuto adiposo. Come il troglitazone migliorano l'insulino-resistenza, la tolleranza al glucosio e l'iperandrogenemia, ma il loro effetto sull'irsutismo è modesto. Sono controindicati in presenza di insufficienza cardiaca ed epatica e possono presentare diversi effetti collaterali tra cui l'aumento di peso e la ritenzione idrica. Non esistono sufficienti studi sulla loro sicurezza ed efficacia nelle terapie a lungo termine<sup>23-24</sup>.

Relativamente alla *prevenzione del carcinoma dell'endometrio*: alcuni<sup>11</sup> raccomandano di indurre farmacologicamente un flusso pseudomestruale almeno ogni 3-4 mesi nelle donne con PCOS e oligomenorrea grave o amenorrea, ma non sono noti né il tipo ottimale di progestinico, né lo schema ottimale di trattamento. L'assunzione di contraccettivi orali combinati sembra avere un effetto protettivo sull'iperplasia endometriale. Teoricamente anche l'utilizzo dei farmaci insulino-sensibilizzanti, ripristinando l'ovulazione, potrebbe avere un ruolo nella prevenzione dell'adenocarcinoma endometriale, ma non esistono studi a lungo termine al riguardo.

È possibile e a volte necessario attuare terapie complesse combinando molecole di vario tipo: per esempio, nei casi di PCOS marcata è possibile associare metformina, flutamide e contraccettivi orali con drospirone.

Va però ribadito che il cambiamento dello stile di vita resta la misura terapeutica essenziale, soprattutto nelle pazienti sovrappeso. Le pazienti tendono a sottovalutare l'importanza dello stile di vita. Anche qui l'opera del MMG è essenziale: chiarire che non esistono terapie definitive; che le terapie farmacologiche dei vari segni della PCOS funzionano fin tanto si utilizzano; chiarire costi e benefici delle terapie antiandrogene ed estroprogestiniche, degli induttori dell'ovulazione e dei sensibilizzanti all'insulina, costituiscono i compiti inderogabili per chi come i MMG hanno (devono avere) una visione d'insieme della salute delle loro pazienti.

## Bibliografia

- 1 Kovacs G, Smith J. *A guide to the polycystic ovary: its effects on health and fertility*. Castle Hill Barns, UK: TFM Publishing 2002.
- 2 Stein IF, Leventhal ML. *Amenorrhea associated with bilateral polycystic ovaries*. Am J Obstet Gynecol 1935;29:181-91.
- 3 Hull MG. *Epidemiology of infertility and polycystic ovarian disease: endocrinological and demographic studies*. Gynecol Endocrinol 1987;1:235-45.

- 4 Franks S. *Polycystic ovary syndrome*. N Engl J Med 1995;333:853-61.
- 5 Holte J. *Polycystic ovary syndrome and insulin-resistance: thrifty genes struggling with over-feeding and sedentary life style?* J Endocrinol Invest 1998;21:589-601.
- 6 Ehrmann DA, Barnes RB, Rosenfield RL. *Polycystic ovary syndrome as a form of functional ovarian hyperandrogenism due to dysregulation of androgen secretion*. Endocr Rev 1995;16:322-53.
- 7 Slowey MJ. *Polycystic ovary syndrome: new perspective on an old problem*. South Med J 2001;94:190-6.
- 8 ACOG Practice Bulletin. *Polycystic ovary syndrome. Clinical management guidelines for obstetrician-gynecologists*. Obstet Gynecol 2002;100:1389-402.
- 9 Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group. *Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome*. Fertil Steril 2004;81:19-25.
- 10 *Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS)*. Hum Reprod 2004;19:41-7.
- 11 Tsilchorozidou T, Overton C, Conway GS. *The pathophysiology of polycystic ovary syndrome*. Clin Endocrinol 2004;60:1-17.
- 12 Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. *Long-term consequences of polycystic ovary syndrome*. London: RCOG 2003.
- 13 National Institutes of Health. *Third Report of the National Cholesterol Education Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III - ATP III)*. Circulation 2002;106:3143-421.
- 14 Ferriman D, Galloway JD. *Clinical assessment of body hair growth in women*. J Clin Endocrinol Metab 1961;21:1440-7.
- 15 Richardson MR. *Current Perspectives in Polycystic Ovary Syndrome*. Am Fam Physician 2003;68:697-706.
- 16 American Diabetes Association. *Screening for type 2 diabetes*. Diabetes Care 2004;27:11-4.
- 17 Balen AH, Laven JS, Tan SL, Dewailly D. *Ultrasound assessment of the polycystic ovary: international consensus definitions*. Hum Reprod Update 2003;9:505-14.
- 18 Salehi M, Bravo-Vera R, Sheikh A, Gouller A, Poretsky L. *Pathogenesis of polycystic ovary syndrome: what is the role of obesity?* Metabolism 2004;53:358-76.
- 19 Ross R, Dagnone D, Jones PJ, Smith H, Paddags A, Hudson R, et al. *Reduction in obesity related comorbid condition after diet-induced weight loss or exercise-induced weight loss in men. A randomized, controlled trial*. Ann Intern Med 2000;18:92-103.
- 20 Ehrmann DA. *Polycystic ovary syndrome*. N Engl J Med 2005;352:1223-36.
- 21 ACOG Practice Bulletin. *Polycystic ovary syndrome. Clinical management guidelines for obstetrician-gynecologists*. Obstet Gynecol 2002;100:1389-402.

<sup>22</sup> Barbieri RL. *Metformin for the treatment of polycystic ovary syndrome*. *Obstet Gynecol* 2003;101:785-93.

<sup>23</sup> Lord JM, Flight IHK, Norman RJ. *Insulin-sensitising drugs (metformin, troglitazone, rosiglitazone, pioglitazone, D-chi-*

*ro-inositol) for polycystic ovary syndrome (Cochrane Review)*. In: *The Cochrane Library*, Issue 4. Chichester: John Wiley and Sons 2003.

<sup>24</sup> *La storia dei glitazoni*. *Informazioni sui farmaci* 2001;5.

## Sezione di autovalutazione

### 1. Indica tra le seguenti scelte, quale sia la percentuale stimata di PCOS nelle donne in età riproduttiva:

- a. 0,5-2,5%
- b. 2,5-4,0%
- c. 5,0-10%
- d. 8,0-15%
- e. 10-18%

### 2. Indica quale tra i seguenti segni riscontrabili in pazienti affette da PCOS è espressione diretta dello stato di iperinsulinismo:

- a. perdita di capelli
- b. irsutismo
- c. acne
- d. *acanthosis nigricans*
- e. apnee notturne

### 3. Il dosaggio del 17OH progesterone risulta utile nella diagnostica differenziale della PCOS per escludere una delle seguenti condizioni. Indica quale.

- a. ipogonadismo ipogonadotropo
- b. menopausa precoce
- c. sindrome di Cushing
- d. tumore virilizzante di origine ovarica
- e. iperplasia surrenalica

### 4. Indica quali tra le seguenti affermazioni riguardanti la metformina sono vere:

- a. è controindicata in caso di scompenso cardiaco
- b. è assolutamente controindicata in gravidanza
- c. da spesso ipoglicemie gravi
- d. può dare acidosi lattica
- e. Nelle pazienti affette da PCOS pur aumentando la secrezione di insulina, non migliora la fertilità

### 5. Indica tra le seguenti quali siano le affermazioni vere riguardanti l'utilizzo dello spironolattone nelle pazienti affette da PCOS

- a. Può essere prescritto contemporaneamente ai contraccettivi orali
- b. Non va mai utilizzato contemporaneamente ai contraccettivi orali
- c. Diminuisce gli effetti dei contraccettivi orali
- d. Potenzia gli effetti dei contraccettivi orali
- e. Il suo dosaggio nel trattamento della PCOS è di 25-50 mg/die

# Appropriatezza prescrittiva delle statine in Medicina Generale

## Parole chiave

Statine • Medicina Generale • Prevenzione cardiovascolare

## Key words

Statin • Primary care • Cardiovascular prevention

## Riassunto

Le statine rivestono grande importanza per la prevenzione primaria e secondaria delle patologie cardiovascolari e le linee guida nazionali ed internazionali offrono chiare raccomandazioni circa il loro uso. Il Sistema Sanitario Nazionale rimborsa i costi di questi farmaci in presenza di: patologia cardiovascolare nota, diabete mellito, dislipidemia familiare e, in assenza dei precedenti, quando il rischio cardiovascolare globale supera il 10% a dieci anni (calcolato con l'algoritmo del Progetto Cuore). I dati in merito all'uso delle statine in prevenzione primaria sono limitati, ma sembra che l'aderenza alle norme contenute nella nota 13 AIFA sia buona, anche se raramente sono raggiunti gli obiettivi raccomandati per quanto riguarda i livelli lipidici. In prevenzione secondaria le statine sono sotto-utilizzate: molti pazienti non hanno la prescrizione e/o non raggiungono gli obiettivi lipidici raccomandati. Le principali cause di questa situazione sono la scarsa compliance dei pazienti all'insufficiente attenzione al problema da parte dei Medici di Medicina Generale. Gli studi internazionali mostrano, però, che il miglioramento è possibile. Le strategie di miglioramento, utilizzabili nell'ambito della Medicina Generale italiana, comportano un approccio strutturato mirato a: 1)



ottenere l'assunzione regolare dei farmaci da parte del paziente; 2) incrementare gradatamente il dosaggio delle statine fino a raggiungere l'obiettivo terapeutico; 3) disporre di un elenco dei soggetti ad alto rischio; 4) valutare periodicamente il proprio operato.

## Summary

*Statins are of paramount importance for primary and secondary prevention of cardiovascular diseases and international and national guidelines provide clear recommendations about their use. The Italian National Health Service covers the costs of these drugs only for patients with known cardiovascular disease, diabetes mellitus, familiar hiperlipidemias, high-risk ( $\geq 20\%$  in ten years) according to the Italian risk algorithm. Data about statins prescription in primary prevention are scarce; overall adherence to the statements of the National Health Service seems to be fairly good, even if recommended serum cholesterol targets are seldom reached. In secondary prevention statins are under-used: many patients are not prescribed with these drugs and/or do not reach the recommended goals. Inadequate patients' compliance and lack of General Practitioners' focus on the problem are the main causes of these disappointing results. International studies shows that important improvements are possible. Strategies suited for Italian General Practitioners could involve a structured approach aimed to obtain: 1) patients' commitment to regular drug use; 2) gradual increase of statins' dosage to reach the recommended target; 3) complete registry of high-risk patients; 4) periodic check of personal performances.*

Il problema della prescrizione appropriata delle statine è stato proposto in modo ricorrente negli ultimi anni sia per le importanti ripercussioni nell'ambito della prevenzione cardiovascolare (CV), sia per gli aspetti economici e legislativi. Come ovvio, l'ottica con cui l'argomento è stato affrontato è stata differente a seconda del contesto

**Alessandro Filippi**

Responsabile Area Cardiovascolare,  
Società Italiana di Medicina Generale

e del proponente; gli esempi potrebbero essere numerosi, ma sicuramente l'effetto globale finale non è stato quello di migliorare in modo sostanziale la pratica quotidiana e, insieme a questa, la salute dei nostri pazienti. Negli ultimi mesi la comparsa della nuova nota 13 AIFA (Agenzia Italiana del Farmaco) <sup>1 2</sup> ha nuovamente focalizzato l'attenzione sugli aspetti "amministrativi" della prescrizione, sollevando, come già accaduto in passato, reazioni irritate e un dibattito molto spesso sterile. Senza alcuna pretesa di essere esaustivi e, tanto meno, di fornire soluzioni facili e definitive, si cercherà di fare il punto sull'argomento partendo dai problemi reali di ogni giorno per poi prospettare alcuni interventi migliorativi realizzabili in modo semplice ed in tempi rapidi.

Proprio perché partiamo dalla pratica quotidiana, il punto di riferimento sarà, come sempre, la nota 13, dato che in Italia la prescrizione di statine è, per ovvi motivi, indissolubilmente legata alla possibilità di rimborso da parte del Sistema Sanitario Nazionale (SSN). In sintesi (Tab. I), la nota AIFA indica che la rimborsabilità è ammessa in situazioni in cui: a) una diagnosi clinica indica di per sé un rischio CV sufficientemente elevato o b) quando, in assenza di queste diagnosi, uno strumento di calcolo del rischio CV globale stima che la probabilità di eventi CV sia sufficientemente elevata. Non entriamo nel merito della valutazione "scientifica" della nota, anche se è opportuno ricordare che sia le patologie ad alto rischio, sia la definizione di alto rischio (in termini di stima percentuale degli eventi a 10 anni), corrispondono a quanto adottato dalle linee guida internazionali.

Oltre ai criteri di prescrizione il medico deve anche considerare gli obiettivi terapeutici proposti dalle linee guida <sup>3 4</sup>; nell'ambito delle indicazioni della nota 13 tutti i soggetti dovrebbero raggiungere valori di colesterolo LDL < 100 mg/dl (< 115 mg/dl in prevenzione primaria

in assenza di diabete secondo le linee guida Europee). A questo punto il medico si può porre quattro domande fondamentali:

- 1) vi sono pazienti che assumono statine in assenza di indicazione?
- 2) vi sono pazienti che non assumono statine in presenza di indicazione?
- 3) vi sono pazienti che non assumono statine con sufficiente continuità?
- 4) vi sono pazienti che non raggiungono gli obiettivi terapeutici proposti?

Per rispondere si farà riferimento alla letteratura e ed i dati della Medicina Generale italiana forniti dal database *Health Search*.

## Vi sono pazienti che assumono statine in assenza di indicazioni?

Questa possibilità si pone in caso di: a) errata diagnosi di patologie comportanti alto rischio; b) rischio CV globale (in assenza di queste patologie) < 20% a dieci anni; c) prescrizione in presenza di valori di colesterolo totale o LDL (lipoproteine a bassa densità) che non richiedono l'uso di farmaci.

Per la prima ipotesi, errori diagnostici sono (almeno teoricamente) ipotizzabili solo per quanto riguarda le dislipidemie familiari. Non si dispone al momento di informazioni in merito all'accuratezza diagnostica, ma la scarsa prevalenza di identificazione di queste forme, soprattutto l'iperlipidemia familiare combinata, rende improbabile la sovradiagnosi. In un breve futuro sarà diffuso un documento della Società Italiana di Medicina Generale (SIMG) che agevolerà la diagnosi per i Medici di Medicina Generale (MMG) e avranno luogo iniziative, sempre SIMG, per valutare l'accuratezza diagnostica nell'ambito delle cure primarie.

Anche per il secondo punto i dati sono scarsi e riguardano valutazioni effettuate in base alla precedente versione della nota 13, che utilizzava come riferimento l'algoritmo di Framingham; se consideriamo che, in Italia, la prevalenza stimata dei soggetti ad "alto rischio" in prevenzione primaria meritevoli di statine (precedente nota 13) era superiore a 2.700.000 <sup>5</sup>, ci rendiamo conto che, perlomeno fino a pochi mesi fa, la "sovraprescrizione" era un fenomeno trascurabile (ricordiamo che, se non altro per motivi etici e con le dovute eccezioni, i soggetti già in terapia farmacologica in base al "vecchio" algoritmo Framingham non devono necessariamente essere rivalutati, ai fini prescrittivi, con il nuovo algoritmo del progetto "Cuore").

Per quanto riguarda la terza possibilità, il database *Health Search* ci fornisce qualche informazione in più: se ci

### Tabella I. Sintesi dei criteri di rimborsabilità delle statine della nota 13 AIFA.

#### Patologia che comporta alto rischio cardiovascolare

- dislipidemia familiare
- patologia aterosclerotica nota: *infarto, angina pectoris e rivascolarizzazione coronarica, ictus, arteriopatia periferica*
- diabete mellito

#### Alto rischio cardiovascolare globale in assenza delle precedenti patologie

- probabilità di eventi *cardiovascolari*  $\geq 20\%$  a dieci anni in base ad un determinato algoritmo predittivo

basiamo sul colesterolo totale rilevato prima della prescrizione, meno del 2% dei pazienti ha valori < 190 mg/dl (SIMG-SEFAP, dati on file); anche in questo caso la prescrizione inappropriata sembra essere assolutamente marginale.

## Vi sono pazienti che non assumono statine in presenza di indicazioni?

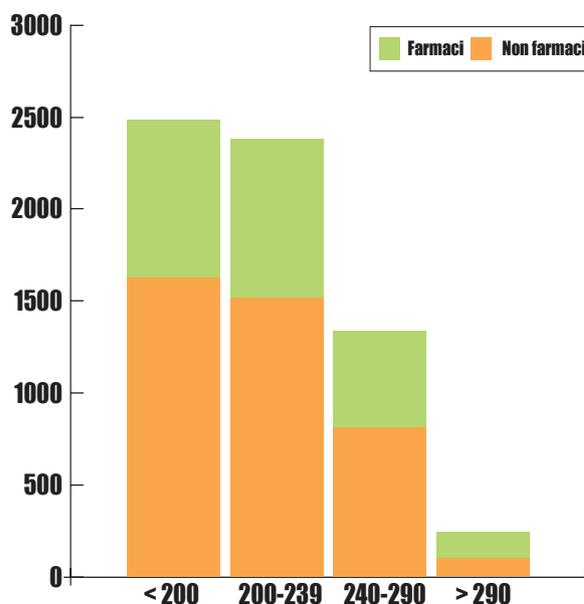
Per quanto riguarda la prevenzione primaria, i dati sopra citati indicano un probabile sottoutilizzo di statine se la valutazione viene effettuata con algoritmo di Framingham. Con l'uso dell'algoritmo del progetto "Cuore" ([www.cuore.iss.it](http://www.cuore.iss.it)), realizzato con dati della popolazione italiana, si identificano come ad "alto rischio" un numero decisamente inferiore di soggetti rispetto al Framingham. I pazienti ad alto rischio, inoltre, presentano generalmente almeno un fattore di rischio discretamente elevato (età, pressione arteriosa, colesterolo) o facilmente identificabile (fumo, ipertensione in trattamento) e quindi difficilmente dovrebbero sfuggire all'attenzione del medico. Per questo motivo dovrebbe essere improbabile che, almeno in futuro, un significativo numero di pazienti con rischio elevato non venga riconosciuto e non riceva prescrizione di statine. Una possibile eccezione può essere rappresentata da soggetti giovani con dislipidemie familiari non diagnosticate (soprattutto l'iperlipidemia familiare combinata), dato che, in questi casi, l'algoritmo "Cuore" (ed altri) possono stimare una probabilità di eventi CV non elevata. Anche in questo caso non vi sono dati disponibili per valutare l'entità di un possibile sottoutilizzo dei farmaci e sarà necessario predisporre studi appositi.

Diversamente dalla prevenzione primaria, vi sono sufficienti informazioni circa l'uso di statine in presenza di patologia CV nota. Nonostante la gran parte dei pazienti abbia valori di colesterolo superiori a quelli consigliati, questi farmaci non sono ancora sufficientemente prescritti. Lo studio europeo EURASPIRE<sup>6</sup>, realizzato in centri cardiologici di secondo livello, ha mostrato che meno del 60% dei soggetti dimessi dopo infarto miocardico ricevevano statine. In Medicina Generale, sia pur con pazienti più anziani e con eventi meno recenti/distanti nel tempo, la percentuale di prescrizione è di poco superiore al 30% (dati *Health Search*, on file); nei pazienti con angina pectoris, senza infarto miocardico, la prescrizione è di poco superiore al 20%<sup>7</sup>; dati analoghi si registrano dopo ictus o TIA (attacco ischemico transitorio), dove l'uso di statine è intorno al 30%<sup>8</sup>. È interessante notare come, non raramente, questi farmaci non vengano prescritti anche in presenza di valori di colesterolo elevati o (raramente) molto elevati (Fig. 1, 2).

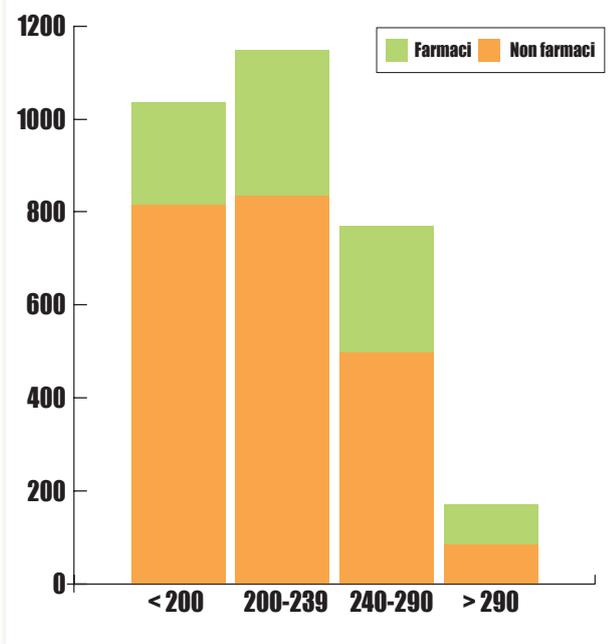
## Vi sono pazienti che non assumono statine con sufficiente continuità?

I vantaggi previsti con il trattamento si basano su dati di studi clinici in cui la compliance era buona: ad esempio, nel citatissimo studio HPS (*Heart Protection Study*)<sup>9</sup> l'assunzione media era di circa l'84% di quanto prescritto. È evidente che una compliance inferiore rispetto a quella ottenuta negli studi clinici può non garantire la riduzione di eventi attesa, con la conseguenza di non proteggere adeguatamente i pazienti o, in caso di assunzioni sporadiche o assolutamente inadeguate, di non proteggerlo per nulla, pur in presenza di costi a carico della collettività. Un recente studio condotto in Umbria<sup>10</sup> ha osservato per oltre quattro anni quasi 40.000 soggetti cui era stata prescritta una statina; solo il 12,8% dei pazienti poteva essere definita come "persistente" nell'uso del farmaco e poco meno della metà aveva un rinnovo della prescrizione negli anni successivi all'inizio della terapia. Anche negli USA la situazione non appare migliore: studiando soggetti che necessitano di anti-dislipidemici ed anti-ipertensivi (situazione frequente nella pratica clinica), un recente studio<sup>11</sup> ha mostrato che, nell'arco di un solo anno, la persistenza in terapia (prescrizione dell'80% della dose teorica) scende al 35,8%. Sempre negli USA si sono valu-

**Figura 1. Angina pectoris: numero di pazienti che utilizzano o meno statine distribuiti in base ai livelli di colesterolo totale (mg/dl) (6439 pazienti con angina pectoris senza infarto miocardico).**



**Figura 2. Ictus/attacco ischemico transitorio: numero di pazienti che utilizzano o meno statine distribuiti in base ai livelli di colesterolo totale (mg/dl) (3191 pazienti con ictus/attacco ischemico transitorio).**



tati gli elementi correlati alla compliance<sup>12</sup>: una sintesi derivata da questo e dagli altri studi citati in questo articolo è riportata in Tabella II. La numerosità dei farmaci in terapia sembra giocare un ruolo non chiaro: per alcuni sembra ridurre la compliance, per altri migliorarla (forse perché correlata alla presenza di patologie più gravi o per selezione di pazienti “naturalmente” più complianti). Sicuramente, almeno per la prevenzione secondaria, un

ruolo importante è svolto dalla prescrizione del farmaco prima della dimissione ospedaliera<sup>13</sup>: non solo la compliance a lungo termine è migliore (77 contro 40%;  $p < 0,001$  nello studio citato), ma, soprattutto, la mortalità è, come atteso, molto minore (5,7 contro 11,7%;  $p < 0,05$ , sempre nel citato studio).

La battaglia della compliance è quindi persa? Probabilmente no, se guardiamo a cosa accade nella Medicina Generale danese<sup>14</sup>, dove meno del 15% dei pazienti ha avuto una prescrizione inferiore all'80% del teorico. È possibile che almeno parte di questo ottimo risultato dipenda dall'organizzazione professionale: in Danimarca l'uso di adeguati sistemi computerizzati è diffusissimo, così, come la pratica di gruppo e l'uso dell'audit e delle verifiche di qualità.

### Vi sono pazienti che non raggiungono gli obiettivi terapeutici proposti?

La riduzione di eventi CV dimostrata negli studi – razionale scientifico alla base di ogni prescrizione – è stata ottenuta a fronte di una riduzione media di colesterolo totale del 20-30%<sup>15</sup> (30-35% circa per colesterolo LDL); è quindi evidente che questo debba essere l'obiettivo minimo della terapia con statine. È inoltre ben dimostrato che ulteriori riduzioni dei livelli lipidici consentono un ulteriore vantaggio. Attualmente le linee guida<sup>3</sup> indicano per i pazienti ad alto rischio un obiettivo di colesterolo LDL  $< 100$  mg/dl, con la possibilità di ulteriori riduzioni ( $< 70$  mg/dl) in caso di rischio particolarmente elevato<sup>16</sup>. Questi obiettivi sono raggiunti nella pratica quotidiana? Uno studio che ha coinvolto 17 medicine di gruppo inglesi<sup>17</sup> ha riscontrato che poco più della metà dei pazienti trattati scendeva a valori di colesterolo totale  $< 190$  mg/dl; questa indagine evidenziava anche due aspetti interessanti: la difficoltà ad utilizzare il colesterolo LDL come riferimento, a causa della mancata disponibilità del dato, e l'insufficiente registrazione dei risultati di laboratorio: solo il 40% dei pazienti con prescrizione di statine presentava una registrazione in cartella dei valori di cole-

**Tabella II. Elementi correlati alla continuità nell'assunzione delle statine.**

| Migliore continuità   | Peggiora continuità   |
|---|---|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>Presenza di patologia cardiovascolare nota o diabete mellito</li> <li>Età più avanzata</li> <li>Co-pagamento del farmaco</li> <li>Controlli più frequenti</li> <li>Prescrizione del farmaco alla dimissione ospedaliera</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>Prevenzione primaria</li> <li>Età più giovane</li> <li>Mancata prescrizione del farmaco alla dimissione ospedaliera</li> </ul> |

sterolo totale prima e dopo la prescrizione stessa. Queste carenze sono sostanzialmente confermate anche per la Medicina Generale italiana (dati *Health Search*, on file). In Spagna un recente studio condotto in centri ospedalieri e di cure primarie<sup>18</sup> ha evidenziato che il 73,7% dei pazienti non raggiunge il *target* indicato dalle linee guida; gli autori riportano anche un altro dato molto interessante: nonostante il mancato raggiungimento degli obiettivi terapeutici, solo nel 38% dei casi si registrava un aumento di dosaggio nel corso dei 3,6 anni di follow-up. Se esaminiamo poi esclusivamente soggetti già colpiti da eventi CV, osserviamo come, nel già citato studio EURASPIRE<sup>6</sup>, solo il 41,2% dei pazienti dimessi dopo eventi ischemici acuti avesse valori di colesterolo totale < 190 mg/dl. Nell'ambito della Medicina Generale italiana, le percentuali di pazienti "a *target*" per quanto riguarda i livelli di colesterolo totale in presenza di infarto miocardico, angina pectoris senza infarto miocardico e ictus/TIA, sono rispettivamente del 42,6 (*Health Search*, dati on file), 39,4<sup>7</sup> e 34,3%<sup>8</sup>. Se questa è la situazione in paesi diversi e in contesti specialistici e di cure primarie, dobbiamo pensare che il miglioramento non sia realisticamente ottenibile? La risposta ci viene dallo studio GREACE<sup>19</sup>, condotto per tre anni in Grecia su 1600 soggetti con patologia coronarica, seguiti da MMG randomizzati per: a) "usual care" e b) impegno a seguire le linee guida e ad aumentare il dosaggio in assenza di raggiungimento degli obiettivi. I risultati sono stati clamorosi: 14% in terapia, di cui 3% a *target* per "usual care" contro 100% in terapia e 95% a *target* per "applicazione linee guida e aumento dosaggio", con dimezzamento della mortalità nel periodo di follow-up.

## Cosa fare?

I problemi che emergono chiaramente e che rappresentano un serio problema per la salute dei nostri pazienti sono: a) insufficiente prescrizione in pazienti con patologia CV nota o equivalente; b) mancato raggiungimento degli obiettivi terapeutici nei pazienti trattati. Da quanto sopra esposto emergono anche con evidenza i punti critici da affrontare (Tab. III).

Sebbene la regolare registrazione dei valori di colesterolo totale, HDL, LDL (calcolato) e trigliceridi possa apparire difficoltosa per la cronica carenza di tempo, in realtà l'aumento del carico di lavoro è minimo ed è più che abbondantemente compensato dall'aver sempre sotto controllo la situazione del paziente e il suo andamento nel tempo, anche in relazione alla terapia. Si ricorda anche che, nell'ambito della normale buona pratica clinica, tutti i pazienti con patologia CV nota (o equivalenti)

### Tabella III. Punti critici.

- Carente registrazione dei livelli lipidici
- Difficoltà nell'individuare le dislipidemie familiari
- Mancato incremento posologico in caso di non raggiungimento del target
- Inadeguata compliance
- Carenze al momento della dimissione ospedaliera

ti) dovrebbero avere un controllo periodico del quadro lipidico e che tutta la popolazione tra i 35 e 69 anni priva di eventi CV dovrebbe essere valutata calcolando il rischio CV globale (medicina di opportunità). La richiesta di questi esami e la registrazione dei risultati rientra (o, meglio, rientrerebbe) quindi da sempre nella normale attività clinica. Sfortunatamente consultare il referto degli esami via via riportati dal paziente non offre le stesse opportunità e non può essere considerato sufficiente. Tra l'altro, in caso il laboratorio non calcoli il colesterolo LDL, i sistemi computerizzati sono (generalmente) in grado di farlo, consentendo al medico di utilizzare questo parametro come riferimento per gli obiettivi terapeutici. È evidente come, in assenza di valori immediatamente verificabili di colesterolo LDL, sia molto difficile giudicare se l'obiettivo è stato raggiunto e, quindi, prendere i provvedimenti del caso. Tutti questi aspetti dell'attività professionale si prestano ad una facile verifica computerizzata che il medico può effettuare in pochi secondi; gli indicatori proposti dalla SIMG ([www.simg/areacv.it](http://www.simg/areacv.it)) sono riportati in Tabella IV. Se è vero che è opportuno iniziare il trattamento con statine con dosaggi bassi, è però necessario incrementarli con gradualità nel caso gli obiettivi terapeutici non vengono raggiunti. Anche se non vi è, apparentemente, alcun ostacolo a questa condotta terapeutica, in realtà ciò non accade con la frequenza attesa. Si possono ipotizzare alcune cause: mancata identificazione dell'obiettivo per il singolo paziente, mancata disponibilità immediata del valore di colesterolo LDL per valutare la situazione, timore di effetti collaterali con dosaggi maggiori, "pigrizia" del medico e/o del paziente, ecc. Per il problema degli effetti collaterali si rimanda all'apposita letteratura; per quanto riguarda gli altri aspetti una soluzione può essere rappresentata dall'approccio sistematico al problema: focalizzazione sugli obiettivi, registrazione dei risultati (colesterolo LDL), programmazione dei controlli e degli eventuali incrementi di dosaggio. Non si tratta di uno sforzo gravoso e l'uso di questo approccio è

#### Tabella IV. Indicatori di qualità proposti da SIMG.

- Calcolo del rischio cardiovascolare globale in almeno il 70% della popolazione 35-69 anni priva di eventi cardiovascolari
- Registrazione standardizzata (meglio se codificata) di tutte le patologie cardiovascolari note
- Registrazione di colesterolo totale, HDL, LDL (calcolato) e trigliceridi in almeno il 90% dei pazienti con patologia cardiovascolare nota o equivalenti
- Colesterolo LDL < 100 mg/dl in almeno il 70% dei pazienti ad alto rischio cardiovascolare o con patologia cardiovascolare nota o con equivalenti

#### Tabella V. Cosa si può fare subito (è indispensabile un adeguato software).

- Effettuare sistematicamente la valutazione del rischio cardiovascolare globale (medicina di opportunità)
- Registrare la presenza di patologia cardiovascolare in modo da poter facilmente identificare questi pazienti
- Registrare regolarmente i valori di colesterolo totale, HDL, trigliceridi e LDL (calcolato)
- *Spiegare il motivo e gli obiettivi della terapia al paziente e ai familiari, motivandoli alla corretta assunzione del farmaco*
- *Consegnare materiale scritto ai pazienti che assumono statine*
- Verificare periodicamente la compliance dei singoli pazienti controllando le prescrizioni effettuate
- Verificare periodicamente il raggiungimento del target per i singoli pazienti
- Aumentare i dosaggi delle statine se il target non è raggiunto (a meno di controindicazioni)
- *Valutazione periodica degli indicatori di qualità*

largamente giustificato dalla pericolosità della patologia che si intende prevenire e dall'ampia documentazione sugli effetti favorevoli ottenibili.

Considerazioni analoghe valgono per la compliance. Non

ci si dilunga sulla necessità di coinvolgere il paziente e i familiari, ma ci si limita a sottolineare due aspetti: la consegna di semplice materiale scritto e la verifica periodica delle prescrizioni. Entrambe le cose sono facilitate dall'uso del computer: molti programmi propongono già consigli/informazioni standardizzate da stampare e consegnare al paziente, ma è comunque facile realizzare e salvare in proprio un testo che si reputa adatto per i propri assistiti; effettuando le prescrizioni con computer è solitamente possibile verificare in tempo reale se il paziente ha ricevuto un numero di confezioni compatibile con un consumo regolare di farmaci.

In generale, l'uso di auto-controlli e di verifiche di qualità periodiche (circa 15 minuti ogni 6-12 mesi) può consentire ad ogni medico di fare il punto sulla situazione dei suoi pazienti e adottare i provvedimenti necessari. Per quanto riguarda i problemi riferibili alla diagnosi di dislipidemie familiari si rimanda a quanto già sopra riportato.

Il momento della dimissione ospedaliera è fondamentale per tutte le patologie croniche; non è questa la sede per entrare nel merito del problema, ma sembra opportuno sottolineare ancora una volta come il problema del passaggio ospedale-territorio e della lettera di dimissione debba essere affrontato in appositi incontri tra ospedali e MMG a livello locale.

## Conclusioni

Attualmente il fenomeno della prescrizione inappropriata di statine sembra essere assolutamente marginale, mentre è evidente un sotto-utilizzo, soprattutto in prevenzione secondaria. Per i pazienti trattati la registrazione dei valori lipidici in cartella clinica è, generalmente, inadeguata, così come la continuità terapeutica. Gli obiettivi indicati dalle linee guida vengono raggiunti in una minoranza di pazienti. Tutto ciò comporta la mancata prevenzione tra i nostri pazienti di gravi eventi CV potenzialmente evitabili. L'attenzione al problema, l'uso di materiale scritto per i pazienti, l'incremento di dosaggio quando opportuno, la verifica periodica di indicatori di qualità e le procedure di audit, possono consentire importanti miglioramenti in tempi brevi e con un impegno personale relativamente limitato. La collaborazione ospedale-territorio al momento della dimissione rappresenta un momento decisivo per ottimizzare la prevenzione secondaria.

## Bibliografia

- <sup>1</sup> Nota 13. Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana; serie generale n. 259, 4-11-2004.
- <sup>2</sup> Modifiche alla nota 13. Gazzetta Ufficiale della Repubblica

Italiana; serie generale n. 272, 19-11-2004:21-2.

- <sup>3</sup> Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. *Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III)*. JAMA 2001;285:2486-97.
- <sup>4</sup> De Backer G, Ambrosiani E, Borch-Johnsen K, Brotons C, Cifkova R, Dallongeville J, et al. *European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice*. Eur Heart J 2003;24:1601-10.
- <sup>5</sup> Giampaoli S, Panico S, Palmieri L, Magrini N, Ferrario M, Pede S, et al. *L'identificazione degli individui ad elevato rischio coronarico nella popolazione italiana: indicazioni dall'Osservatorio Epidemiologico Cardiovascolare*. Ital Heart J 2001;2(Suppl):1098-106.
- <sup>6</sup> EURASPIRE II Study Group. *Lifestyle and risk factor management and use of drug therapies in coronary patients from 15 countries*. Eur Heart J 2001;22:554-72.
- <sup>7</sup> Filippi A, Gensini G, Bignamini AA, Sabatini A, Mazzaglia G, Cricelli C. *Management of patients with suspected angina, but without known myocardial infarction: a cross-sectional survey*. Br J Gen Pract 2004;54:429-33.
- <sup>8</sup> Filippi A, Tragni E, Bignamini AA, Sessa E, Merlini G, Brignoli O, et al. *Cholesterol control in stroke prevention in Italy: a cross-sectional study in family practice*. Eur J Cardiovasc Prev Rehabil 2005;12:159-63.
- <sup>9</sup> Heart Protection Study Collaborative Group. *MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial*. Lancet 2002;360:7-22.
- <sup>10</sup> Abraha I, Montedori A, Stracci F, Rossi M, Romagnoli C. *Statin compliance in the Umbrian population*. Eur J Clin Pharmacol 2003;59:659-61.
- <sup>11</sup> Chapman RH, Benner JS, Petrilla AA, Tierce JC, Collins RS, Battleman DS, et al. *Predictors of adherence with antihypertensive and lipid-lowering therapy*. Arch Intern Med 2005;165:1147-52.
- <sup>12</sup> Schultz JS, O'Donnell JC, McDonough KL, Sasane R, Meyer J. *Determinants of compliance with statin therapy and low-density lipoprotein cholesterol goal attainment in a managed care population*. Am J Manag Care 2005;11:306-12.
- <sup>13</sup> Muhlestein JB, Horne BD, Bair TL, Li Q, Madsen TE, Pearson RR, et al. *Usefulness of in-hospital prescription of statin agents after angiographic diagnosis of coronary artery disease in improving continued compliance and reduced mortality*. Am J Cardiol 2001;87:257-61.
- <sup>14</sup> Larsen J, Andersen M, Kragstrup J, Gram LF. *High persistence of statin use in a Danish population: compliance study 1993-1998*. Br J Clin Pharmacol 2002;53:375-8.
- <sup>15</sup> Dear Doctor Letter.
- <sup>16</sup> Grundy SM, Cleeman JI, Baird Merz CN, Brewer HB, Clark LT, Hunninghake DB, et al. *Implication of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III Guidelines*. Circul 2004;110:227-39.
- <sup>17</sup> Hippisley-Cox J, Cater R, Pringle M, Coupland C. *Cross sectional survey of effectiveness of lipid lowering drug in reducing serum cholesterol concentration in patients in 17 general practices*. BMJ 2003;326:689.
- <sup>18</sup> Garcia Ruiz FJ, Marin Ibanez A, Perez-Jimenez F, Pinto X, Nocea G, Ahumada C, et al.; REALITY Study Group. *Current lipid management and low cholesterol goal attainment in common daily practice in Spain. The REALITY Study*. Pharmacoeconomics 2004;22(Suppl 3):1S-12S.
- <sup>19</sup> Athyros VG, Papageorgiou AA, Mercouris BR, Athyrou VV, Symeonidis AN, Basayannis EO, et al. *Treatment with atorvastatin to the National Cholesterol Educational Program goal versus "usual care" in secondary coronary heart disease prevention*. Curr Med Research Opin 2002;18:220-8.



## Sezione di autovalutazione

- 1. In base all'attuale nota 13 AIFA, quali pazienti non hanno indicazione all'uso di statine**
  - a. soggetti con dislipidemie familiari
  - b. soggetti con diabete mellito di tipo 2
  - c. soggetti con patologia cardiovascolare aterosclerotica già diagnosticata
  - d. soggetti con ipertrofia ventricolare sinistra e familiarità per patologia cardiovascolare precoce
  - e. soggetti con probabilità  $\geq 20\%$  di eventi cardiovascolari in dieci anni in base all'algoritmo del Progetto Cuore
  
- 2. La prescrizione di statine in Italia in pazienti con patologia cardiovascolare già nota è:**
  - a. superiore a quanto indicato dalle linee guida
  - b. corrisponde a quanto indicato dalle linee guida
  - c. lievemente inferiore a quanto indicato dalle linee guida
  - d. nettamente inferiore a quanto indicato dalle linee guida
  
- 3. La prescrizione dell'80% della dose teorica può essere considerata un equivalente di accettabile persistenza nella terapia. In base a questa definizione quale/i delle seguenti affermazioni è/sono vera/e?**
  - a. attualmente, in Italia, può essere definito come persistente nell'assumere la terapia nel corso degli anni meno del 15% dei pazienti
  - b. la persistenza in terapia è migliore nei soggetti più anziani e/o con patologie cardiovascolari note
  - c. in Medicina Generale è possibile raggiungere percentuali di pazienti persistenti nella terapia superiori all'80%
  - d. tutte le precedenti
  - e. nessuna delle precedenti
  
- 4. Attualmente solo una minoranza di pazienti raggiunge il target terapeutico indicato dalle linee guida. Quali cause possono essere responsabili di questo fenomeno?**
  - a. scarsa compliance dei pazienti
  - b. ridotta abitudine a registrare i livelli di colesterolo LDL
  - c. uso di dosaggi insufficienti
  - d. tutte le precedenti
  - e. nessuna delle precedenti
  
- 5. Un miglior utilizzo del computer potrebbe essere di aiuto nel migliorare l'uso delle statine. Quali delle seguenti affermazioni è falsa?**
  - a. il computer agevola la consegna di materiale scritto al paziente
  - b. il computer consente una verifica grossolana, ma rapida della compliance del singolo paziente
  - c. il computer consente in pochi minuti una verifica di qualità della propria pratica clinica
  - d. la registrazione sistematica dei valori di colesterolo totale, HDL, LDL e trigliceridi nei pazienti in terapia con statine comporta un aggravio di lavoro incompatibile con la normale attività
  - e. il computer facilita le attività di audit interno alle medicine di gruppo

## Le attività di ricerca del Centro Studi Associazione Medici Diabetologi.

*La ricerca clinica applicata: epidemiologia, qualità dell'assistenza e sviluppo della diabetologia clinica italiana*

### Parole chiave

Studi osservazionali • Qualità • Indicatori

### Key words

Surveys • TQM • Indicators

### Riassunto

Vengono passati in rassegna i progetti di ricerca clinica applicata che l'Associazione Medici Diabetologi in questi ultimi anni ha realizzato o disegnato, tutti uniti dal comune denominatore dell'applicazione del sistema della qualità nell'assistenza al diabetico in Italia, presso i Centri di Diabetologia, e soprattutto in un'ottica di integrazione con la Medicina Generale. Lo studio DAI, SFIDA, DEMAND e DIANEQ, sono lavori terminati o sul punto di terminare ed hanno fornito ai diabetologi italiani il quadro delle potenzialità assistenziali. Il DYDA, in collaborazione con ANMCO, il DIADEMA, in collaborazione con SIMG, e la grande ricerca sociologica BSS, cui partecipano numerose altre Società Scientifiche, unitamente al QUASAR – primo esempio di uno studio svolto in stretta cooperazione con un'Azienda del settore – saranno in grado di sviluppare oltre che ulteriori conoscenze, anche le basi per un'approfondita discussione con le Istituzioni relativamente all'organizzazione dell'assistenza ai soggetti affetti da patologie metaboliche.

### Summary

AMD performed, in last ten years, several research protocols, all joined by the common focus on the Quality of

healthcare for diabetic patients in italian diabetes units, and beyond, in a shared care vision with GPs. The DAI study, the SFIDA Study, the DEMAND and the DIANEQ study are coming to the end, and they gave to italian diabetologists an actual picture of the state of the art of the diabetes healthcare in Italy. The DYDA Study, with ANMCO cardiologic society, the DIADEMA, with SIMG, the most important italian society of General Practice, and the large sociologic survey BSS, performed with several other scientific societies, together with QUASAR Study, performed with the strict cooperation of a market Firm, will be able to give to italian diabetologists further knowledge, but also the basis for a frank discussion with institutional rulers of Italian Health Service about a new model of organization of diabetes healthcare.

### Premesse: gli indirizzi e la mission di Associazione Medici Diabetologi

L'Associazione Medici Diabetologi (AMD), società scientifica fondata nel 1974 per dar voce alla Diabetologia Italiana che non si sentiva sufficientemente rappresentata dalla componente accademica, ha sempre riconosciuto la sua principale *mission* nella crescita culturale di coloro che operavano "sul campo", impegnati nell'assistenza specialistica rivolta alle persone affette da diabete mellito. I primi due decenni di vita della Società sono stati ampiamente caratterizzati da attività a carattere eminentemente "istituzionale", volte al riconoscimento giuridico della figura dello specialista diabetologo, ed al conseguente riconoscimento delle strutture all'interno delle quali questa figura specialistica si trovava ad operare, spesso in condizioni assolutamente artigianali, ma con enorme entusiasmo e volontà. Queste "battaglie", spesso caratterizzate anche da duri confronti con la Società Italiana di Diabetologia, hanno trovato il primo punto di arrivo e contemporaneamente anche il punto di partenza per nuovi orizzonti, nella ormai famosa Legge

Marco A. Comaschi

Dipartimento di Medicina Interna  
Genova Ponente – ASL 3, Genova



abbozzo di un “Brain Trust” con il compito di disegnare progetti di ricerca.

## Il primo grande progetto: lo studio DAI<sup>12</sup>

115/87, che sanciva l'esistenza dei Servizi di Diabetologia Ospedalieri e Territoriali, dedicati alla prevenzione, diagnosi e cura delle persone affette da diabete mellito. È forse proprio da questo momento che AMD prende coscienza delle enormi potenzialità che il circuito italiano delle strutture diabetologiche possiede nei confronti della ricerca clinica applicata. Praticamente nessuno dei Servizi è in grado, per mancanza di spazi, personale, tempo e cultura, di svolgere attività di ricerca di base, ma la casistica clinica che i Servizi raccolgono in pochi anni è tale da far impallidire anche i Ricercatori dell'*United Kingdom Prospective Diabetes Study* (UKPDS): più di 650 strutture con una media di 2000 pazienti arruolati nei propri archivi. Un milione e mezzo di diabetici, di cui, potenzialmente, era possibile conoscere storia clinica, evoluzione, complicanze, grado di compenso metabolico. Il compito di omogeneizzare procedure, percorsi, raccolta dati e valutazione degli esiti era titanico. Tuttavia fu proprio questo il compito che AMD assunse su di sé, trasformandosi da quel momento in una vera “società scientifica”. Il primo passo fu quello della formazione degli operatori e nacque la “scuola AMD”, ben prima che in Italia si parlasse di ECM a livello istituzionale. La Scuola pose le basi per una cultura comune, per un fortissimo senso di appartenenza, soprattutto per un comune approccio alle problematiche del paziente. Creò l'immagine del *Team* di lavoro, multiprofessionale, coinvolgendo in modo proattivo la figura dell'Infermiere professionale, dei dietisti, dei podologi, degli psicologi. Formò, in modo intelligente, una nuova figura: il formatore. Questi era finalmente in grado di capillarizzare in ogni periferia, in ogni incontro locale, all'interno di ogni équipe di lavoro, il messaggio culturale di AMD. Appena successiva allo sviluppo della Scuola, si affermò, e dilagò rapidamente, all'interno della Società Scientifica, la cultura della Qualità dell'Assistenza. Ancora una volta si precorsero i tempi: i principi di AMD sulla qualità e sull'accreditamento tra pari erano già quelli che nel 1997 il *National Health Service* (NHS) inglese avrebbe fatto suoi sotto il nome di “*Clinical Governance*”. Termini come “procedura, processo, controllo di qualità, audit” entrarono nel vocabolario dei diabetologi italiani molto prima che in altri ambienti specialistici e ciò contribuì ulteriormente a creare senso di appartenenza e omogeneità di lavoro. Il terzo anello della catena fu quello degli strumenti di comunicazione. Creare cultura e non poterla adeguatamente comunicare ai soci non avrebbe permesso di fare alcunché. Dapprima il vecchio e glorioso Bollettino, poi il sito Internet, poi la rete Intranet ed infine *Thesaurus* furono le pietre miliari della comunicazione della Società verso l'esterno. A questo punto AMD era pronta per cimentarsi con la ricerca clinica ed infatti nacque il Centro Studi, primo

Ancor prima che il Centro Studi e Ricerche (CSR) fosse istituito, grazie alla partecipazione di AMD all'interno del Comitato Scientifico di un Gruppo di Studio indipendente, il DiaInf, che si proponeva di diffondere presso i Servizi di Diabetologia le conoscenze e l'applicazione della raccolta informatica dei dati clinici, la Società propose di istituire una sorta di Consorzio, l'AMD, DiaInf e Istituto Superiore di Sanità (ISS), con lo scopo di disegnare un vasto studio osservazionale longitudinale che seguisse per cinque anni una grande coorte di pazienti diabetici selezionati in modo randomizzato all'interno di 250 Servizi Specialistici italiani, impegnati a fornire i dati clinici dei pazienti raccolti attraverso le modalità informatiche delle cartelle utilizzate. Gli *endpoint* dello studio erano quelli di valutare la prevalenza, nei diabetici di tipo 2, delle patologie cardiovascolari (CV – fase trasversale) e successivamente di valutare l'incidenza di nuovi eventi CV nella coorte incidente di soggetti che nella prima fase fossero risultati indenni da tali patologie. La partecipazione allo studio dell'ISS lo rendeva uno studio Istituzionale, valido ai fini di rilevazione epidemiologica nazionale. Lo studio ha avuto un enorme successo: oggi, terminato l'ultimo anno di follow-up, rappresenta il più vasto data base europeo relativamente alle problematiche CV nel diabete e al prossimo Congresso dell'EASD (*European Association for the Study of Diabetes*) di Atene, nel settembre del 2005, sarà presentato ufficialmente in sessione plenaria. Pur tra mille difficoltà organizzative ed operative, non ultime quelle economiche, grazie alla tenacia ed alla preparazione scientifica di Carlo Giorda, Mario Velussi, Angelo Avogaro, Roberto Raschetti, Marina Maggini, ed al sostegno convinto di AMD, lo studio ha seguito una coorte di quasi 15.000 pazienti per 5 anni, partendo da un arruolamento nella prima fase di quasi 25.000 soggetti (Fig. 1, 2). Ma il DAI è anche uno studio di “outcome research”, che ha permesso di conoscere le prescrizioni terapeutiche dei diabetologi, le loro evoluzioni nel tempo e lo stato di osservanza delle linee guida internazionali, e di incrociare tali dati con le condizioni del compenso metabolico, dei fattori di rischio CV, la pressione arteriosa e quant'altro. Una vera e propria fucina di informazioni. Lo studio di incidenza del DAI ha considerato 14.431 pazienti, di cui 11.643 (senza microangiopatie all'arruolamento) nella coorte incidente e 2788 (con microangiopatie all'arruolamento) in quella prevalente (Fig. 3).

**Figura 1. Disegno dello studio DAI – fase trasversale (studio di prevalenza).****Lo studio DAI: caratteristiche generali**

Studio osservazionale multicentrico di incidenza.

Popolazione: 24.079 diabetici di tipo 2, con più di 39 anni di età, afferenti a Servizi di Diabetologia italiani

Eventi in studio:

- l'infarto miocardico
- la cardiopatia ischemica
- l'ictus
- le amputazioni
- la rivascularizzazione miocardica

**Figura 2. Disegno dello studio DAI – fase di incidenza.****Studio d'incidenza**

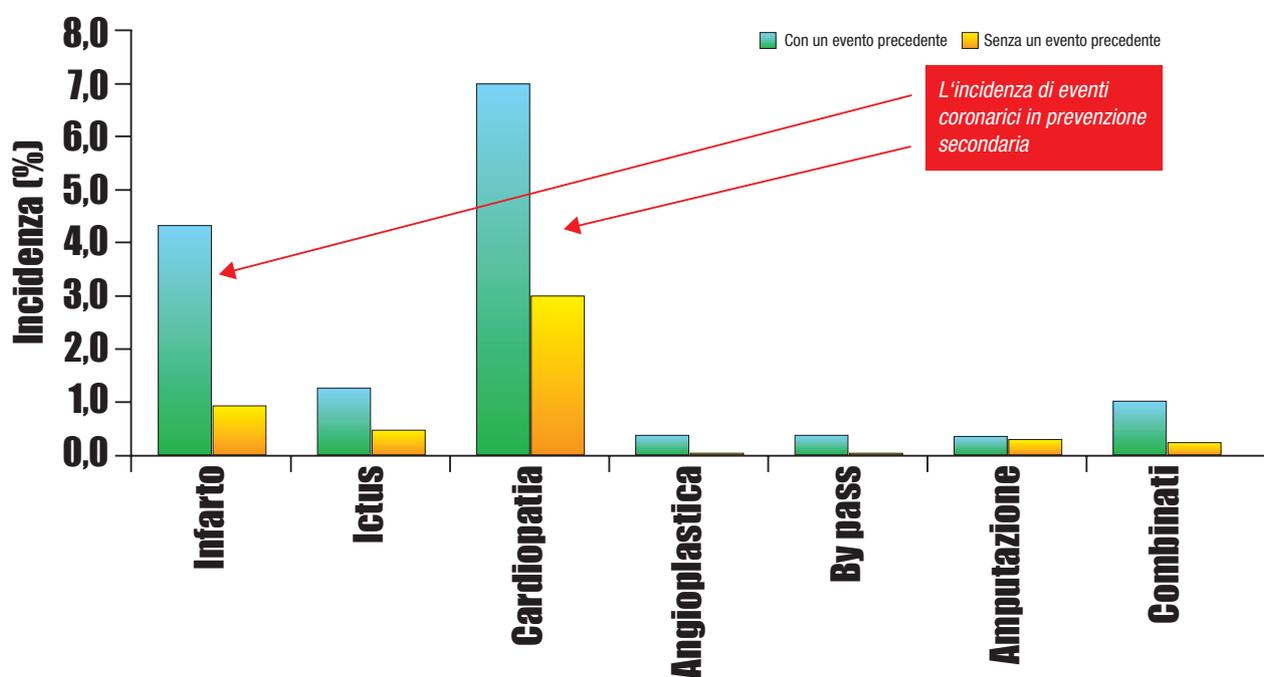
**8.396 pazienti**

95 centri

561 eventi

6.667 pazienti  
senza eventi  
alla prima visita

1.729 pazienti  
con eventi  
alla prima visita

**Figura 3. Dati di incidenza studio DAI.**

## Lo studio SFIDA (Survey of risk Factors in Italian Diabetic subjects by AMD)

Un secondo grande studio osservazionale promosso dal Centro Studi è stato lo SFIDA, realizzato grazie ad un contributo liberale e incondizionato di Neopharmed Italia S.p.A. Ancora una volta circa 250 Servizi di Diabetologia sono stati invitati a fornire i dati di una coorte randomizzata di diabetici di tipo 2. L'endpoint dello studio era quello di conoscere con precisione lo stato del rischio CV globale dei pazienti diabetici seguiti dai Centri Italiani, attraverso la valutazione certificata dei fattori lipidici, della pressione arteriosa, del *Body Mass Index* (BMI) e del grado di compenso glucidico. Il lavoro è stato pubblicato sia in Italiano sul *Giornale Italiano di Diabetologia e Metabolismo*, sia in inglese sul *Nutrition Diabetes and Cardiovascular Diseases*<sup>3</sup>. Il quadro dei risultati appare parzialmente confortante, dal momento che quasi il 40% dei diabetici studiati avevano una HbA1c < 7%; molto meno adeguato sembra il trattamento sia delle dislipidemie che soprattutto dell'ipertensione e dell'obesità. Il messaggio da trarre dallo SFIDA è che i diabetologi italiani sono forse un po' troppo diabetologi e un po' troppo poco metabolisti.

## Lo studio DIANEO

Nel 2001, dapprima con una fase sperimentale svoltasi nella sola Regione Lazio, quindi estesa poi a tutto il territorio nazionale, è partito lo studio DIANEO, sostenuto da un grant incondizionato di Servier Italia, che si propone di osservare longitudinalmente i pazienti che giungono all'osservazione dei Centri Antidiabetici con una diagnosi recente (non superiore ai sei mesi precedenti la prima visita). Lo studio, coordinato da Sergio Di Pietro, è giunto al terzo anno di follow-up ed i risultati preliminari sono stati presentati all'ultimo Congresso Nazionale di AMD a Genova nel Maggio scorso<sup>4</sup>. Ne esce un quadro per certi versi sorprendente: tra questa popolazione, che aveva ricevuto una nuova diagnosi di diabete tipo 2 nei sei mesi precedenti, la percentuale dei soggetti già affetti da ipertensione arteriosa è risultata del 79%; solamente il 49% dei soggetti, tuttavia, è in terapia antiipertensiva con almeno un farmaco e il 4% è affetto da ipertensione grave. Sul totale dei soggetti non trattati, solamente il 51% presentava valori "accettabili".

## Lo studio DEMAND

La crescente importanza della rilevazione della microalbuminuria, sia nell'ottica della progressione della nefropatia, sia come marker o fattore di rischio cardiovasco-

lare, ha orientato il CSR di AMD a realizzare un ampio studio policentrico italiano. 60 Servizi di Diabetologia hanno raccolto in modo randomizzato da 36 pazienti dei loro ambulatori un campione di urine, oltre a notizie cliniche relative al grado di compenso, alla presenza di complicanze ed ai trattamenti farmacologici. Il dosaggio della microalbuminuria, espresso come rapporto albuminuria/creatininuria, è stato poi eseguito presso un unico laboratorio centralizzato. Lo studio, condotto grazie ad un grant incondizionato di Sanofi Aventis, prevede un secondo follow-up degli stessi soggetti a distanza di un anno. L'endpoint primario è la valutazione della prevalenza della MAU nella popolazione dei diabetici di tipo 2; gli obiettivi secondari sono tuttavia anche più rilevanti: l'evoluzione clinica, la potenziale reversibilità correlata alle terapie in atto, l'incidenza di eventi CV. Lo studio sta completando in questi giorni la prima fase. I risultati preliminari sui primi 1000 soggetti sono stati presentati sotto forma di Poster al Congresso di Genova<sup>5</sup>.

## Lo studio DIADEMA (Da alterata omeostasi glicemica A Diabete nella popolazione italiana: ruolo dei Modelli Assistenziali)

Questo studio è senza dubbio il più ambizioso e contemporaneamente il più sfortunato progetto di ricerca di AMD, ideato insieme alla Società Italiana di Medicina Generale (SIMG). Il disegno dello studio prevede lo screening da parte dei Medici di Medicina Generale (MMG) della SIMG di soggetti a rischio di sviluppare la malattia diabetica, per mezzo di un questionario validato internazionalmente, basato sulla presenza di almeno due fattori di rischio per il diabete; la successiva esecuzione presso il Servizio di Diabetologia di riferimento di una curva da carico orale di glucosio (OGTT) per l'identificazione dei soggetti affetti da ridotta tolleranza glucidica (IGT) e/o alterata glicemia a digiuno (IFG), ed infine il follow-up dei pazienti così selezionati, affidati in modo randomizzato a terapia convenzionale (counseling, controlli opportunistici), o a percorso standardizzato di gestione integrata. Ogni anno per cinque anni consecutivi i pazienti dovranno essere rivalutati con OGTT, per valutare l'incidenza del diabete. Lo studio ha ricevuto l'approvazione ed un parziale finanziamento dal Ministero della Salute e, più recentemente, anche una quota parte di un più vasto finanziamento della Comunità Europea, nell'ambito del Progetto DE PLAN, coordinato da Jaakko Tuomilehto. Attualmente è stata già selezionata la coorte di controllo, di circa 750 soggetti con IGT/IFG avviati a trattamento standard, mentre sono evidenti le difficoltà organizzative per la selezione dei soggetti in studio.

I fondi sono stati stanziati con grave ritardo e sono insufficienti, la burocrazia dei Comitati Etici e quella locale delle compartecipazioni alla spesa per gli esami da parte dei cittadini sono ostacoli durissimi da superare. Una luce di speranza è giunta in questi ultimi mesi dal Ministero e dal Centro Controllo Malattie, che ha varato il Progetto IGEA (Integrazione, Gestione ed Assistenza), fatto proprio da molte Regioni, che in buona sostanza si riallaccia allo studio DIADEMA.

### Lo studio DYDA (Left ventricular DYsfunction in DiAbetes)

Dopo una lunghissima gestazione per la definizione del Protocollo <sup>6</sup>, sta finalmente per partire lo studio DYDA, un progetto in collaborazione tra AMD ed ANMCO, teso a valutare la prevalenza e l'incidenza ad un anno dei segni iniziali di scompenso cardiaco (disfunzione diastolica) in pazienti diabetici asintomatici, attraverso la valutazione centralizzata dell'ecocardiogramma e del BNP. Lo studio coinvolgerà 50 Servizi di Diabetologia ed altrettanti di Cardiologia, oltre al Centro Studi dell'ANMCO. Il contributo incondizionato che ha permesso lo studio è di Sanofi-Aventis.

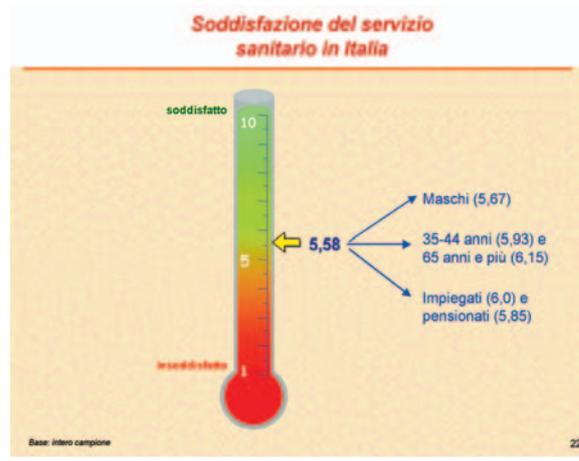
### Lo studio BSS (Bilancio Salute Sociale)

Proprio per le sue caratteristiche di associazione scientifica attenta alle istanze dei pazienti, AMD ha spesso utilizzato metodiche di ricerca "non convenzionali", sconfinando spesso nel campo della ricerca sociologica. Alcuni anni fa, e precisamente nel 2002-2003, con il progetto AWARE, attraverso metodiche molto più consone ai sondaggi sulla popolazione, AMD aveva raccolto una serie molto interessante di dati sulla qualità di vita dei pazienti diabetici, che erano poi serviti come base, insieme ad altri risultati, per la compilazione del Rapporto Sociale Diabete 2003, presentato alle Istituzioni Parlamentari. L'obiettivo che si pone lo studio BSS è decisamente più ambizioso: prendendo lo spunto dalla difficile realtà del rapporto con la malattia cronica, il Centro Studi AMD ha riunito i rappresentanti delle più importanti Società Scientifiche Italiane (ANMCO, AIPO, SID, SIR, SIMG, SIO, SIP, AIOM) per disegnare, con la consulenza di Makno, un'Azienda specializzata nel settore delle ricerche sociali, una vasta indagine sulla percezione di salute e malattia dei cittadini italiani, sulla loro domanda di salute e benessere, sulle loro fonti di informazione, sul loro giudizio relativamente al SSN ed, infine, sulla loro capacità di convivenza e gestione delle patologie croniche. Lo studio ha terminato la prima fase, caratterizzata dalla somministrazione di un questionario strutturato, le cui



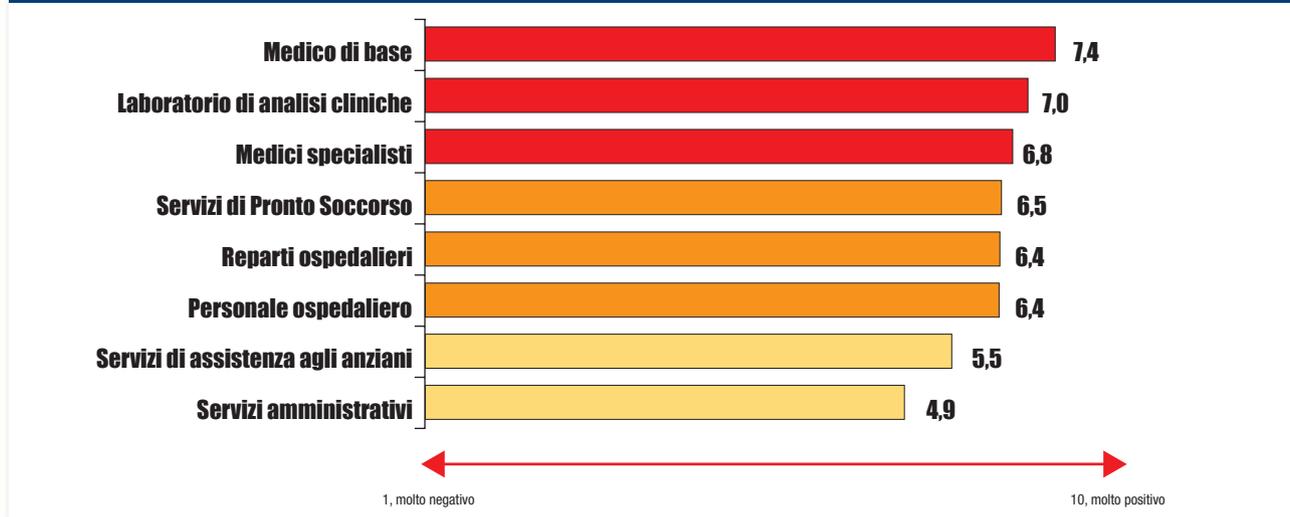
risposte sono poi state analizzate ed interpretate dagli specialisti di Makno, ed entra ora nella sua seconda e fondamentale parte, in cui si indagheranno su coorti specifiche i rapporti tra medico, SSN, cittadino e malattia cronica (Figg. 4, 5).

Figura 4. Studio BSS – gradimento del SSN.



### Lo studio QUASAR (Quality Assessment Score and cARdiovascular outcomes in italian diabetic patients)

L'ultimo nato in casa AMD è il QUASAR, un osservazionale di 5 anni, svolto in collaborazione con il Mario Negri Sud e la GSK Italia S.p.A., che si pone l'obiettivo di identificare il peso della qualità dell'assistenza, misurata attraverso l'esame degli indicatori AMD, ricavati dal File Dati AMD, sugli *outcomes* macrovascolari di una coorte di circa 11.000 soggetti seguiti dai Servizi Italiani. 110 Centri partecipanti, ognuno con 100 pazienti randomizzati cui saranno eseguiti in modo centralizzato gli esami relativi al rischio globale, forniranno allo *Steering Committee* i loro indicatori di processo, di risultato e di struttura. Ciò dovrà rendere possibile la formulazione di uno "score" della qualità dell'assistenza, che, incrociato con l'incidenza degli eventi registrati in cinque anni nella coorte studiata, potrà dirci quanto la qualità sia rilevante per la salute dei nostri pazienti. Lo studio sarà sottoposto ai Comitati Etici entro la fine del 2005 e la fine è prevista per il 2010.

**Figura 5. Studio BSS – giudizio su alcuni aspetti del SSN.**

## Bibliografia

- DAI Study Group. *The prevalence of coronary heart disease in type 2 diabetic patients in Italy: the DAI study*. Diabet Med 2004;21:738-45.
- Giorda C, Maggini M, Alegiani SS, Turco S, Raschetti R; Diabetic Care Units Study. *Secondary prevention of coronary artery disease in high-risk diabetic patients*. Nutr Metab Cardiovasc Dis. 2003;13:238-43.
- Comaschi M, Coscelli C, Cucinotta D, Malini P, Manzato E, Nicolucci A; on behalf of the SFIDA Study Group - Italian Association of Diabetologists (AMD). *Cardiovascular risk factors and metabolic control in type 2 diabetic subjects attending outpatient clinics in Italy: The SFIDA (survey of risk factors in Italian diabetic subjects by AMD) study*. Nutr Metab Cardiovasc Dis 2005;15:204-11.
- Di Pietro S, Vespasiani G, Lanzara S, Pisano R, Scuteri A, Comaschi M e Gruppo DIANE0. *Iperensione arteriosa nel diabete di tipo 2 neodiagnosticato*. In: Atti del XV Congresso Nazionale AMD, Genova 18-21 maggio 2005:45-6.
- Rossi MCE, Ceriello A, Comaschi MA, Cucinotta D, Nicolucci A, Valentini U, et al.; DEMAND – AMD Study Group. *Microalbuminuria nel diabete di tipo 2 ed assistenza diabetologica in Italia. Studio DEMAND*. In: Atti del XV Congresso Nazionale AMD, Genova 18-21 maggio 2005:107-8.
- Tarantini L, Di Lenarda A, Velussi M, Faggiano P, Comaschi M, Faglia E, et al. *Diabetes mellitus, left ventricular dysfunction and congestive heart failure*. Ital Heart J Suppl 2004;5:605-15.

# Il diabete gestazionale. L'importanza di un percorso assistenziale integrato

## Parole chiave

Diabete gestazionale • Screening • Diabete mellito tipo 2

## Key words

Gestational diabetes • Screening • Type 2 diabetes mellitus

## Riassunto

Il diabete gestazionale è una delle più frequenti complicanze della gravidanza e, se non diagnosticato ed adeguatamente trattato, è ancora oggi associato ad un'elevata morbilità materno-fetale, legata soprattutto all'eccessiva crescita del feto. Infatti, sono complicanze frequenti del diabete gestazionale la macrosomia, i parti pretermine, i tagli cesarei e la mortalità fetale.

Per tali ragioni e per l'efficacia dell'intervento terapeutico nel ridurre la morbilità materno-fetale ad esso correlata, il diabete gestazionale rientra già da tempo tra le patologie per le quali è indicato un programma di screening e diagnosi precoci, argomento che ha suscitato nel mondo scientifico non poche controversie e su cui non vi è a tutt'oggi un accordo unanime.

L'identificazione delle donne con diabete gestazionale consente, inoltre, di individuare una popolazione ad elevato rischio di sviluppare il diabete mellito di tipo 2 negli anni successivi; da ciò nasce l'esigenza di condurre un accurato follow-up post-gravidico, in cui riveste un ruolo chiave la figura del Medico di Medicina Generale, impegnato nella prevenzione del diabete mellito e della sindrome metabolica.

## Summary

*Gestational diabetes mellitus is one of the most frequent complications during pregnancy and, if not diagnosed and rightly treated, it is, even today, associated with a high prevalence of maternal and fetal morbidity, due to the excessive growth of the fetus. In fact, macrosomia, premature birth, cesarean deliveries and fetal mortality are frequent complications of gestational diabetes mellitus. For that reason and for effectiveness of the treatment to reduce maternal and fetal morbidity, gestational diabetes mellitus has been for some time included among those pathologies that indicate an early program of screening and diagnosis, a dispute that has stimulated much debate among scientists and for which there is no unanimous agreement to date. The identification of women with gestational diabetes mellitus allows a population with a high risk for developing type 2 diabetes to be detected in the next few years, in which General Practitioners will play a leading role for preventing type 2 diabetes and metabolic syndrome.*

## Introduzione

Il diabete mellito gestazionale (GDM) è definito come "una intolleranza ai carboidrati, di vario grado e severità, con inizio o primo riconoscimento durante la gravidanza" (IV International Workshop Conference on GDM, 1997)<sup>1,2</sup> e la sua presenza ha delle importanti implicazioni, sia per la madre che per il nascituro<sup>3</sup>. Tale condizione si associa, infatti, ad un incremento della morbilità perinatale, che si può manifestare attraverso l'insorgenza di: macrosomia fetale, ipoglicemia neonatale, iperbilirubinemia, sindrome da distress respiratorio, ipocalcemia e distocia di spalla<sup>3,4</sup>.

Ma il GDM è, soprattutto per la donna, un importante fattore di rischio per lo sviluppo del diabete mellito di tipo 2 dopo la gravidanza<sup>5-7</sup>. Questo spiega la necessità di elaborare un piano di screening e diagnosi precoci,

**Antonino Di Benedetto,  
Dèsirée Cannizzaro**

Dipartimento di Medicina Interna,  
Università di Messina

## Corrispondenza

Antonino Di Benedetto  
[Antonino.DiBenedetto@unime.it](mailto:Antonino.DiBenedetto@unime.it)



in modo da poter individuare e trattare efficacemente le gravide affette da tale malattia ed attuare un programma di follow-up che permetta di prevenire l'insorgenza del diabete mellito di tipo 2 negli anni successivi<sup>8</sup>.

## Modificazioni metaboliche in gravidanza

Tra gli adattamenti metabolici che fisiologicamente caratterizzano la gravidanza, particolarmente evidenti nel secondo e terzo trimestre, il più importante è certamente l'instaurarsi di uno stato di insulino-resistenza<sup>9</sup>. Benché la gravidanza sia da considerarsi una condizione fisiologicamente diabetogena, il 95-97% delle donne presenta una normale tolleranza glucidica e solo il 3-5% sviluppa il GDM. Ciò avviene perché, nonostante la notevole riduzione dell'insulino-sensibilità, l'organismo materno riesce a mantenere l'omeostasi glucidica grazie al progressivo incremento della secrezione insulinica (iperinsulinemia compensatoria). Tale aumentata attività secretoria è dovuta ad una ipertrofia ed iperplasia delle  $\beta$ -cellule e ad un'aumentata risposta ai secretagoghi.

La presenza di una ridotta sensibilità insulinica può, tuttavia, condurre ad esaurimento la capacità secretiva della  $\beta$ -cellula. Nella maggior parte delle donne con GDM questa funzione risulta alterata e non è sufficiente a garantire le aumentate richieste legate all'incremento dell'insulino-resistenza, soprattutto nell'ultimo trimestre di gravidanza. Uno dei segni precoci di tale deficit  $\beta$ -cellulare è la riduzione della prima fase della secrezione insulinica in risposta al carico orale di glucosio, che clinicamente si manifesta con glicemie post-prandiali significativamente più elevate e più prolungate rispetto a quelle pregravidiche<sup>10-11</sup>.

In definitiva, si può ritenere che, nella maggior parte delle gestanti, i meccanismi patogenetici che conducono all'insorgenza del GDM siano sovrapponibili a quelli del diabete mellito di tipo 2: in entrambi i casi si sviluppa, infatti, un'intolleranza ai carboidrati nel momento in cui la secrezione  $\beta$ -cellulare non è più in grado di compensare l'aumentata resistenza insulinica periferica<sup>12-14</sup>. Per tali motivi, secondo alcuni autori, il GDM rappresenterebbe una fase precoce della storia naturale del diabete di tipo 2, anche perché le due condizioni hanno in comune numerosi fattori di rischio costituzionali ed ambientali (familiarità per diabete mellito di tipo 2, razza non caucasica, obesità ed età avanzata)<sup>15-17</sup>.

## Epidemiologia del diabete gestazionale

I dati epidemiologici indicano che il GDM è una patologia ad elevata frequenza, con una sensibile variabilità

in rapporto alle diverse razze ed etnie esaminate. Indipendentemente dalla distribuzione geografica, il GDM è poco frequente sotto i 25 anni, mentre interessa oltre il 10-20% delle donne sopra i 35 anni di età<sup>18-19</sup>.

I dati epidemiologici italiani sono scarsi e non omogenei. Tra i primi studi eseguiti merita di essere ricordato lo studio retrospettivo di Scandiano (1982-1991), che ha stimato la prevalenza del GDM intorno al 2,3%<sup>20</sup>, mentre in indagini seguite in Umbria ed in Lombardia, la prevalenza è stata rispettivamente del 5,6 e del 12,7%<sup>21-22</sup>. Di Cianni<sup>23</sup>, in uno studio condotto in Toscana, ha sottoposto a screening universale 3950 gravide e la prevalenza del GDM è risultata del 12,3%. Altri due studi, comparabili sia per la metodologia utilizzata, sia per la numerosità del campione, sono stati eseguiti a Vicenza da Piva ed a Messina da Corrado<sup>24-25</sup> e la prevalenza di GDM è stata rispettivamente del 3,9% a Vicenza e del 4,6% a Messina.

In definitiva, l'analisi globale degli studi effettuati, pur mostrando una variabilità dei risultati, legata in primo luogo alle diverse metodiche utilizzate, dà una stima della prevalenza del GDM nel nostro Paese intorno al 5-6%.

## Complicanze materno-fetali del diabete gestazionale

Le complicanze materne e fetali del GDM sono dovute, in gran parte, alle modificazioni metaboliche ed ormonali che si verificano nella madre e nel feto quando si sviluppa questa condizione. La ridotta azione dell'insulina nella madre, determina un eccessivo incremento nel sangue di nutrienti, quali il glucosio, i lipidi e gli amminoacidi, che, passando attraverso la placenta, determinano iperglicemia fetale, con conseguente iperinsulinemia compensatoria ed eccessivo sviluppo dei tessuti insulino-sensibili (tessuto adiposo, muscolare scheletrico e miocardico ed epatico, ipertrofia delle isole di Langherans), crescita fetale accelerata e, quindi, macrosomia<sup>3-26</sup>. Essa viene definita come peso alla nascita  $\geq 4000$  g o, più correttamente, come peso alla nascita  $\geq 90^{\circ}$  percentile per l'età gestazionale (LGA, *Large for Gestational Age*), con riferimento ad apposite curve di crescita specifiche per ogni popolazione. La macrosomia del nato da madre diabetica è tipicamente disomorfa, per la crescita sproporzionata e maggiore del tronco (spalle ed addome) rispetto alla testa, che espone il nascituro ad un più alto rischio di complicanze ostetriche, quali la temibile distocia di spalla. Altre importanti complicanze neonatali del GDM sono rappresentate da: ipocalcemia neonatale ( $\text{Ca} < 7$  mg/dl), ipomagnesemia ( $\text{Mg} < 1,5$  mg/dl), alterazioni dello sviluppo polmonare, miocardiopatia ipertrofica fetale, iperbilirubinemia, poli-



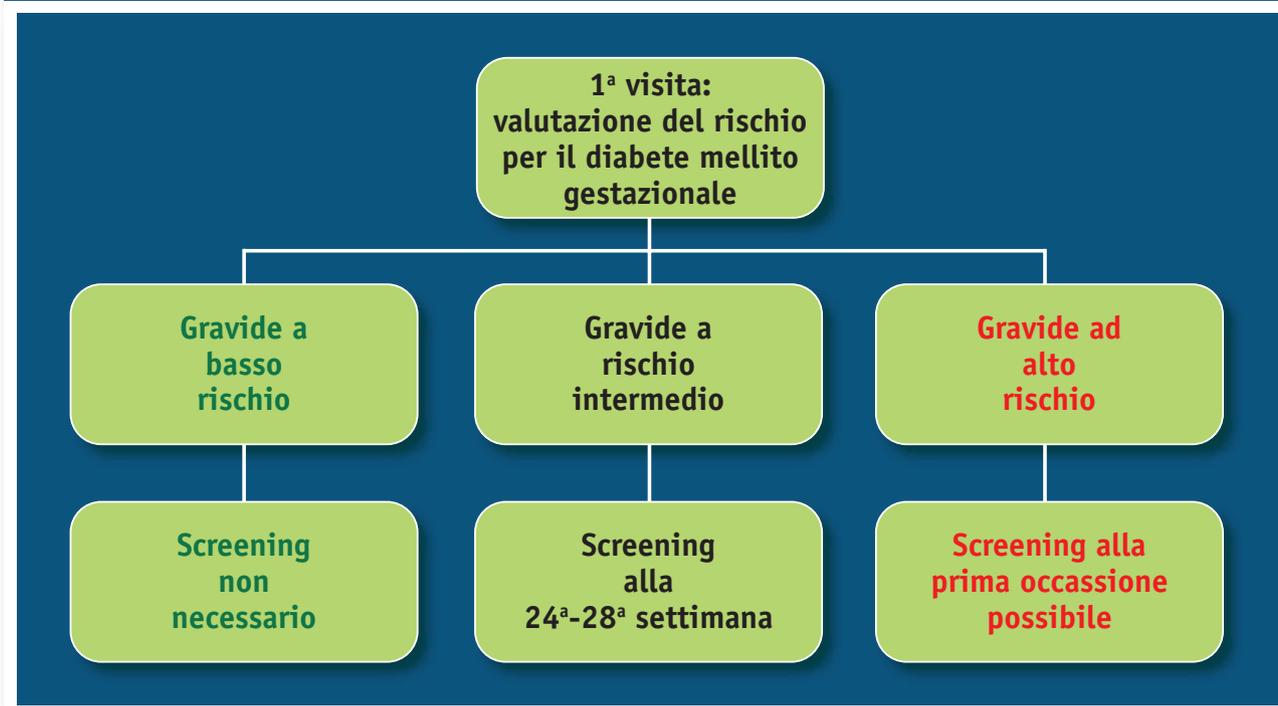
citemia ed ipoglicemia neonatale (glicemia < 35 mg/dl nei nati a termine; glicemia < 25 mg/dl nei nati pretermine)<sup>3</sup>. Per quanto riguarda le complicanze materne, è stata osservata nelle gravide affette da GDM una maggiore frequenza di ipertensione in gravidanza<sup>27</sup> e/o pre-eclampsia (8% nelle gravide con GDM; 4% nelle gravide non diabetiche) e di taglio cesareo (frequenza nelle gravide con GDM: 15-41%)<sup>28</sup>. Tuttavia, un trattamento intensivo si è dimostrato efficace nel ridurre le complicanze materno-fetali, perciò è importante che tale condizione sia diagnosticata il più precocemente possibile, iniziando da un accurato programma di screening<sup>29</sup>.

## Lo screening del diabete gestazionale

L'epidemiologia indica con il termine di screening una metodologia che non ha lo scopo di diagnosticare una malattia, ma di identificare un sottogruppo a rischio per una determinata patologia. Quando questa procedura viene estesa a tutta la popolazione, indipendentemente dalla presenza di fattori di rischio correlati alla patologia che si vuole identificare, lo screening viene definito universale. Il test di screening deve, quindi, possedere delle caratteristiche precise: essere di facile esecuzione, riproducibile e poco costoso. Per quanto riguarda il GDM, fino al 1997 le principali società scientifiche raccomandavano di eseguire uno screening universale. Le conclusioni del *Fourth Workshop-*

*Conference on Gestational Diabetes*<sup>1</sup> hanno introdotto, invece, il concetto dello screening selettivo, indicando la non necessità di sottoporre ad esso le donne a "basso rischio", ossia quelle che presentano contemporaneamente tutte le seguenti caratteristiche: età < 25 anni, normopeso, appartenenza ad un gruppo etnico con bassa prevalenza di GDM, assenza di familiarità per diabete mellito di tipo 2 ed assenza di precedenti ostetrici avversi. Al contrario, lo screening deve essere effettuato precocemente, tra la 14<sup>a</sup> e la 18<sup>a</sup> settimana di gestazione, nelle gravide classificate ad "alto rischio", in cui siano contemporaneamente presenti più fattori di rischio maggiori, quali: pregresso GDM, familiarità di 1° grado per il diabete mellito di tipo 2, obesità (*Body Mass Index* – BMI > 28), età > 35 anni, pregressa macrosomia fetale o LGA. In queste donne, in caso di screening negativo, vi è indicazione a ripetere lo stesso tra la 24<sup>a</sup>-28<sup>a</sup> settimana di gestazione, oppure ogni qual volta la paziente manifesti segni o sintomi suggestivi di iperglicemia. Infine, nelle donne con caratteristiche intermedie tra il basso e l'elevato rischio (donne a "medio rischio"), lo screening va eseguito tra la 24<sup>a</sup> e la 28<sup>a</sup> settimana di gestazione (Fig. 1).

**Figura 1. Strategia di screening per il diabete mellito gestazionale.**



Queste indicazioni, scaturite dal *IV Workshop*, hanno aperto nel mondo scientifico un acceso dibattito, anche riguardo ai costi ed all'utilità di uno screening universale, rispetto allo screening selettivo<sup>30</sup>.

### Modalità di esecuzione dello screening per il diabete gestazionale

Lo screening viene effettuato mediante il *glucose challenge test* (GCT), che consiste nella somministrazione 50 g di glucosio in 200 ml di acqua. Dopo 1 ora dall'assunzione del glucosio viene effettuato un prelievo di sangue venoso per la rilevazione della glicemia, il cui dosaggio deve essere eseguito in laboratorio con metodo enzimatico.

Lo screening è considerato positivo per valori di glicemia  $\geq 140$  mg/dl e pone l'indicazione ad effettuare il test diagnostico (OGTT) (Fig. 2).

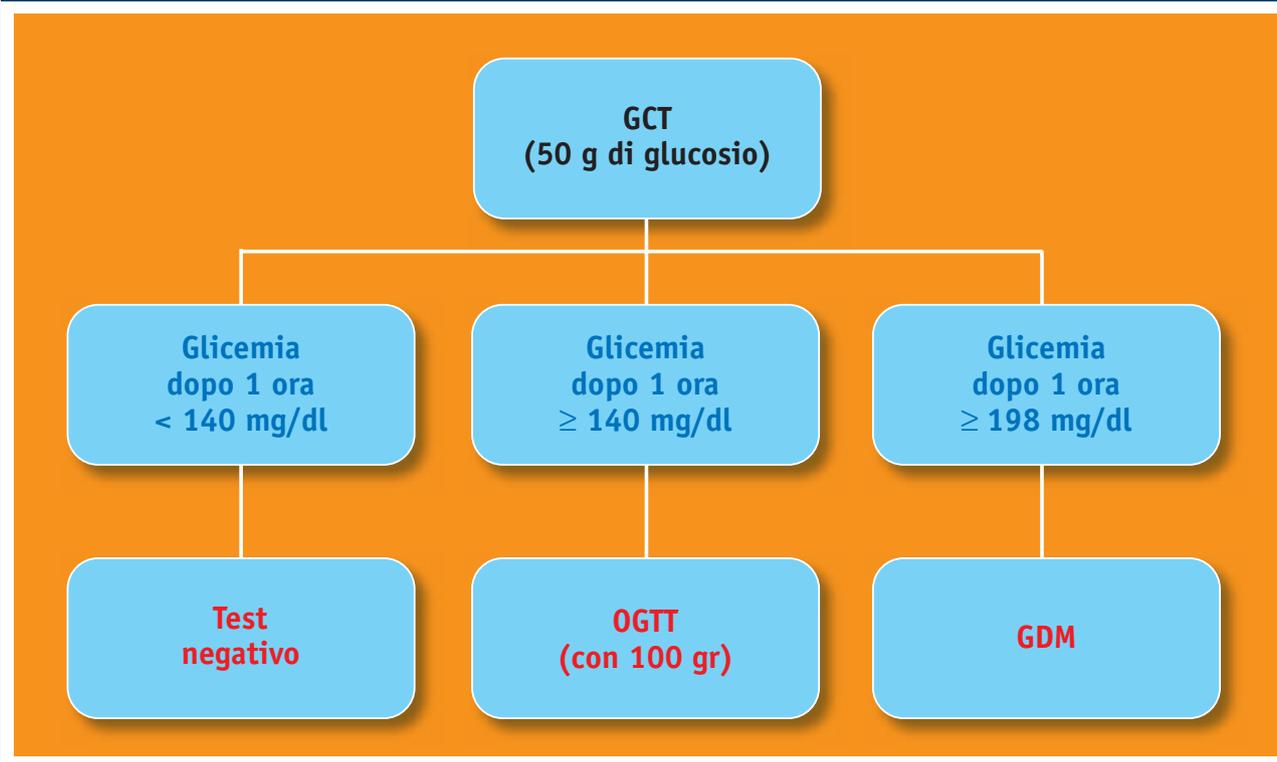
Tuttavia, in presenza di un valore di glicemia  $\geq 198$  mg/

dl al GCT, di una glicemia a digiuno  $\geq 126$  mg/dl o di una glicemia random  $\geq 200$  mg/dl, è possibile diagnosticare il GDM direttamente, senza dover ricorrere all'esecuzione della curva da carico orale di glucosio (OGTT)<sup>12</sup>.

### Il test per la diagnosi del diabete gestazionale

Il test diagnostico per il GDM consiste nell'esecuzione di una OGTT, che, secondo le classiche indicazioni di O'Sullivan, deve essere eseguita con un carico di 100 g di glucosio, invece dei 75 g del test utilizzato per la diagnosi del diabete mellito al di fuori della gravidanza. Nel corso del *Fourth Workshop on Gestational Diabetes* di Chicago del 1997 si è acceso un dibattito sull'opportunità di continuare ad utilizzare l'OGTT con 100 g, invece dell'OGTT con 75 g, come consigliato dall'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS)<sup>31</sup>. Poiché l'OGTT con 75 g non è ancora stato validato in gravidanza su una larga casistica, come è avvenuto con i 100 g di O'Sullivan, la *Consensus* ha deciso di continuare ad utilizzare il carico di glucosio di 100 g, permettendo anche il ricorso ai 75 g, mantenendo però gli stessi livelli diagnostici dell'OGTT con 100 g (Tab. I).

**Figura 2. Interpretazione del test di screening per il diabete mellito gestazionale.**



GCT = Glucose challenge test; OGTT = Oral glucose tolerance test; GDM = Gestational diabetes mellitus.

Tuttavia, questa non uniformità di indicazioni ha dato luogo a notevoli difficoltà nel confrontare i risultati degli studi clinici condotti utilizzando i due criteri diagnostici.

**Tabella I. Criteri diagnostici per il diabete mellito gestazionale.**

| TEMPI  | OGTT 100 g (ADA) | OGTT 75 g (ADA) | OGTT 75 g (WHO) |
|--------|------------------|-----------------|-----------------|
| Basale | ≥ 95 mg/dl       | ≥ 95 mg/dl      | ≥ 126 mg/dl     |
| 60'    | ≥ 180 mg/dl      | ≥ 180 mg/dl     |                 |
| 120'   | ≥ 155 mg/dl      | ≥ 155 mg/dl     | ≥ 140 mg/dl     |
| 180'   | ≥ 140 mg/dl      | -               |                 |

ADA = American Diabetes Association; WHO = World Health Organization; OGTT = Oral glucose tolerance test.

Per tentare di risolvere questa diatriba, è in corso un largo studio multicentrico (HAPO Study)<sup>32</sup>, i cui risultati preliminari saranno presentati nel corso della prossima *Consensus* internazionale sul GDM, che si terrà a Chicago nel novembre del 2005. Attualmente, comunque, le più diffuse linee guida internazionali e quelle italiane del Gruppo di Studio "Diabete e Gravidanza" della Società Italiana di Diabetologia (SID) consigliano di eseguire l'OGTT con 100 g e di considerare il test positivo se due o più valori glicemici sono uguali o superiori ai livelli indicati (Tab. I). La presenza di un solo valore alterato durante l'OGTT con 100 g (*One Abnormal Value*, OAV), non permette di formulare la diagnosi di GDM; tuttavia, diverse osservazioni indicano anche in queste donne un aumentato rischio di complicanze materne e fetali<sup>33</sup>.

### La gestione metabolica della donna con diabete gestazionale

Dopo aver posto diagnosi di GDM, la gravida va monitorata attentamente dal punto di vista metabolico ed ostetrico, in modo da evitare la comparsa di complicanze materno-fetali.

Ad ogni visita di controllo, che avverrà con cadenza bi-settimanale, la paziente sarà sottoposta a valutazione della glicemia plasmatica e della chetonuria. Nella stessa occasione saranno anche monitorati l'aumento ponderale e la pressione arteriosa, mentre l'emoglobina glicata (HbA1c) verrà dosata mensilmente, per una migliore valutazione del compenso metabolico. La gravida dovrà, inoltre, essere educata all'esecuzione dell'autocontrollo

**Tabella II. Schema a scacchiera per il monitoraggio glicemico nel diabete mellito gestazionale.**

|           | Colazione |      | Pranzo |      | Cena |      | Bed-time |
|-----------|-----------|------|--------|------|------|------|----------|
|           | pre       | post | pre    | post | pre  | post |          |
| Lunedì    | X         | X    |        |      |      |      |          |
| Martedì   | X         |      |        | X    |      |      |          |
| Mercoledì | X         |      |        |      |      | X    |          |
| Giovedì   | X         | X    |        | X    |      | X    |          |
| Venerdì   | X         | X    |        |      |      |      |          |
| Sabato    | X         |      |        | X    |      |      |          |
| Domenica  | X         | X    |        | X    |      | X    |          |

domiciliare delle glicemie, secondo uno schema settimanale a scacchiera, che comprenderà la rilevazione delle glicemie pre e post-prandiali (Tab. II). Particolare impor-

tanza riveste la determinazione della glicemia capillare 1 ora dopo i pasti, il cui valore correla direttamente con la crescita fetale <sup>34</sup>.

In gravidanza è necessario mantenere uno stretto controllo glicemico, pertanto, i valori di glicemia pre- e post-prandiali, dosati su sangue capillare, dovranno essere: a digiuno  $\leq 95$  mg/dl, 1 ora dopo i pasti  $\leq 140$  mg/dl e 2 ore dopo i pasti  $\leq 120$  mg/dl <sup>2</sup> (Tab. III).

La valutazione della chetonuria in presenza di elevati livelli glicemici è importante perché permette di verificare eventuali errori dietetici, quali un basso apporto di carboidrati, un'eccessiva riduzione delle calorie totali o un digiuno prolungato. Poiché la gravidanza si caratterizza per un'elevata frequenza di infezioni delle vie urinarie, anche asintomatiche, è consigliabile, infine, eseguire controlli mensili del sedimento urinario e dell'urinocoltura.

Il trattamento iniziale del GDM si basa sulla prescrizione dietetica e su un moderato livello di attività fisica. Secondo le indicazioni dietetiche della *National Academy of Sciences*, che non si discostano da quanto suggerito nella *Fourth Consensus* e dalle raccomandazioni dell'*American Diabetes Association* (ADA), l'apporto calorico in gravidanza deve essere calcolato in rapporto al peso pregravidico della donna. Pertanto nella donna normopeso (BMI tra 18,5 e 25 kg/m<sup>2</sup>), il fabbisogno calorico in gravidanza è di 30 kcal/kg di peso pregravidico/die, nella donna sottopeso (BMI < 18,5 kg/m<sup>2</sup>) esso è di 36-40 kcal/kg di peso corporeo pregravidico/die; infine, nelle donne in soprappeso (BMI > 25 kg/m<sup>2</sup>), esso è di 24 kcal/kg di peso pregravidico/die <sup>35</sup>.

Per quanto riguarda la composizione della dieta, è consigliabile un apporto del 50-55% di carboidrati, del 25-30% di grassi e del 15-20% di proteine e l'apporto calorico giornaliero deve essere suddiviso in tre pasti principali più 3 spuntini, per meglio controllare le oscillazioni glicemiche e per evitare periodi lunghi di digiuno con conseguente rischio di iperglicemia e chetosi; bisogna considerare, inoltre, la distribuzione delle calorie tra i vari pasti e lo spuntino della sera, che mette al riparo da eventuali episodi di chetosi al mattino.

**Tabella III. Target glicemici in gravidanza (mg/dl).**

|                     | Sangue capillare | Plasma     |
|---------------------|------------------|------------|
| Glicemia a digiuno  | $\leq 95$        | $\leq 105$ |
| 1 ora dopo il pasto | $\leq 140$       | $\leq 155$ |
| 2 ore dopo il pasto | $\leq 120$       | $\leq 130$ |

Quando con la terapia dietetica non è possibile raggiungere gli obiettivi glicemici prefissati vi è l'indicazione ad intraprendere la terapia insulinica; in questi casi è consigliabile adottare uno schema classico con tre iniezioni di insulina regolare o dell'analogo rapido da somministrare prima dei pasti. Il ricorso ad una insulina intermedia alla sera è necessario in presenza di glicemie a digiuno elevate. La dose iniziale di insulina raccomandata è di 0,6 UI/kg, che dovrà essere aggiustata in corso di gravidanza sulla base dei risultati ottenuti attraverso l'automonitoraggio domiciliare della glicemia.

Gli ipoglicemizzanti orali, che attraversano la barriera placentare, sono, invece, controindicati in gravidanza, anche se la gliburide, non attualmente in commercio in Italia, potrebbe aprire nuove prospettive di cura per il GDM <sup>36</sup>.

Per quanto riguarda il monitoraggio ostetrico, esso comprende la visita ginecologica quindicinale e una serie di esami ematochimici e strumentali, che non si discostano dai routinari controlli della gravidanza normale, tranne che per una maggiore attenzione alla crescita fetale.

Appare evidente come la gestione della paziente affetta da GDM richieda un approccio integrato che preveda la costituzione di un *team* di cui dovranno far parte le figure del diabetologo, del ginecologo, dell'ostetrico, del pediatra, del dietista e dell'infermiere professionale. Risulta, inoltre, necessaria l'elaborazione di un piano di educazione delle gravide con GDM, che si ponga gli obiettivi di informare correttamente le pazienti riguardo la loro condizione e di verificare la correttezza dell'applicazione delle norme dietetiche e di automonitoraggio della glicemia, consentendo di migliorare la compliance delle stesse alla gestione della malattia e di ridurre il livello di ansietà che in genere si instaura nella gravidanza complicata da GDM.

## Il follow-up del diabete gestazionale

Il rischio di progressione del GDM verso la forma conclamata di diabete mellito di tipo 2 è di circa il 2-3%/anno. Secondo O'Sullivan sono più a rischio le donne con GDM diagnosticato prima della 24<sup>a</sup> settimana (rischio a 5 anni dell'80%), quelle che hanno presentato elevati valori glicemici a digiuno e che hanno avuto necessità di una terapia insulinica. Inoltre, vi è un elevato rischio nelle obese (rischio del 50-75%), nelle donne con familiarità di primo grado per diabete mellito di tipo 2 e in coloro le quali siano andate incontro ad un eccessivo incremento ponderale nel *post-partum*.

Pertanto, è fondamentale il controllo periodico delle donne con progresso GDM: l'ADA, nelle recentissime rac-

comandazioni <sup>37</sup>, consiglia una prima rivalutazione dopo 6-8 settimane dal parto o al termine dell'allattamento e valutazioni successive con cadenza triennale; nel caso in cui venga posta diagnosi di ridotta tolleranza glucidica (IGT) o di alterata glicemia a digiuno (IFG), le rivalutazioni andranno effettuate annualmente (Fig. 3).

In questa attività di prevenzione riveste un ruolo di notevole importanza il Medico di Medicina Generale, che dovrà programmare i controlli periodici negli anni successivi al parto. Particolare attenzione dovrà essere rivolta alle donne alle quali è stata già riscontrata un'alterazione della tolleranza glucidica (IGT e/o IFG) dopo la gravidanza, perché possono beneficiare di un intervento terapeutico. Sono ormai numerose le evidenze che dimostrano una significativa riduzione dell'incidenza del diabete di tipo 2 in questi soggetti ad elevato rischio, attraverso il cambiamento dello stile di vita o un intervento farmacologico <sup>8 38 39</sup>.

L'attenzione del medico dovrà essere rivolta, pertanto, negli anni successivi alla gravidanza, alla correzione degli altri fattori di rischio per la sindrome metabolica



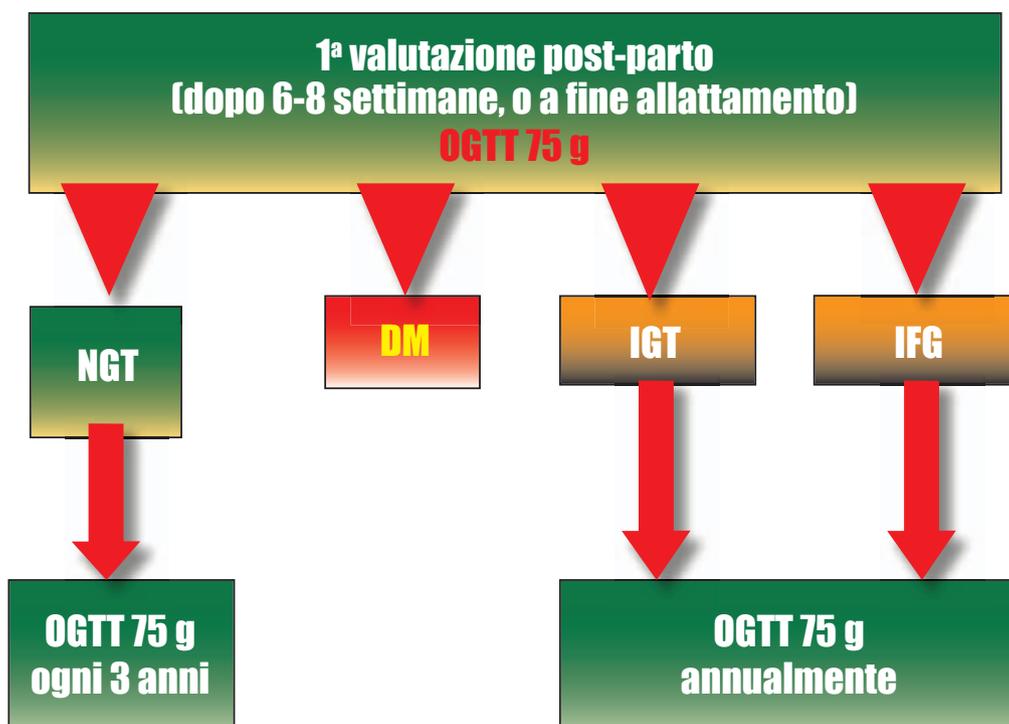
spesso presenti, quali l'obesità, la dislipidemia, l'ipertensione arteriosa e lo stile di vita.

Anche i figli nati da madri con GDM dovranno essere seguiti attentamente, per la tendenza a sviluppare obesità in età pre-adolescenziale, ridotta tolleranza ai carboidrati ed insulino-resistenza in età adolescenziale, diabete mellito di tipo 2 in età adulta <sup>40</sup>.

In conclusione, lo *screening* della donna in gravidanza e la gestione del GDM rappresentano un complesso modello di assistenza integrata, in cui diverse figure professionali concorrono alla formazione di un "team" che affianca la donna per tutta la durata della gravidanza e negli anni successivi ad essa.

La collaborazione delle varie figure professionali e la strutturazione di attuabili percorsi terapeutici sono gli strumenti più validi per tentare di incidere positivamente sulla storia naturale della malattia.

**Figura 3. Follow-up.**



NGT = Normale tolleranza glucidica; IGT = Ridotta tolleranza glucidica; DM = Diabete mellito; IFG = Alterata glicemia a digiuno; OGTT = Oral glucose tolerance test

## Bibliografia

- 1 Metzger BE, Coustan DR, the Organizing Committee. *Summary and recommendations of the Fourth International Workshop-Conference on Gestational Diabetes Mellitus*. Diabetes Care 1998;21(Suppl 2):B161-B167.
- 2 Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Report of the expert committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus*. Diabetes Care 1997;20:1183-97.
- 3 Person B, Hanson U. *Neonatal morbidities in gestational diabetes mellitus*. Diabetes Care 1998;21:B79.
- 4 Di Cianni G, Benzi L, Bottone P, Volpe L, Orsini P, Murru S, et al. *Neonatal outcome and obstetric complications in women with gestational diabetes: effects of maternal body mass index*. Int J Obes Relat Metab Disord 1996;5:445-9.
- 5 O'Sullivan JB. *Diabetes mellitus after GDM*. Diabetes 1991;40(Suppl 2):131-5.
- 6 Albareda M, Caballero A, Badell G, Piquer S, Ortiz A, de Leiva A, et al. *Diabetes and abnormal glucose tolerance in women with previous gestational diabetes*. Diabetes Care 2003;26:1199-205.
- 7 Kim C, Newton KM, Knopp RH. *Gestational diabetes and the incidence of type 2 diabetes: a systematic review*. Diabetes Care 2002;25:1862-8.
- 8 TRIPOD (TROglitazone In the Prevention Of Diabetes). *A randomized, placebo-controlled trial of troglitazone in women with prior gestational diabetes mellitus*. Control Clin Trials 1998;19:217-31.
- 9 Catalano PM, Tzybir ED, Wolfe RR, Calles J, Roman NM, Amini SB et al. *Carbohydrate metabolism during pregnancy in control subjects and women with gestational diabetes*. Am J Physiol 1993; 264:E60-7.
- 10 Homko C, Sivan E, Chen X, Reece EA, Boden G. *Insulin secretion during and after pregnancy in patients with gestational diabetes mellitus*. J Clin Endocrinol Metab 2001;86:568-73.
- 11 Bowes SB, Hennessy TR, Umpleby AM, Benn JJ, Jackson NC, Boroujerdi MA, et al. *Measurement of glucose metabolism and insulin secretion during normal pregnancy and pregnancy complication by gestational diabetes*. Diabetologia 1996;39:976-83.
- 12 Martin BC, Warram JH, Krolewski AS, Bergman RN, Soeldner JS, Kahn CR. *Role of glucose and insulin resistance in development of type 2 diabetes mellitus: results of a 25-year follow-up study*. Lancet 1992;340:925-9.
- 13 Weyer C, Bogardus C, Mott DM, Pratley RE. *The natural history of insulin secretory dysfunction and insulin resistance in the pathogenesis of type 2 diabetes mellitus*. J Clin Invest 1999;104:787-94.
- 14 Catalano PM, Drago NM, Amini SB. *Longitudinal changes in pancreatic  $\beta$ -cell function and metabolic clearance rate of insulin in pregnant women with normal and abnormal glucose tolerance*. Diabetes Care 1998;21:403-8.
- 15 Ward K, Johnston CLW, Beard JC, Benedetti TS, Halter JS, Porte D Jr. *Insulin resistance and impaired insulin secretion in subjects with histories of gestational diabetes mellitus*. Diabetes 1995;34:861-9.
- 16 Meyer-Seifer CH, Vohr BR. *Lipid levels in former gestational diabetic mothers*. Diabetes Care 1996;19:1351-6.
- 17 Osei K, Gaillard TR, Schuster DP. *History of gestational diabetes leads to distinct metabolic alterations in nondiabetic African-American women with a parental history of type 2 diabetes*. Diabetes Care 1998;21:1250-6.
- 18 Cheung NW, Byth K. *Population health significance of gestational diabetes*. Diabetes Care 2003;26:2005-9.
- 19 Saydah SH, Chandra A, Eberhardt MS. *Pregnancy experience among women with and without gestational diabetes in the US, 1995 National Survey of Family Growth*. Diabetes Care 2005;28:1035-40.
- 20 Miselli V, Pagliani U, Bisi S, Foracchia A, Dorigatti C, Pinotti M, et al. *Epidemiology of gestational diabetes in Scandiano Health District 12*. Minerva Endocrinol 1994;19:63-6.
- 21 Tardioli MC, Massi Benedetti M, Angeli G, Damiani F, Frascarelli A, Gigliardelli D, et al. *A pilot study for the screening of gestational diabetes mellitus*. Diab Nutr Metab 1993;6:377.
- 22 Bonomo M, Iorini M, Bisson G, Valentini U, Fadden D, Savastano A, et al. *Quale metodica di screening per il diabete gestazionale? Risultati dello studio multicentrico DSDG*. G Ital Diabetol 1994;14:305.
- 23 Di Cianni G, Volpe L, Lencioni C, Miccoli R, Cuccuru I, Ghio A, et al. *Prevalence and risk factors for gestational diabetes assessed by universal screening*. Diabetes Res Clin Pract 2003;62:131-7.
- 24 Piva I, Thiella M, Pellizzari G, Busa GB, Lora L, Dall'Olio G, et al. *Screening of gestational diabetes in Vicenza – Northern Italy*. Diab Nutr Metab 1997;10:9.
- 25 Corrado F, Stella NC, Mancuso A, Triolo O, Bruno L, Arsenio AC. *Screening for gestational diabetes in Sicily*. J Reprod Med 1999;44:875-8.
- 26 Hardy D S. *A Multiethnic study of the predictors of macrosomia*. The Diabetes Educator 1999;25:925-33.
- 27 Solomon C, Seely E. *Hypertension in pregnancy: a manifestation of the insulin resistance syndrome?* Hypertension 2001;37:232-9.
- 28 Langer O, Berkus MD, Huff RW, Samueloff A. *Shoulder dystocia: should the fetus weighing greater than or equal to 4000 grams be delivered by cesarean section?* Am J Obstet Gynecol 1991;165:831-7.
- 29 Greene MF, Solomon C. *Gestational diabetes mellitus: time to treat*. N Engl J Med 2005;352:2544-6.
- 30 Brody SC, Harris R, Lohr K. *Screening for gestational diabetes: a summary of the evidence for the U.S. Preventive Services Task Force*. Obstet Gynecol 2003;101:380-92.
- 31 Organizzazione Mondiale della Sanità. *Definizione, diagnosi e classificazione del diabete mellito e delle sue complicanze – Parte 1: Diagnosi e classificazione del diabete mellito*. Gi-

nevra 1999, versione italiana a cura dell'AMD. Milano: Edizioni P & M Associati 2000:24-5.

- <sup>32</sup> HAPO Study Cooperative Research Group. *The Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome (HAPO) Study*. Int J Gynaecol Obstet 2002;78:69-77.
- <sup>33</sup> Naylor CD, Sermer M, Chen E, Farine D. *Selective screening for gestational diabetes mellitus. Toronto Tri-Hospital Gestational Diabetes Project Investigators*. New Engl J Med 1997;337:1591-6.
- <sup>34</sup> de Veciana M, Major CA, Morgan MA, Asrat T, Toohey JS, Lien JM, et al. *Postprandial vs. preprandial blood glucose monitoring in women with gestational diabetes mellitus requiring insulin therapy*. N Engl J Med 1995;333:1237-41.
- <sup>35</sup> Gunderson EP. *Gestational diabetes and nutritional recommendations*. Curr Diab Rep 2004;4:377-86.
- <sup>36</sup> Jacobson GF, Ramos GA, Ching JY, Kirby RS, Ferrara A, Field DR. *Comparison of glyburide and insulin for the management of gestational diabetes in a large managed care organization*. Am J Obstet Gynecol 2005;193:118-24.



- <sup>37</sup> American Diabetes Association. *Screening for type 2 diabetes*. Diabetes Care 2004;27(Suppl 1):S11-4S.
- <sup>38</sup> Klein S, Sheard NF, Pi-Sunyer X, Daly A, Wylie-Rosett J, Kulkarni K, et al. *Weight management through lifestyle modification for the prevention and management of type 2 diabetes: rationale and strategies: a statement of the American Diabetes Association, the North American Association for the Study of Obesity, and the American Society for Clinical Nutrition*. Diabetes Care 2004;27:2067-73.
- <sup>39</sup> Sherwin RS, Anderson RM, Buse JB, Chin MH, Eddy D, Fradkin J, et al. *Prevention or delay of type 2 diabetes*. Diabetes Care 2004;27:S47.
- <sup>40</sup> Whitaker RC, Pepe MS, Seidel KD, Wright JA, Knopp RH. *Gestational diabetes and the risk of offspring obesity*. Pediatrics 1998;101:E9.

**Parole chiave**

Indicatori di qualità • Cartella clinica informatizzata  
• Qualità dell'assistenza

**Key words**

Quality indicator • Software system • Quality care

**Riassunto**

È indispensabile, per il Sistema Sanitario Regionale e le Aziende Sanitarie Locali, verificare ed analizzare i servizi assistenziali forniti, per ottenere il massimo dell'efficienza e la migliore utilizzazione delle risorse umane ed economiche. Valutare il livello assistenziale e verificarne la reale efficacia è difficile e complesso. Per questo motivo, l'Associazione Medici Diabetologi ha proposto una serie di parametri dalla cui rilevazione è possibile stabilire la qualità dell'assistenza fornita. Questi parametri, definiti "Indicatori di Qualità", sono suddivisi in 3 classi: *misure di struttura*, *misure di processo* e *misure di esito*. Scopo è quello di stabilire se l'uso regolare di una cartella clinica computerizzata consente di determinare tutti questi indicatori e, conseguentemente, una valutazione oggettiva della qualità assistenziale fornita.

Le rilevazioni sono state effettuate sui diabetici afferenti, nel corso del 2004, all'ambulatorio di diabetologia di 6 strutture territoriali dell'Azienda Sanitaria Locale 5 di Messina. Tutti i dati sono stati registrati sulla cartella informatizzata EutoTouch. Gli indicatori sono stati estratti tramite il sistema di statistica interna del software.

Sono stati determinati indicatori generali, indicatori di struttura, indicatori di processo, indicatori di risultato intermedio ed indicatori d'esito finale. Inoltre, gli indicatori di risultato intermedio sono stati confrontati con quelli dell'anno precedente.

L'uso regolare della cartella informatizzata consente di determinare tutti gli indicatori proposti dall'Associazione Medici Diabetologi. L'analisi degli indicatori di processo dimostra la difficoltà a seguire in maniera rego-

## Valutazione qualitativa dell'assistenza diabetologica mediante l'uso di una cartella clinica informatizzata

lare tutti i pazienti che afferiscono agli ambulatori. Un confronto annuale delle misure di processo servirà per valutare il raggiungimento di obiettivi assistenziali più stringenti.

Gli indicatori di esito sono il punto di partenza indispensabile per valutare l'efficacia, nel tempo, del regime assistenziale e terapeutico offerto dalle strutture territoriali dell'Azienda Sanitaria Locale 5. La loro continua valutazione fornirà un confronto con realtà assistenziali diverse e una prova dell'efficacia, nella realtà di ogni giorno, di regimi terapeutici sperimentati nei grandi trial in condizioni ideali.

**Summary**

*In order to improve assistance for diabetic patients, Associazione Medici Diabetologi propose the use of "Quality Indicators". We evaluate these indicators in territorial ambulatory of Azienda Sanitaria Locale 5 Messina. The work is based upon a software system to collect clinical data. We are able to determine structural, process and outcomes data and confirm utility of the software system used.*

**Premessa**

Oggi più che mai, il Sistema Sanitario Regionale (SSR) e le Aziende Sanitarie Locali (ASL) hanno la necessità di poter verificare ed analizzare i servizi assistenziali forniti all'utenza per ottenere il massimo dell'efficienza e la migliore utilizzazione delle risorse umane ed economiche.

**Giovanni Saitta**

Ambulatori Territoriali di Diabetologia  
della Provincia di Messina,  
ASL 5 Messina

**Corrispondenza**

Giovanni Saitta  
ca158xs@hotmail.com

È evidente che un'analisi esclusivamente quantitativa dell'attività espletata dalle strutture sanitarie non è un reale indice di efficacia e di utilità.

Valutare qualitativamente il livello assistenziale e verificarne la reale efficacia risulta, però, difficile e complesso.

Per questo motivo diverse organizzazioni sanitarie hanno promosso iniziative per misurare e migliorare la qualità della cura nei pazienti diabetici <sup>1,2</sup>.

È stato, quindi, proposto l'uso di una serie di parametri dalla cui rilevazione è possibile stabilire la qualità dell'assistenza fornita.

Questi parametri definiti "Indicatori di Qualità", sono suddivisi in varie tipologie, secondo il tipo d'informazione che consentono di rilevare.

Gli indicatori sono sostanzialmente divisi in 3 classi:

- *misure di struttura* – ovvero quello che c'è;
- *misure di processo* – ovvero quello che si fa;
- *misure di esito* – ovvero quello che si ottiene.

Le *misure di struttura* sono le caratteristiche strutturali ed organizzative dei servizi assistenziali, le caratteristiche del personale sanitario e parasanitario.

Le *misure di processo* sono tutte le procedure diagnostiche, preventive e terapeutiche messe in atto.

Infine, le *misure d'esito* o di risultato o di outcome sono tutti quei parametri che permettono di valutare i cambiamenti, favorevoli o avversi, nello stato di salute attuale o potenziale di una persona, gruppo o comunità, attribuibili all'assistenza ricevuta.

È necessario, però, fare una distinzione tra "misure di esito intermedio" ovvero valutazioni a breve termine delle modifiche allo stato di salute e "misure di esito finale" su parametri a lungo termine.

## Scopo

Già dal 2000 è in uso presso gli ambulatori territoriali di diabetologia dell'ASL 5 una cartella clinica informatizzata <sup>3</sup>, tramite la quale si è cercato di valutare dei dati qualitativi sull'assistenza fornita.

La recente pubblicazione degli "Indicatori di Qualità", selezionati dall'Associazione Medici Diabetologi (AMD) <sup>4</sup>, ci ha spinto a verificare la possibilità di determinarli, tramite il sistema di statistica interna del software utilizzato e, conseguentemente, di trarre indicazioni oggettive sulla qualità ed efficacia del servizio assistenziale fornito.

Gli indicatori selezionati dall'AMD sono stati raggruppati in 5 sezioni:

- *indicatori generali – rapporto con diabetici attivi;*
- *indicatori di struttura;*



- *indicatori di processo;*
- *indicatori di risultato intermedio;*
- *indicatori di esito (outcomes finali).*

## Valutazione dati

### Indicatori generali – Rapporto con diabetici attivi

Rappresentano una descrizione di carattere generale della popolazione assistita. Riguardano informazioni relative alla tipologia del diabete, al numero dei nuovi accessi alla struttura, al sesso, all'età e all'area di provenienza dei pazienti diabetici seguiti.

La tipologia della malattia diabetica è evidenziata nella Tabella I.

I nuovi accessi nel 2004 sono stati 91. Il 46,6% degli assistiti sono maschi. L'età media è stata di  $62 \pm 11,8$  anni. Le classi di età dei pazienti sono visualizzate in Tabella II.

La provenienza per distretti è visualizzata nella Tabella III.

**Tabella I. Tipologia assistiti.**

|         | Tipo 1 | Tipo 2 | IFG/IGT |
|---------|--------|--------|---------|
| Maschi  | 13     | 673    | 16      |
| Femmine | 15     | 778    | 13      |
| Totale  | 28     | 1451   | 29      |

IGT = Ridotta tolleranza glucidica; IFG = Alterata glicemia a digiuno.

**Tabella II. Classi di età degli assistiti.**

| Età   | Numero | Percento |
|-------|--------|----------|
| < 30  | 4      | 0,26     |
| 30-40 | 47     | 3,11     |
| 41-50 | 144    | 9,54     |
| 51-60 | 388    | 25,72    |
| 61-70 | 498    | 33,02    |
| > 70  | 427    | 28,31    |

### Indicatori di struttura

Gli ambulatori dove è stata effettuata la rilevazione dei dati sono sei.

**Tabella III. Provenienza distrettuale degli assistiti.**

| Distretto | Taormina | Messina Nord | Messina Sud | Milazzo | Barcellona | Patti | S. Agata | Mistretta |
|-----------|----------|--------------|-------------|---------|------------|-------|----------|-----------|
| Numero    | 287      | 560          | 64          | 116     | 2          | 28    | 360      | 10        |
| Percento  | 20,11    | 39,24        | 4,48        | 8,12    | 0,14       | 1,96  | 25,22    | 0,70      |

**Tabella IV. Dislocazione e attività degli ambulatori.**

| Sede           | Accessi sett. | Ore sett. | Ore annuali | Prestazioni |
|----------------|---------------|-----------|-------------|-------------|
| Messina        | 3             | 11        | 469         | 1907        |
| Villafranca T. | 3             | 9         | 390         | 1742        |
| S. Alessio S.  | 1             | 4         | 180         | 829         |
| FrancaVilla    | 1             | 4         | 170         | 802         |
| Capo D'Orlando | 1             | 4         | 168         | 952         |
| Milazzo        | 1             | 4         | 172         | 809         |

**Tabella V. Numero prestazioni anni 2000/2004.**

| Anno | Prestazioni |
|------|-------------|
| 2000 | 6950        |
| 2001 | 6977        |
| 2002 | 7043        |
| 2003 | 7024        |
| 2004 | 7041        |

Le dislocazioni e le principali note sull'attività espletata sono visualizzate nella Tabella IV.

Il numero dei diabetici visti nel periodo considerato è una misura del carico di lavoro svolto.

### Indicatori di processo

Le misure di processo sono selezionate in base al livello di evidenza che le lega al corrispondente indicatore di esito. Vengono presi in considerazione il controllo, nel corso degli ultimi 12 mesi, dell'emoglobina glicata ( $HbA_{1c}$ ), del profilo lipidico e della pressione arteriosa e lo screening per le complicanze (Tab. VI).

I pazienti in autocontrollo glicemico sono stati 860 (57%). La valutazione del trattamento terapeutico ed il numero medio di visite per gruppi di trattamento è visualizzato nella Tabella VII.

I soggetti ritenuti a rischio per piede diabetico (precedenti ulcere, grave neuropatia, piede deformato, ecc.) sono stati 193, di questi 107 (55,4%) hanno ricevuto un controllo specifico.

### Indicatori di risultato intermedio

Sono stati selezionati gli *outcomes* intermedi definiti dalle linee guida per l'assistenza alla malattia diabetica. La media dell'ultimo valore di  $HbA_{1c}$  è stata di  $8,03 \pm 1,67$ . I pazienti con ultimo valore di  $HbA_{1c} \leq 7,0\%$  sono stati 282 (30,25%). La media di emoglobina glicosilata per il tipo 1 è stata  $8,18 \pm 6,1$ , per il tipo 2  $8,09 \pm 2,2$  e per ridotta tolleranza glucidica (IGT)/alterata glicemia a digiuno (IFG) di  $6,32 \pm 4,58$ .

**Tabella VI. Numero rilevazioni misure di processo eseguite.**

| Soggetti con almeno una valutazione di | Numero | % su totale |
|--|--------|-------------|
| $HbA_{1c}$                             | 934    | 61,94       |
| Profilo lipidico                       | 870    | 57,69       |
| Pressione arteriosa                    | 788    | 52,25       |
| Nefropatia                             | 393    | 26,06       |
| Retinopatia                            | 685    | 45,42       |
| Neuropatia                             | 252    | 16,71       |
| Piede                                  | 206    | 13,66       |

L'andamento per classi di HbA<sub>1c</sub>, colesterolo totale, HDL, LDL, trigliceridi, pressione arteriosa e *body mass index* (BMI) sono descritti rispettivamente nelle Tabelle VIII-XIV.

**Tabella VII. Tipologia di trattamento.**

| Tipo di terapia                     | Numero | Percento | Numero medio visite |
|-------------------------------------|--------|----------|---------------------|
| Solo regime dietetico               | 180    | 12       | 1,9                 |
| Ipoglicemizzanti orali              | 1025   | 68       | 4,7                 |
| Ipoglicemizzanti orali più insulina | 28     | 2        | 5,9                 |
| Insulina                            | 275    | 18       | 6.1                 |

**Tabella VIII. Classi di HbA<sub>1c</sub>.**

| HbA <sub>1c</sub> | Numero | Percento |
|-------------------|--------|----------|
| ≤ 5               | 8      | 0,85     |
| 5,1-6,0           | 77     | 8,26     |
| 6,1-7,0           | 197    | 21,13    |
| 7,1-8,0           | 253    | 27,14    |
| 8,1-9,0           | 170    | 18,24    |
| 9,1-10            | 95     | 10,19    |
| 10,1-11           | 64     | 6,86     |
| 11,1-12           | 23     | 2,46     |
| > 12              | 26     | 2,78     |

**Tabella IX. Classi di colesterolo totale.**

| Colesterolo totale | Numero | Percento |
|--------------------|--------|----------|
| < 200              | 556    | 49,33    |
| 200-250            | 441    | 39,13    |
| > 250              | 130    | 11,53    |

**Tabella X. Classi di colesterolo HDL.**

| Colesterolo HDL | Numero | Percento |
|-----------------|--------|----------|
| < 35            | 69     | 7,93     |
| 35-45           | 360    | 41,37    |
| > 45            | 441    | 50,68    |

HDL = *Lipoproteine ad alta densità*.

**Tabella XI. Classi di colesterolo LDL.**

| LDL     | Numero | Percento |
|---------|--------|----------|
| < 100   | 54     | 32,33    |
| 100-150 | 89     | 53,29    |
| > 150   | 24     | 14,37    |

LDL = *Lipoproteine a bassa densità*.

I soggetti con colesterolo LDL  $\geq 130$  in trattamento ipolipemizzante erano 31, quelli non trattati 82.

La valutazione dei valori pressori arteriosi è stata effettuata solo su una metà dei pazienti afferenti agli ambulatori. Tra questi, poco più del 53% hanno valori sotto il limite di 130/80 mm/Hg. Il 4% evidenzia un valore isolato di diastolica elevata, il 28% di sistolica elevata, mentre il 15% ha elevati valori sia di sistolica sia di diastolica.

I soggetti ipertesi con pressione arteriosa (PA)  $\leq 130/80$  erano 196. I pazienti con valori tensivi arteriosi  $> 130/80$  in trattamento anti-ipertensivo erano 62 e quelli con gli stessi valori pressori ma non in trattamento 54.

Indicatore di risultato è considerato anche il numero di soggetti che aboliscono il fumo di sigaretta (Tab. XVII).

### Indicatori di esito (*outcomes finali*)

Questi indicatori valutano la prevalenza di complicanze micro- e macro-vascolari, quali retinopatia, nefropatia, ictus, infarto, ecc. (Tabb. XVIII-XXIV).

L'analisi dei trattamenti farmacologici ha evidenziato

**Tabella XII. Classi dei valori dei trigliceridi.**

| Trigliceridi | Numero | Percento |
|--------------|--------|----------|
| < 150        | 613    | 55,52    |
| 150-250      | 356    | 32,24    |
| > 250        | 135    | 12,22    |

**Tabella XIII. Andamento dei valori pressori (mmHg).**

|                                   | Numero | Percento |
|-----------------------------------|--------|----------|
| Diastolica < 80 e sistolica < 130 | 419    | 53       |
| Diastolica > 80 e sistolica < 130 | 29     | 4        |
| Diastolica < 80 e sistolica > 130 | 224    | 28       |
| Diastolica > 80 e sistolica > 130 | 116    | 15       |

**Tabella XIV. Classi dei valori pressori arteriosi sistolici.**

| Sistolica | Numero | Percento |
|-----------|--------|----------|
| < 130     | 450    | 56,89    |
| 131-140   | 248    | 31,34    |
| 141-160   | 82     | 10,36    |
| 161-200   | 11     | 1,39     |

che 89 soggetti sono in trattamento con ASA, 117 con statine, 91 con ACE-inibitori, 36 con fibrati.

Il trattamento ipoglicemizzante orale è costituito in 406 pazienti da sola metformina (pari al 39,6%) ed in 507 da associazione preconstituita o estemporanea (49,4%).

Dei 303 pazienti in terapia insulinica, 110 utilizzano analoghi rapidi.

## Considerazioni

Gli indicatori generali (Tabb. I-III) mostrano una sostanziale stabilità rispetto agli stessi parametri del 2003 e del primo semestre 2004.

Anche i dati riguardanti il numero dei diabetici assistiti e la mole di lavoro espletata sono sovrapponibili ai precedenti.

L'analisi degli indicatori di processo (Tab. VI) dimostra la difficoltà a seguire in maniera regolare tutti i pazienti che afferiscono agli ambulatori, con una drammatica caduta della percentuale di soggetti valutati per quei parametri che richiedono un maggiore impegno di tempo.

Gli indicatori di risultato intermedio appaiono migliori rispetto agli stessi valori del 2003 e del primo semestre 2004 (Tabb. XV-XXVIII).

I dati riguardanti il colesterolo LDL sono di recente valutazione e pertanto ancora poco numerosi e non confrontabili con i periodi precedenti.

Le modificazioni dello stile di vita, valutabili con l'analisi del BMI, sono abbastanza deludenti. I soggetti con BMI > 30 erano nel 2004 il 35,3% a fronte del 24,5% del 2003.

**Tabella XV. Classi dei valori pressori arteriosi diastolici.**

| Diastolica | Numero | Percento |
|------------|--------|----------|
| ≤ 80       | 643    | 81,59    |
| 81-90      | 118    | 14,97    |
| 91-100     | 23     | 2,91     |
| ≥ 100      | 4      | 0,5      |

**Tabella XVI. Classi dei valori di BMI (body mass index).**

| BMI     | Numero | Percento |
|---------|--------|----------|
| 15-20   | 11     | 0,9      |
| 20,1-25 | 229    | 18,87    |
| 25,1-30 | 544    | 44,84    |
| 30,1-35 | 322    | 26,54    |
| > 35    | 107    | 8,82     |

**Tabella XVII. Numero fumatori.**

| Fumatori | Numero | Percento |
|----------|--------|----------|
| Si       | 62     | 9,67     |
| Ex       | 141    | 21,99    |
| No       | 438    | 68,33    |

**Tabella XVIII. Soggetti con retinopatia sul totale dei monitorati.**

|                              | Numero | Percento |
|------------------------------|--------|----------|
| Non retinopatia              | 401    | 58,54    |
| Retinopatia non proliferante | 140    | 20,43    |
| Retinopatia pre-proliferante | 34     | 4,96     |
| Retinopatia proliferante     | 9      | 1,31     |
| Maculopatia                  | 23     | 3,35     |
| Lasertrattati                | 71     | 10,36    |
| Retinopatia ipertensiva      | 44     | 6,42     |
| Glaucoma                     | 18     | 2,62     |
| FAG Normali                  | 16     | 2,33     |
| FAG Patologiche              | 42     | 6,13     |
| Ciechi                       | 2      | 0,28     |

FAG = Fluorangiografia.

**Tabella XIX. Soggetti con nefropatia sul totale dei monitorati.**

|                                    | Numero | Percento |
|------------------------------------|--------|----------|
| Normoalbuminurici                  | 345    | 87,78    |
| Microalbuminurici                  | 30     | 7,63     |
| Macroalbuminurici                  | 5      | 1,27     |
| Insufficienza renale cronica (IRC) | 11     | 2,79     |
| Nefropatie non diabetiche          | 6      | 1,52     |

**Tabella XX. Soggetti con vasculopatia cerebrale sul totale dei monitorati.**

|                                     | Numero | Percento |
|-------------------------------------|--------|----------|
| Non vasculopatici                   | 196    | 70,25    |
| Attacchi transitori ischemici (TIA) | 28     | 10,03    |
| Ictus                               | 7      | 2,50     |
| Ateromasia carotidea < 60%          | 38     | 13,62    |
| Ateromasia carotidea > 60%          | 10     | 3,58     |

**Tabella XXI. Soggetti con vasculopatia periferica sul totale dei monitorati.**

|                       | Numero | Percento |
|-----------------------|--------|----------|
| Non vasculopatici     | 259    | 87,50    |
| Arteriopatia 1 Stadio | 16     | 5,40     |
| Arteriopatia 2 Stadio | 12     | 4,05     |
| Arteriopatia 3 Stadio | 3      | 1,01     |
| Arteriopatia 4 Stadio | 1      | 0,33     |
| Rivascolarizzati      | 5      | 1,69     |

**Tabella XXII. Soggetti con neuropatie sul totale dei monitorati.**

|                            | Numero | Percento |
|----------------------------|--------|----------|
| Non neuropatici            | 158    | 62,69    |
| N. Sens/Mot. Simm. Distale | 82     | 32,53    |
| Neuropatia autonomia       | 4      | 1,58     |
| Neuropatie asimmetriche    | 8      | 3,17     |

Non è valutabile con l'attuale software il numero di pazienti che smette di fumare nel corso dell'anno e non sono stati raccolti dati al riguardo nel 2003.

**Tabella XXIII. Soggetti con alterazioni ai piedi sul totale dei monitorati.**

|                      | Numero | Percento |
|----------------------|--------|----------|
| Non piede diabetico  | 155    | 75,24    |
| Piede deformato      | 34     | 16,50    |
| Piede neuropatico    | 11     | 5,34     |
| Piede vasculopatico  | 7      | 3,39     |
| Ulcera in atto       | 7      | 3,39     |
| Ulcera pregressa     | 9      | 4,36     |
| Amputazione maggiore | 0      | 0        |
| Amputazione minore   | 1      | 0,48     |

**Tabella XXIV. Soggetti con patologie cardiache sul totale degli assistiti.**

|  | Numero | Percento |
|--|--------|----------|
| Ipertesi                               | 442    | 29,31    |
| Cardiopatía ischemica                  | 91     | 6,03     |
| Infarto miocardico acuto (IMA)         | 46     | 3,05     |
| Rivascolarizzazione                    | 51     | 3,38     |
| Insufficienza cardiaca                 | 22     | 1,45     |
| Ipertrafia ventricolare sinistra (IVS) | 44     | 2,91     |
| Altre cardiopatie                      | 16     | 1,06     |

## Conclusioni

L'analisi dei dati raccolti nel 2004, evidenzia che l'uso routinario della cartella clinica informatizzata consente la determinazione di tutti gli indicatori proposti dall'AMD e, quindi, una revisione ed un'autovalutazione della pratica clinica giornaliera.

La valutazione degli esiti intermedi, permette di affermare che l'assistenza clinica fornita dagli ambulatori territoriali ha consentito, nell'arco di 12 mesi, un miglioramento sensibile del quadro metabolico.

Risulta, peraltro, evidente dalla valutazione degli indicatori di processo, la difficoltà di applicare alla maggioranza dei pazienti le linee guida, per una corretta assistenza diabetologica, emanate dall'Assessorato Regionale (DAR 30/4/2002 - GURS n. 33 del 19/7/2002).

Questa difficoltà appare legata alla frammentazione del servizio, in quanto non è possibile eseguire con regolarità i protocolli diagnostici e i controlli clinici adeguati negli ambulatori aperti una volta la settimana per poche

**Tabella XXV. Confronto valori percentuali di HbA<sub>1c</sub>.**

| HbA <sub>1c</sub> | Anno 2003   | 1° Sem. 2004 | Anno 2004   |
|-------------------|-------------|--------------|-------------|
| 4-6,5             | 129 (13,1%) | 114 (16,1%)  | 171 (18,3%) |
| 6,6-7,5           | 210 (21,3)  | 183 (24,1)   | 231 (24,7)  |
| 7,6-8,5           | 258 (26,2)  | 213 (27,2)   | 234 (25,05) |
| 8,6-9,5           | 171 (17,4)  | 112 (14,2)   | 126 (13,5)  |
| > 9,5             | 217 (22,0)  | 152 (18,3)   | 172 (18,4)  |

**Tabella XXVI. Confronto valori di colesterolo totale.**

| Colesterolo totale | Anno 2003   | 1° Sem. 2004 | Anno 2004   |
|--------------------|-------------|--------------|-------------|
| < 200 mg/dl        | 521 (42,6%) | 489 (47,2%)  | 556 (49,3%) |
| 200-250 mg/dl      | 511 (41,7)  | 418 (40,4)   | 441 (39,1)  |
| > 250 mg/dl        | 192 (15,7)  | 128 (12,4)   | 130 (11,6)  |

**Tabella XXVII. Confronto valori di colesterolo HDL.**

| Colesterolo HDL | Anno 2003   | 1° Sem. 2004 | Anno 2004  |
|-----------------|-------------|--------------|------------|
| < 35 mg/dl      | 110 (15,2%) | 64 (8,6%)    | 69 (7,9%)  |
| 35-45 mg/dl     | 299 (41,2)  | 318 (42,5)   | 360 (41,4) |
| > 45 mg/dl      | 317 (43,6)  | 366 (48,9)   | 441 (50,7) |

HDL = *Lipoproteine ad alta densità*.

**Tabella XXVIII. Confronto valori dei trigliceridi.**

| Trigliceridi  | Anno 2003   | 1° Sem. 2004 | Anno 2004   |
|---------------|-------------|--------------|-------------|
| < 150 mg/dl   | 548 (47,8%) | 554 (54,8%)  | 613 (55,5%) |
| 150-250 mg/dl | 409 (35,7)  | 339 (33,5)   | 356 (32,2)  |
| > 250 mg/dl   | 190 (16,5)  | 118 (11,7)   | 135 (12,2)  |

ore; né, in queste condizioni, è possibile instaurare una fattiva collaborazione con i Medici di Medicina Generale, evitando sprechi e ritardi.

Il confronto annuale delle misure di processo serve per qualificare l'assistenza ai pazienti diabetici, proponendo obiettivi realistici anche a scapito del numero di pazienti assistiti. La qualità è un processo dinamico e per migliorarsi è necessario porsi mete precise. Pertanto, ci proponiamo di raggiungere nel corso del 2005, percentuali di valutazione per l'HbA<sub>1c</sub>, del profilo lipidico e della pressione arteriosa del 75%. L'obiettivo per la valutazione della retinopatia è del 60%, della nefropatia del 50% e della neuropatia del 30%.

Gli indicatori di esito sono un indispensabile punto di partenza per valutare l'impatto, sulle gravi complicanze della malattia diabetica, del regime assistenziale e terapeutico offerto dagli ambulatori territoriali di diabetologia. Gli obiettivi da centrare nel prossimo anno sono: percentuale di pazienti con HbA<sub>1c</sub> ≤ 7,0 e con LDL ≤ 100 del 40% e con PA ≤ 130/80 del 70%.

La valutazione degli indicatori di esito finale, proseguita nei prossimi anni, potrà fornire un confronto con realtà

assistenziali diverse e una prova dell'efficacia, nella realtà di ogni giorno, di regimi terapeutici sperimentati nei grandi trial in condizioni ideali<sup>5-8</sup>.

## Bibliografia

- <sup>1</sup> Ilag LL, Martin CL, Tabei BP, Isaman DJM, Burke R, Greene DA et al. *Il miglioramento dei processi di cura del diabete nell'ambito di una organizzazione sanitaria*. Diabetes Care ed. italiana 1983;18:17-22.
- <sup>2</sup> De Berardis G, Pellegrini F, Franciosi M, Belfiglio M, Di Nardo B, Greenfield S, et al. *Qualità della cura ed esiti in pazienti con diabete di tipo 2*. Diabetes Care ed. italiana 2004;19:63-70.
- <sup>3</sup> Pata P, Di Benedetto A, Lorenti I, Grasso R, Neri L. *Creazione di una rete informatizzata per il monitoraggio dell'assistenza diabetologica: l'esperienza del gruppo Eurotouch Sicilia*. In: Atti del XIV Congresso Nazionale AMD, Catania, 21-24 maggio 2003.
- <sup>4</sup> Nicolucci A, Rossi MC. *Gli indicatori AMD di qualità dell'assistenza*. www.AemMe Di.it 2004;3:4-5.
- <sup>5</sup> The UKPDS Study Group. *Association of glycaemia with ma-*

*crovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study*. BMJ 2000;321:405-12.

- <sup>6</sup> Yusuf S, Sleight P, Pogue J, Bosch J, Davies R, Dagenais G. *Effects of an angiotensin converting enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients*. Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. N Eng J Med 2000;342:145-53.
- <sup>7</sup> Adler AI, Stratton IM, Neil HAW. *Association of systolic blood pressure with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 36): prospective observational study*. BMJ 2000;321:412-9.
- <sup>8</sup> Gaede P, Vedel P, Parving HH, Pedersen O. *Intensified multifactorial intervention in patients with type 2 diabetes mellitus and microalbuminuria: the Steno type 2 randomised study*. Lancet 1999;353:617-22.

## Obiettivi terapeutici e terapia ipocolesterolemizzante: presentazione di una esperienza condotta sulla popolazione generale

Ezio Degli Esposti

Unità di valutazione della efficacia clinica,  
Azienda USL di Ravenna  
edegliesposti@tiscali.it

### Parole chiave

Diabete mellito • Dislipidemia • Medicina Generale • Statine

### Key words

*Diabetes mellitus • Dyslipidaemia • General practice • Statins*

Un'aumentata concentrazione di colesterolo nel sangue rappresenta un importante fattore di rischio cardiovascolare<sup>1</sup>. L'inibizione della 3-idrossi-3-metil-glutaril-coenzima A reduttasi (HMG-CoA reduttasi) ad opera delle statine determina una riduzione dei livelli plasmatici del colesterolo totale e del colesterolo LDL (lipoproteine a bassa densità). Recenti meta-analisi hanno evidenziato come l'assunzione di alcune delle molecole di questa classe farmacologica si associ ad una significativa riduzione della morbilità e della mortalità per eventi cardiovascolari nel medio<sup>2</sup> e nel lungo termine<sup>3</sup> in prevenzione sia primaria sia secondaria. In aggiunta, studi farmacoeconomici hanno dimostrato il costo/efficacia dei trattamenti con statine<sup>4,5</sup>, con un costo per anno di vita guadagnato largamente al di sotto delle 30.000 sterline, definito come limite superiore di riferimento dal *National Institute for Clinical Excellence* in Gran Bretagna<sup>6</sup>. Ma se gli studi clinici controllati (SCC) in doppio cieco, il *gold standard* della medicina basata sulle prove, hanno dimostrato sia l'efficacia delle statine nel ridurre la morbilità e la mortalità cardiovascolare, sia il costo/efficacia del trattamento, nella pratica clinica il problema da affrontare è: un trattamento già dimostrato efficace è applicabile/applicato nella realtà di un determinato territorio?

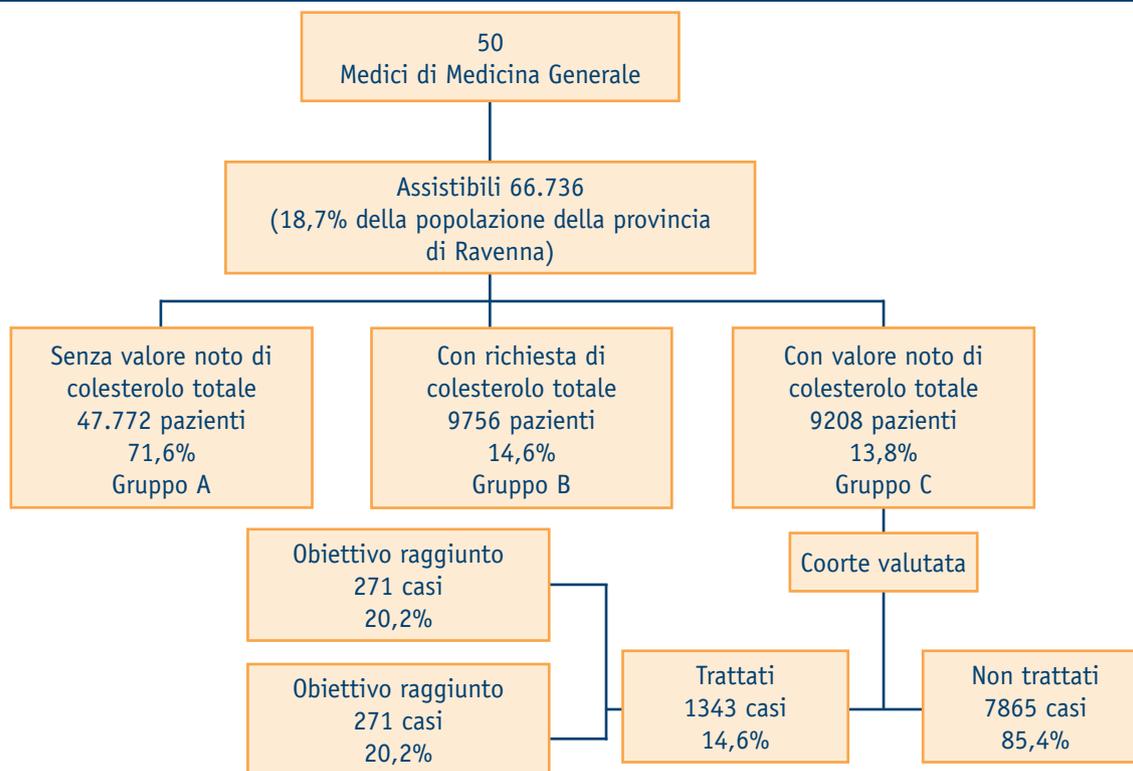
Il termine "applicabile" fa riferimento alle problematiche normative collegate agli aspetti di costo. Le analisi di costo/efficacia non tengono in considerazione l'impegno finanziario occorrente, per esempio, per trattare tutti i pazienti con elevati livelli di colesterolo indipendentemente dal rischio cardiovascolare individuale, impegno non sostenibile da parte del Sistema Sanitario Nazionale (SSN). Per tale motivo è stata introdotta una nota, la "13", che introduce una soglia di rimborsabilità nell'uso delle statine alla luce del principio dell'efficacia e dell'appropriatezza

## Terapia ipocolesterolemizzante Nuove acquisizioni

degli interventi, in base al quale le risorse devono essere indirizzate verso le prestazioni la cui efficacia è documentata da evidenze scientifiche e verso i soggetti che maggiormente ne possono trarre beneficio. In accordo a questi principi, nell'ottobre 2004, alla luce di studi recenti<sup>7</sup> che hanno evidenziato una efficacia delle statine nel prevenire eventi avversi cardiovascolari nei pazienti diabetici, simile a quella osservata nei pazienti con precedente malattia ischemica cardiaca nota, vi è stata una variazione della normativa che ha equiparato le due condizioni cliniche. Il termine "applicato" fa riferimento alle problematiche di gestione clinica. I benefici registrati negli SCC con l'uso delle statine sono stati ottenuti in seguito ad un trattamento a dose adeguata, con assunzione giornaliera e continuativa. Al contrario, nella pratica clinica, l'impiego dei farmaci ipolipemizzanti è spesso associato a tassi di interruzione del trattamento significativamente maggiori rispetto a quelli osservati negli SCC<sup>8</sup>. Oltre all'aderenza al trattamento, esiste anche il problema della mancata prescrizione di statine in condizioni cliniche, come il post infarto, in cui esistono sia sicure evidenze di efficacia, sia la rimborsabilità a carico del sistema sanitario<sup>9</sup>. Per verificare la farmacoutilizzazione delle statine nella pratica clinica, abbiamo effettuato una valutazione delle cartelle cliniche elettroniche di 50 Medici di Medicina Generale attivi nella provincia di Ravenna. I parametri che abbiamo valutato sono stati: prescrizione di test per la determinazione del profilo lipidico, registrazione dei livelli di colesterolo totale, diagnosi di pregressa cardiopatia ischemica, prescrizioni di statine in un arco di 12 mesi. L'anno preso in esame è stato il 2001. Nella coorte valutata (Tab. I), circa

il 72% dei soggetti risultava non avere eseguito una determinazione del profilo lipidico e in circa il 14% dei soggetti era presente in cartella almeno un valore di colesterolo

**Tabella I. Composizione della coorte.**



totale. Di questi ultimi (1343 soggetti), circa il 15% era in trattamento con statine e in 271 casi il *target* di colesterolo totale raggiunto era < 200 mg/dl. Nei pazienti del gruppo B, in cui era stata chiesta la determinazione del profilo lipidico, ma non erano stati riportati i valori in cartella, il 9,5% erano in trattamento con statine.

I dati sinteticamente esposti non servono in alcun modo ad esprimere un giudizio ma possono contribuire a stimolare un'attività di verifica delle informazioni raccolte in pratica clinica per migliorare la capacità di identificare i pazienti da esporre eventualmente al trattamento con statine.

## Bibliografia

- 1 Jackson R. *Guidelines on preventing cardiovascular disease in clinical practice*. BMJ 2000;320:659-61.
- 2 Pignone M, Phillips C, Mulrow C. *Use of lipid lowering drugs for primary prevention of coronary heart disease: a meta-analysis of randomised trials*. BMJ 2000;321:983-6.
- 3 Law MR, Wald NJ, Morris JK, Jordan RE. *Quantifying effect of*

*statins on low density lipoprotein cholesterol, ischaemic heart disease, and stroke: systematic review and meta-analysis*. BMJ 2003;326:1423.

- 4 Johannesson M, Wald NJ, Rudnicka AR. *Cost effectiveness of simvastatin treatment to lower cholesterol levels in patients with coronary heart disease*. Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. N Engl J Med 1997;336:332-6.
- 5 Pickin DM, McCabe CJ, Ramsay LE, Payne N, Haq IU, Yeo WW, et al. *Cost effectiveness of HMG-CoA reductase inhibitor (statins) treatment related to the risk of coronary heart disease and cost of drug treatment*. Heart 1999;82:325-32.
- 6 Timmins N. *Drugs and the NHS's £ 30000 question*. Financial Times 2001; aug 10.
- 7 Heart Protection Study Collaborative Group. *MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial*. Lancet 2002;360:7-22.
- 8 Andrade SE, Walker AM, Gottlieb LK, Hollenberg NK, Testa MA, Saperia GM, et al. *Discontinuation of antihyperlipidemic drugs – do rates reported in clinical trials reflects rates in primary care setting?* N Engl J Med 1995;332:1125-31.
- 9 Degli Esposti L, Di Martino M, Saragoni S, Valpiani G, Capone A, Corvi E, et al. *Pharmacoutilization of statin therapy after acute myocardial infarction. A real practice analysis based on administrative data*. Ital Heart J 2004;5:120-6.

## Sintesi ed assorbimento intestinale: due fonti equipollenti del colesterolo

Alberto Corsini

Dipartimento di Scienze Farmacologiche, Università di Milano

alberto.corsini@unimi.it

### Parole chiave

Ezetimibe • Statine • Ipocolesterolemizzanti

### Key words

Statins • Ezetimibe • Hypocholesterolemic drugs

La conoscenza dei meccanismi fisiopatologici alla base dell'omeostasi del colesterolo nell'organismo sono fondamentali per poter controllare l'ipercolesterolemia in modo mirato ed altamente significativo.

È noto che due sono le principali fonti del colesterolo plasmatico: la sintesi epatica e l'assorbimento intestinale (Fig. 1)<sup>1,2</sup>. Il contenuto totale di colesterolo in una persona adulta del peso di circa 70 kg è di 140 g, ma solo l'1% (1200 mg) va incontro ad un ricambio giornaliero. Ogni giorno noi assumiamo dalla dieta circa 300-500 mg di colesterolo e 100 g di trigliceridi. Questi lipidi si assemblano con circa 900 mg di colesterolo biliare e con gli acidi biliari al fine di formare delle micelle che per-

mettono l'assorbimento del colesterolo intestinale. Circa il 50% di tutto il colesterolo che è presente nell'intestino tenue viene assorbito dalla mucosa intestinale, il rimanente viene perso nelle feci<sup>2</sup>. Una quota analoga di colesterolo viene sintetizzata a livello epatico ad evidenziare un contributo equipollente delle due vie nel fornire quotidianamente l'organismo di colesterolo.

La terapia farmacologica delle ipercolesterolemie prevede essenzialmente l'impiego degli inibitori della HMG-CoA riduttasi (statine). Questi farmaci sono in grado di inibire in modo altamente significativo (50%) la sintesi epatica del colesterolo a cui si associa un'aumentata espressione del recettore per le LDL ed una riduzione delle LDL plasmatiche<sup>1</sup>. Questa classe di farmaci ha ampiamente documentato come una riduzione del colesterolo LDL sia effettivamente associata ad una riduzione del rischio cardiovascolare<sup>3</sup>.

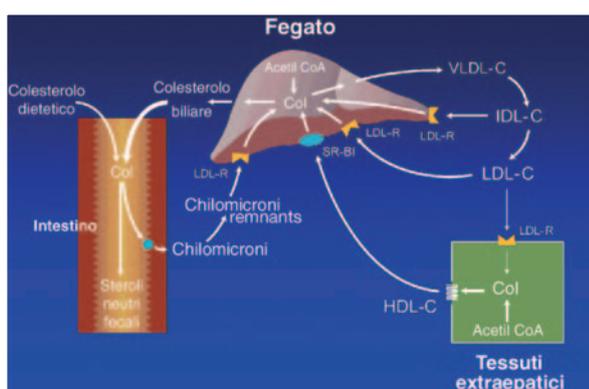
Recentemente, tre studi condotti con dosaggi elevati di simvastatina (80 mg) e/o atorvastatina (80 mg) verso dosaggi bassi di statine hanno dimostrato in pazienti con angina instabile (studio PROVE-IT, A-to-Z) e con angina stabile (TNT – New Engl J 2005) una riduzione più significativa degli eventi cardiovascolari, a supporto dell'ipotesi che una maggiore riduzione del colesterolo determini un maggiore beneficio clinico. Questi studi tuttavia se da un lato confermano l'importanza di un approccio aggressivo al colesterolo LDL, dall'altro hanno documentato che elevati dosaggi sono associati ad aumentato rischio di miopatie, degli enzimi epatici ed anche della mortalità non cardiovascolare. Queste ultime considerazioni suggeriscono come una terapia combinata sia potenzialmente più favorevole rispetto ad una terapia con dosaggi elevati di statine nel ridurre il colesterolo LDL.

Queste evidenze cliniche hanno contribuito alla preparazione di nuove linee guida internazionali, che enfatizzano l'importanza di ridurre in modo sempre più aggressivo i livelli di colesterolo LDL soprattutto in pazienti ad alto rischio cardiovascolare<sup>4</sup>. Numerosi e recenti studi osservazionali dimostrano che non soltanto una bassa percentuale dei pazienti con rischio cardiovascolare elevato sono in terapia con statine, ma anche che pochi di essi (tra il 9 e il 50%) raggiungono i livelli di colesterolemia ottimali indicati dalle linee guida<sup>5</sup>.

Diverse sono le ragioni (Tab. I) che possono determinare una risposta insoddisfacente alla terapia con statine, che chiaramente suggeriscono la necessità di interventi farmacologici associati al fine di ottimizzare il controllo dell'ipercolesterolemia e ridurre il rischio cardiovascolare.

In particolare esistono soggetti resistenti al trattamento con statine ("poor responders"<sup>7,8</sup>) di solito caratterizzati da una bassa sintesi endogena ed un assorbimento aumentato di colesterolo. Tali considerazioni associate alle

**Figura 1. Omeostasi del colesterolo nell'organismo.**



LDL-C = Colesterolo legato alla lipoproteine a bassa densità; VLDL = Lipoproteine di densità molto bassa; HDL-C = Colesterolo legato alla lipoproteine ad alta densità; LDL-R = Recettore per le lipoproteine a bassa densità; IDL = Lipoproteine a densità intermedia; SR-BI = Scavenger receptor BI.

## Tabella I. Fattori che influenzano la risposta ipolipidemizzante al trattamento con statine (da Corsini, 2004, adattata) <sup>6</sup>.

### Fattori estrinseci

Scarsa adesione al trattamento

Dieta

Tempo di somministrazione

Terapie concomitanti

### Fattori intrinseci (determinati geneticamente)

Mutazioni del recettore per le LDL

Mutazioni dell'apoproteina B 100

Velocità di sintesi del colesterolo

Polimorfismo apoproteina E

Polimorfismo CETP

Polimorfismo CYP2D6

LDL = *Lipoproteine a bassa densità*.

numeroso evidenze epidemiologiche, che correlano i livelli di colesterolo plasmatico LDL con la percentuale di colesterolo assorbito a livello intestinale <sup>9</sup>, sottolineano come l'assorbimento del colesterolo rappresenti un potenziale bersaglio per un intervento terapeutico mirato a controllare questa componente fondamentale del bilancio omeostatico del colesterolo nell'organismo (Fig. 1).

Recentemente, si sono acquisite nuove conoscenze sui meccanismi coinvolti nell'assorbimento intestinale del colesterolo di origine sia biliare sia dietetica. In particolare, l'assorbimento di colesterolo prevede un meccanismo specifico mediato da una proteina trasportatrice localizzata a livello dell'orletto a spazzola delle cellule intestinali <sup>10</sup>; la proteina NPC1L1, espressa a livello della membrana dell'enterocita, sembra essere la candidata a svolgere tale ruolo <sup>10-12</sup>.

Questa proteina di 145 kDa è fondamentale nel controllare l'omeostasi del colesterolo nell'enterocita <sup>11-12</sup>. In particolare, la sua espressione è modulata dal contenuto intracellulare di colesterolo nell'enterocita: la proteina risulta aumentata nella sua espressione in cellule con basso contenuto di colesterolo e, viceversa, in presenza di elevati livelli. È bene ricordare che il colesterolo presente nell'intestino deriva solo parzialmente dalla dieta e per la maggior parte ha infatti origine endogena <sup>9</sup>.

Dopo il trasferimento (mediato dalla proteina NPC1L1) nell'enterocita, il colesterolo, una volta esterificato, viene assemblato insieme ai trigliceridi nei chilomicroni. I



chilomicroni vengono sottoposti a idrolisi enzimatiche catalizzate da diverse lipasi e, a seguito della deplezione dei trigliceridi e all'arricchimento in colesterolo, i chilomicroni "remnants", vengono captati a livello epatico. Il colesterolo così captato determinerà sia una ridotta sintesi endogena, sia una ridotta espressione dei recettori per le LDL, con un potenziale aumento dei livelli circolanti di LDL. Una inibizione dell'assorbimento di colesterolo induce, pertanto, una minor disponibilità dello sterolo a livello epatico, un'aumentata captazione delle LDL ed una riduzione dei livelli plasmatici di colesterolo LDL <sup>13 14</sup>.

## Inibitori dell'assorbimento del colesterolo: ezetimibe

### Farmacologia: meccanismo d'azione

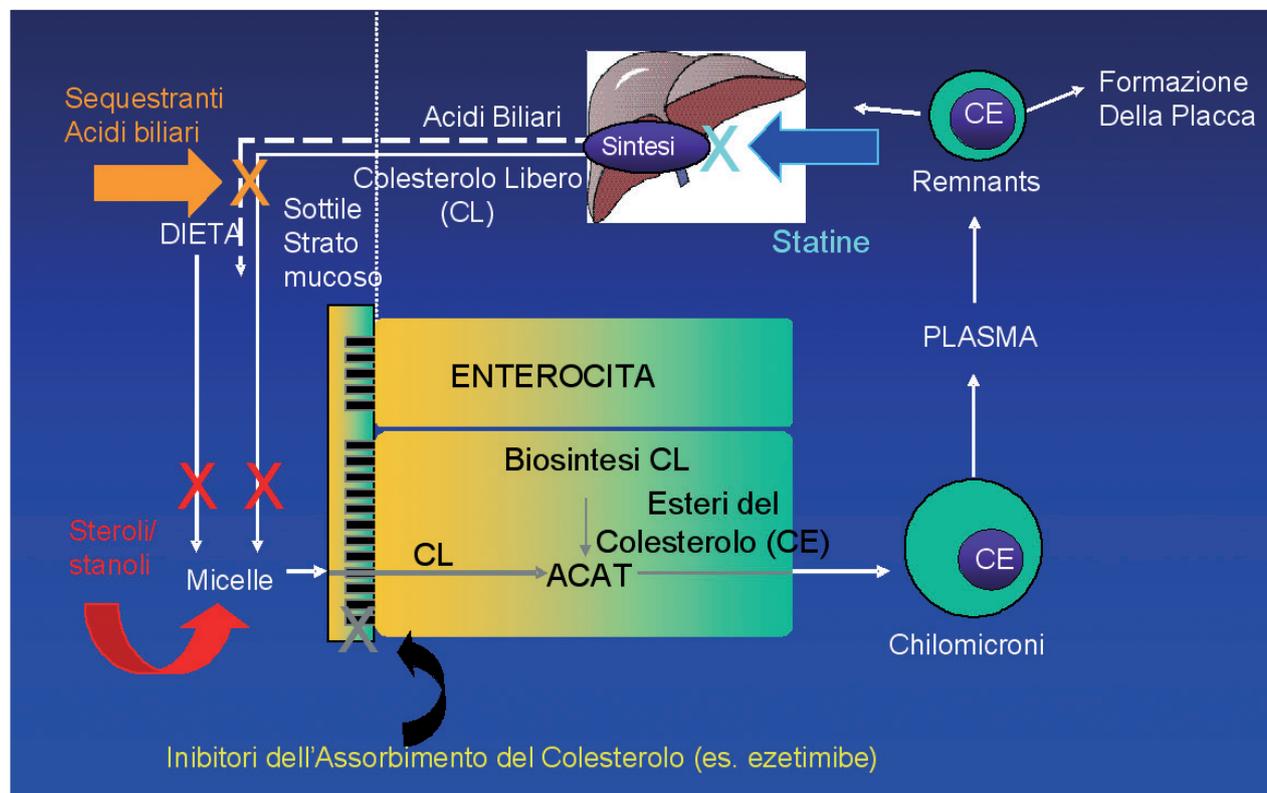
Gli inibitori dell'assorbimento del colesterolo, quale ezetimibe <sup>13-15</sup>, non influenzano i meccanismi che si verificano quando il colesterolo si trova nell'enterocita ma, selettivamente, inibiscono l'assorbimento intestinale del colesterolo dietetico e biliare a livello dell'orletto a spazzola delle cellule intestinali (Fig. 2).

Il meccanismo alla base dell'inibizione dell'assorbimento del colesterolo da parte di ezetimibe è legato alla modulazione in senso inibitorio della proteina trasportatrice NPC1L1 <sup>10-12</sup>. Recentemente è stato documentato, mediante studi di legame, come effettivamente ezetimibe sia in grado di legarsi in modo specifico ad un singolo sito agli enterociti sia di roditori, sia di primati <sup>13</sup>. Nelle medesime condizioni sperimentali si è osservato come ezetimibe non sia in grado di legarsi alla stessa preparazione ottenuta da enterociti di topini a cui era stato soppresso il gene che codificava per la proteina NPC1L1. Questi studi di cinetica di legame confermano appieno il meccanismo specifico attraverso il quale il composto è in grado di interferire con l'assorbimento del colesterolo <sup>13</sup>. Questa specificità d'azione è ulteriormente rinforzata dal fatto che ezetimibe non inibisce l'attività di enzimi pancreatici, non sequestra acidi biliari e colesterolo, non influenza l'attività di esterificazione, né tanto meno le attività delle lipasi presenti nel tratto gastrointestinale <sup>14</sup>. Questa selettività nell'inibire il trasporto di colesterolo è documentata dall'assenza di interferenza di ezetimibe sull'assorbimento di trigliceridi, estrogeni, progestinici e vitamine liposolubili. L'inibizione selettiva operata da ezetimibe impedisce il trasferimento dal lume intestinale all'interno della cellula del colesterolo e ne favorisce l'escrezione <sup>14</sup>.

Va, infine, ricordato come l'inibizione a livello dell'orletto a spazzola evita tutte quelle interazioni che sono state documentate con l'impiego dei sequestranti degli

suo derivato glucuronide attraverso la catalisi indotta da 3 diversi glucuroniltransferasi<sup>17</sup> in un metabolita farmacologicamente attivo e, solo in una piccola porzione (4%), è ossidata ad un chetone.

**Figura 2. Ezetimibe interviene in un momento specifico dell'assorbimento del colesterolo.**



acidi biliari, quali le resine, che impediscono l'assorbimento non solo di acidi biliari, ma anche di una serie di molecole lipofili di notevole importanza biologica, quali vitamine liposolubili e gli ormoni steroidei.

Nell'uomo la capacità di ezetimibe di inibire l'assorbimento del colesterolo del 54% rispetto al placebo è associata ad una riduzione dei livelli plasmatici del 20% del colesterolo LDL, del 15% del colesterolo totale, del 7% dei trigliceridi ed un aumento del 2,7% delle HDL<sup>15 16</sup>. La riduzione del colesterolo LDL solo del 20% rispetto ad una inibizione dell'assorbimento del colesterolo del 40-50%, è da attribuirsi ad una risposta omeostatica dell'organismo che ne aumenta la sintesi endogena<sup>14 15</sup>. L'ezetimibe è stata approvata per un suo impiego in terapia dalla *Food and Drug Administration* (FDA) nell'ottobre 2002 ed è in commercio e/o registrazione in molte nazioni europee.

#### Farmacocinetica

L'ezetimibe viene rapidamente *assorbita* in seguito alla somministrazione orale e, una volta ingerita, è rapidamente captata dalle cellule intestinali e convertita nel

A causa della rapida glucuronidazione, circa il 90% della *concentrazione plasmatica* totale di ezetimibe, misurata a mezz'ora dalla somministrazione, è costituita dal suo derivato glucuronide. La concentrazione massima di ezetimibe si osserva entro le 4-12 ore dalla somministrazione, mentre la concentrazione massima del glucuronide si osserva tra 1 e 2 ore dalla somministrazione del principio attivo. L'assorbimento non è influenzato dalla presenza di cibo. A seguito della sua formazione, il composto glucurodinato è rilasciato al fegato dal sistema portale e riescreto nel lume intestinale attraverso la via biliare, dove è in grado di legarsi alla parete intestinale. Più del 95% della dose somministrata di ezetimibe si riscontra come glucuronide nel lume intestinale o a livello della cellula intestinale, suggerendo che la scarsa distribuzione sistemica del composto non coniugato è da attribuirsi alla veloce conversione nel suo metabolita



attivo. L'ezetimibe, così come il suo derivato glucuronide, sono altamente legati alle proteine plasmatiche (< 90%). Il volume apparente di distribuzione di ezetimibe è di circa 105-107 L in accordo con un suo tropismo e con il suo concentrarsi a livello intestinale. L'andamento concentrazione plasmatica-tempo mostra la comparsa di diversi picchi che suggeriscono il ricircolo enteroepatico di ezetimibe. Circa il 17% del complesso ezetimibe-glucuronide va incontro a distacco del glucuronide nel lume intestinale e alla riformazione di ezetimibe che viene quindi riassorbita nell'ileo. Questo circolo enteroepatico si verifica ogni 4 ore per diverse volte <sup>17</sup>.

A seguito del circolo enteroepatico di ezetimibe è quindi difficile stimare la vera emivita di eliminazione che tuttavia si calcola intorno alle 28-30 ore. Il circolo enteroepatico è di notevole importanza proprio per prolungare l'effetto farmacodinamico di ezetimibe sull'assorbimento del colesterolo.

Sulla base di studi condotti con composti radiomarcanti, l'80% di ezetimibe viene eliminato principalmente come tale nelle feci e il 10% eliminato per via renale principalmente nella forma glucuronide. Numerosi studi condotti in popolazioni speciali documentano come nell'anziano (> 65 anni) le concentrazioni plasmatiche siano raddoppiate anche se si osserva un effetto ipolipidemizzante sovrapponibile al giovane. L'ezetimibe è stata studiata anche negli adolescenti (10-18 anni) che hanno documentato una farmacocinetica sovrapponibile. Nella donna le concentrazioni sono circa il 20% superiori ma a parità, tuttavia, di efficacia ipolipidemizzante. Condizioni di nefropatia e di epatopatia sono associate ad un aumento seppur moderato delle concentrazioni plasmatiche del farmaco evidentemente legate alle patologie a carico degli organi fondamentali nell'eliminazione del farmaco che ne comporterà una

variazione posologica. Al contrario non sono richiesti aggiustamenti posologici per l'ezetimibe in presenza di cibo, nell'anziano, nel giovane e tra sesso maschile e femminile <sup>17</sup>.

#### Studi clinici: la doppia inibizione

Dati recenti pubblicati dal gruppo di Miettinen <sup>18</sup> hanno documentato come un trattamento con statine, in particolare atorvastatina, determini un aumento della quota di colesterolo assorbito (Tab. II). Ciò conferma la necessità di un intervento ipocolesterolemizzante più completo, mirato a controllare non solo la sintesi endogena ma anche l'assorbimento del colesterolo intestinale.

Numerosi studi clinici hanno previsto l'impiego di 10 mg/die di ezetimibe e hanno dimostrato la sua efficacia nell'aumentare l'effetto ipolipidemizzante del 15-26%, quando associata a qualsiasi statina <sup>19-21</sup>. Questi risultati sono stati recentemente confermati in uno studio randomizzato, doppio cieco, condotto su più di 3000 pazienti, denominato "EASE" (*Ezetimibe Add-on to Statin for Efectiveness*) <sup>22</sup>. I pazienti inclusi erano nel 77% dei casi affetti da malattia coronarica conclamata e nel 17% dei casi avevano almeno 2 fattori di rischio cardiovascolare. Tutti i pazienti erano in trattamento stabile con una statina (atorvastatina, simvastatina, pravastatina e fluvastatina), ma non avevano raggiunto un livello ottimale di colesterolo LDL come indicato dalle linee guida *National Cholesterol Education Program Adults treatment panel, NCEP-ATP III* <sup>1</sup>. In questo studio, l'associazione di ezetimibe alla terapia con statine ha prodotto una riduzione addizionale della colesterolemia LDL del 23-26% contro il

**Tabella II. Effetto dell'atorvastatina sull'omeostasi del colesterolo nell'organismo.**

| Variabile                      | Prima      | Durante   | Variazioni |
|--------------------------------|------------|-----------|------------|
| Assorbimento del colesterolo % | 26 ± 2     | 53 ± 5    | +103 ± 1*  |
| Acidi biliari fecali           | 424 ± 84   | 371 ± 89  | -2 ± 21    |
| Sintesi del colesterolo        | 1078 ± 269 | 551 ± 105 | -42 ± 8*   |
| Colesterolo della dieta        | 241 ± 49   | 300 ± 33  | +4 ± 19    |
| Assorbimento                   | 65 ± 16    | 153 ± 8   | +187 ± 57* |
| Colesterolo intestinale        | 1208 ± 139 | 1016 ± 87 | -18 ± 8    |
| Assorbimento                   | 314 ± 43   | 536 ± 69  | +82 ± 32*  |
| Sitosterolo dalla dieta        | 232 ± 33   | 195 ± 14  | -10 ± 12   |

Media ± ES; \* = p < 0,05 o minore.

2-6% del placebo, permettendo così al 71% dei pazienti di raggiungere il loro obiettivo terapeutico, rispetto al 21% dei pazienti del braccio di confronto. Recentemente uno studio condotto da Ballantyne et al. <sup>23</sup> ha con-

frontato l'efficacia e la sicurezza della co-somministrazione ezetimibe più simvastatina verso la monoterapia di atorvastatina in pazienti ipercolesterolemici. Lo studio prevedeva di saggiare diversi dosaggi da 10 a 80 mg di atorvastatina rispetto ai 10-80 mg di simvastatina associata a 10 mg di ezetimibe. L'aumento del dosaggio era previsto ogni 6 settimane nello stesso paziente. I risultati hanno dimostrato una maggior riduzione delle LDL, un maggior aumento del colesterolo HDL nei pazienti trattati con la co-somministrazione ezetimibe e simvastatina rispetto al gruppo trattato con atorvastatina in monoterapia. La doppia inibizione (sull'assorbimento e sulla sintesi endogena di colesterolo) costituisce il razionale (e la vera novità!) per la terapia di associazione di ezetimibe con inibitori della sintesi del colesterolo endogena, quali le statine (Fig. 2).

Associata a questa duplice inibizione, che ne esalta le proprietà farmacodinamiche e gli effetti ipolipidemizzanti, va ricordato il profilo di sicurezza e tollerabilità osservata negli studi di associazione. Studi di fase I hanno chiaramente dimostrato che l'ezetimibe (10 mg) non interagisce con caffeina, tolbutamide, destrometorfano, dapsona o midazolam, ad evidenziare l'assenza di intera-

quanto riguarda la combinazione tra ezetimibe e fibrati la letteratura a riguardo è tutt'oggi piuttosto scarsa e non definitiva. In particolare, due studi cinetici condotti con ezetimibe, in presenza sia di gemfibrozil sia di fenofibrato, hanno documentato un aumento dei livelli plasmatici di un 50-80% dell'ezetimibe associata ad entrambi i trattamenti<sup>24, 25</sup>. Queste ricerche lasciano aperto il rischio che questa combinazione non sia ottimale proprio per un aumentato livello di ezetimibe seppur compatibile con la variabilità interindividuale da un punto di vista cinetico. Dall'altro lato, un recente studio condotto<sup>26</sup> da Farnier et al. ha documentato come la co-somministrazione di ezetimibe e fenofibrato induce un effetto combinato sia sul colesterolo LDL (ridotto del 20%), sia sui trigliceridi (ridotti del 40%), sia sul colesterolo HDL (aumentato del 19%), migliorando il profilo lipidico e riducendo le lipoproteine LDL piccole e dense altamente aterogene.

Le uniche due interazioni clinicamente rilevanti si verificano quando ezetimibe è associata con ciclosporina o colestiramina. Nel primo caso (pazienti trapiantati renali), le concentrazioni di ezetimibe aumentano di 3-10 volte, per tale associazione deve essere valutata ed utilizzata con estrema cautela<sup>17</sup>. Nel secondo caso la co-somministrazione con colestiramina determina, al contrario, un ridotto assorbimento di ezetimibe; in tal situazione si dovrebbe somministrare l'ezetimibe 2 ore prima o 4 ore dopo l'assunzione delle resine.

**Tabella III. Ezetimibe: studi di interazioni tra farmaci.**

| Farmaco                       | Indicazione terapeutica | Farmaco - farmaco interazione? |
|-------------------------------|-------------------------|--------------------------------|
| Atorvastatina                 | Ipolipidemizzante       | No                             |
| Simvastatina                  | Ipolipidemizzante       | No                             |
| Fluvastatina                  | Ipolipidemizzante       | No                             |
| Lovastatina                   | Ipolipidemizzante       | No                             |
| Rosuvastatina                 | Ipolipidemizzante       | No                             |
| Pravastatina                  | Ipolipidemizzante       | No                             |
| Cumetidine                    | Antiulcera              | No                             |
| Digossina                     | Antiarritmici           | No                             |
| Glipizide                     | Ipolipidemizzante       | No                             |
| Norgestrel + etinilestradiolo | Contraccettivo          | No                             |
| Warfarina                     | Anticoagulante          | No                             |
| Colestiramina                 | Ipolipidemizzante       | Si                             |
| Gemfibrozil                   | Ipolipidemizzante       | Si                             |
| Fenofibrato                   | Ipolipidemizzante       | Si/No                          |
| Ciclosporina                  | Immunosoppressore       | Si                             |

zione con i citocromi CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2D6, CYP3A4 e con la N-acetiltransferasi<sup>17</sup>. L'ezetimibe inoltre non modifica la cinetica delle statine (Tab. III)<sup>14, 15, 24</sup>. Per

Aggiornamento e Formazione in Diabetologia e Malattie Metaboliche

# MEDIA

Riassumendo, sia il colesterolo di origine endogena (sintesi), sia di origine esogena (assorbimento intestinale), contribuiscono a determinare i livelli plasmatici di colesterolo e delle lipoproteine coinvolte nel suo trasporto: entrambi i processi possono essere modulati farmacologicamente. In particolare, la sintesi può essere controllata in modo efficiente dalle statine mentre l'assorbimento può essere ridotto inibendone l'assorbimento (ezetimibe). Ne consegue che la combinazione di farmaci con meccanismi complementari nel controllo del colesterolo plasmatico (la cosiddetta doppia inibizione), può rappresentare l'approccio terapeutico ottimale per il controllo dell'ipercolesterolemia in pazienti ad alto rischio cardiovascolare.

## Bibliografia

- Executive Summary of The Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel of Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001;285:2486-97.
- Shepherd J. Combined lipid lowering drug therapy for the effective treatment of hypercholesterolaemia. *Eur Heart J* 2003;24:685-9.
- Corsini A, Jacobson TA, Ballantyne CM. *Fluvastatin: clinical and safety profile*. *Drugs* 2004;64:1305-23.
- Grundy SM, Cleeman JI, Merz CN, Brewer HB Jr, Clark LT, Hunninghake DB, et al.; Coordinating Committee of the National Cholesterol Education Program. *Implication of Recent Clinical trials for the National Cholesterol Education Program ATIII Guidelines*. *Circulation* 2004;110:227-39.
- Di Martino M, Capone A, Russo P, Degli Esposti L, Ceccarelli P, Buda S, et al. *La farmacoutilizzazione delle statine nella pratica clinica: risultati di uno studio di popolazione condotto su database amministrativi e di Medici di Medicina Generale*. *Farmaconomia e percorsi terapeutici* 2003;1(Suppl 1):15-23.
- Corsini A. *Le statine dalla monoterapia alla terapia di combinazione*. In: *Atti del Congresso Nazionale Interdisciplinare "Siena Metabolismo Duemilaquattro"*, Siena, 16-17 dicembre 2004.
- Corsini A, et al. *Studies on the biochemical defects underlying the reduced response to simvastatin in hypercholesterolaemic patients*. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 1995;5:105-15.
- O'Neill FH, Patel DD, Knight BL, Neuwirth CK, Bourbon M, Soutar AK, et al. *Determinants of variable response to statin treatment with refractory familial hypercholesterolemia*. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001;21:832-7.
- Kesaniemi YA, Miettinen TA. *Cholesterol absorption efficiency regulates plasma cholesterol level in the Finnish population*. *Eur J Clin Invest* 1987;17:391-5.
- Altmann SW, Davis HR Jr, Zhu LJ, Yao X, Hoos LM, Tetzloff G, et al. *Niemann-Pick C1 like 1 protein in critical intestinal cholesterol absorption*. *Science* 2004;303:1201-4.
- Iyer SP, Yao X, Crona JH, Hoos LM, Tetzloff G, Davis HR Jr, et al. *Characterization of the putative native and recombinant rat sterol transporter Niemann-Pick C1 Like 1 (NPC1L1) protein*. *Biochim Biophys Acta* 2005;1722:282-92.
- Davis HR Jr, Zhu LJ, Hoos LM, Tetzloff G, Maguire M, Liu J, et al. *Niemann-Pick C1 Like 1 (NPC1L1) is the intestinal phytosterol and cholesterol transporter and a key modulator of whole-body cholesterol homeostasis*. *J Biol Chem* 2004;279:33586-92.
- Garcia-Calvo M, Lisnock J, Bull HG, Hawes BE, Burnett DA, Braun MP, et al. *The target of ezetimibe is Niemann-Pick C1-Like 1 (NPC1L1)*. *PNAS* 2005;102:8132-7.
- Corsini A. *Un nuovo approccio al controllo del rischio cardiovascolare*. *Ann Ital Med Int* 2003;18(Suppl 3):41S-48S.
- Sudhop T, Lutjohann D, Kodal A, Igel M, Tribble DL, Shah S, et al. *Inhibition of intestinal cholesterol absorption by ezetimibe in humans*. *Circulation* 2002;106:1943-8.
- Mauro VF, Tuckerman CE. *Ezetimibe for management of hypercholesterolemia*. *Ann Pharmacother* 2003;37:839-48.
- Kosoglou T, Statkevich P, Johnson-Levonas AO, Paolini JF, Bergman AJ, Alton KB. *Ezetimibe. A review of its metabolism, pharmacokinetics and drug interactions*. *Clin Pharmacokinet* 2005;44:467-94.
- Miettinen TA, Gylling H. *Synthesis and absorption markers of cholesterol in serum and lipoproteins during a large dose of statin treatment*. *Eur J Clin Invest* 2003;33:976-82.
- Goldberg AC, Sapre A, Liu J, Capece R, Mitchel YB; Ezetimibe Study Group. *Efficacy and safety of ezetimibe coadministered with simvastatin in patients with primary hypercholesterolemia: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial*. *Mayo Clin Proc* 2004;79:620-9.
- Davidson MH, Ballantyne CM, Kerzner B, Melani L, Sager PT, Lipka L, et al.; Ezetimibe Study Group. *Efficacy and safety of ezetimibe coadministered with statins: randomised, placebo-controlled, blinded experience in 2382 patients with primary hypercholesterolemia*. *Int J Clin Pract* 2004;58:746-55.
- Ballantyne CM, Lipka LJ, Sager PT, Strony J, Alizadeh J, Suresh R, et al. *Long-term safety and tolerability profile of ezetimibe and atorvastatin coadministration therapy in patients with primary hypercholesterolaemia*. *Int J Clin Pract* 2004;58:653-8.
- Pearson TA, Denke MA, McBride PE, Battisti WP, Brady WE, Palmisano J. *A community-based, randomized trial of ezetimibe added to statin therapy to attain NCEP ATP III Goals for LDL cholesterol in hypercholesterolemic patients: the ezetimibe add-on to statin for effectiveness (EASE) Trial*. *Mayo Clin Proc* 2005;80:587-95.
- Ballantyne CM, Miller E, Chitra R. *Efficacy and safety of ezetimibe co-administered with simvastatin compared with atorvastatin in adults with hypercholesterolemia*. *Am J Cardiol* 2004;93:1487-94.
- Kosoglou T, Statkevich P, Meyer I, Cutler DL, Musiol B, Yang B, et al. *Effects of ezetimibe on the pharmacodynamics and pharmacokinetics of lovastatin*. *Curr Med Res Opin* 2004;20:955-65.
- Reyderman L, Kosoglou T, Boutros T, Seiberling M, Statkevich P. *Pharmacodynamics interaction between ezetimibe and rosuvastatin*. *Curr Med Res Opin* 2004;20:1185-95.
- Farnier M, Freeman MW, Macdonell G, Perevozskaya I, Davies MJ, Mitchel YB, et al.; the Ezetimibe Study Group. *Efficacy and safety of codministration of ezetimibe with fenofibrate in patients with mixed hyperlipidaemia*. *Eur Heart J* 2005;26:897-905.

## Il controllo delle due fonti del colesterolo: una nuova strategia terapeutica per il raggiungimento di obiettivi terapeutici complessi

Carlo B. Giorda

Servizio Malattie Metaboliche e Diabetologia ASL 8, Regione Piemonte

### Parole chiave

Inibitori assorbimento colesterolo • Terapia ipolipemizzante • Effetto sinergico

### Key words

*Inhibitors absorption cholesterol • Ipolipemizzante therapy • Synergic effect*

### L'opinione del clinico

Sul colesterolo come agente causale dell'aterosclerosi non vi sono più dubbi da tempo. La relazione lineare secondo cui a 1 mg di LDL corrisponde l'1% di aumento del rischio coronarico è ormai unanimemente accettata. Studi quali l'*Heart Protection Study* (HPS) e, più re-

centemente, *PROVE-IT*, *A to Z* e *TNT*, hanno ampiamente dimostrato non solo che al ridurre dei livelli plasmatici di colesterolo LDL si riduce proporzionalmente il rischio coronarico, ma anche che l'effetto è indipendente dal valore di colesterolo di partenza. In pratica, effetti favorevoli si ottengono anche intervenendo su pazienti con colesterolo fino a poco tempo fa considerato normale. Recentemente, l'attenzione si è focalizzata soprattutto sui pazienti ad alto rischio, come coloro che già hanno avuto un evento vascolare, i diabetici e i portatori di arteriopatia obliterante: in questa tipologia di malati è stato proposto dal *National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III* (NCEP ATP III) l'obiettivo terapeutico di un colesterolo LDL < 70 mg (Fig. 1).

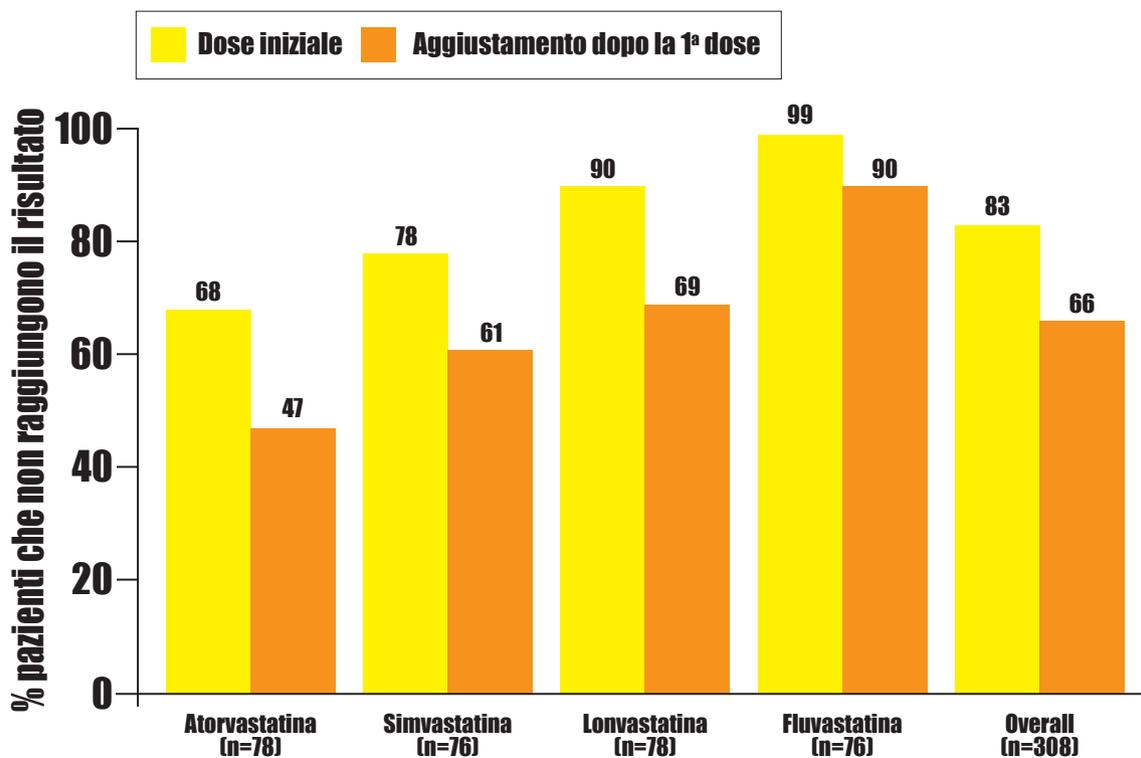
Nella pratica clinica raggiungere tali obiettivi, fatte salve le difficoltà dovute alla compliance del paziente e/o alla motivazione reale del medico, è difficile anche per l'inadeguatezza delle terapie proponibili. Infatti, gli stessi inibitori dell'enzima HMGCoA reduttasi, meglio noti come statine, pur avendo rivoluzionato in modo epocale il trattamento dell'aterosclerosi, possiedono delle importanti limitazioni di efficacia che non sono del tutto risolvibili con l'aumento del dosaggio (Fig. 2).

A tale proposito recentemente è stata pubblicata un'elegante osservazione che dimostra come all'aumentare delle dosi della statina non corrispondano decrementi proporzionali dei livelli di colesterolo. Questa regola, oggi battezzata con il nome di "regola del 6", dimostra che ad ogni raddoppio della dose di statine corrisponde, infatti, un incremento della riduzione del colesterolo soltanto

**Figura 1. Cambiamenti rispetto all'obiettivo terapeutico del colesterolo LDL del National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III (adattata da: Grundy et al., 2004<sup>1</sup>; Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults, 2001<sup>2</sup>).**

| Categoria a rischio   | Pubblicazione             | Obiettivo LDL-C  |
|---|---------------------------|--|
| Malattie cardiovascolari o equivalenti al rischio cardiovascolare (rischio a 10 anni > 20%) | Adult Treatment Panel III | < 100 mg/dl (2,5 mmol/L)   |
|   | Modifica                  | Obiettivo opzionale < 70 mg/dl (1,8 mmol/L)                                  |
| 2 o più fattori di rischio (rischio a 10 anni ≤ 20%)  | Adult Treatment Panel III | < 130 mg/dl (3,4 mmol/L)   |
|   | Modifica                  | Obiettivo opzionale < 100 mg/dl (2,5 mmol/L) per 10-20% del gruppo a rischio |

**Figura 2. Percentuale di pazienti che non raggiungono l'obiettivo con dose iniziale e aggiustamento dopo la prima dose.**



del 6% (Fig. 3). Questo dato pone le basi razionali per la ricerca farmacologica a identificare nuovi composti che permettano di superare questo limite.

Fino ad oggi per ridurre il colesterolo si è agito sulla sola fonte epatica attraverso l'utilizzo degli inibitori della HMGCoA reductasi. Oggi grazie alla nuova classe di farmaci CAI (*Cholesterol Absorption Inhibitors*), di cui ezetimibe è il primo ed unico rappresentante, ci è data la possibilità di agire anche sulla fonte intestinale, andandola ad inibire in modo mirato. Si tratta di un'azione selettiva che nulla ha a che vedere con quella chelante sugli acidi biliari delle resine.

L'ezetimibe in monoterapia, agendo solo sull'assorbimento intestinale, riesce a diminuire i livelli di colesterolo LDL del 20,4% e di colesterolo totale del 15,1%. L'azione di ezetimibe, infatti, oltre che sulle micelle di colesterolo alimentare, si esplica anche sul riassorbimento degli acidi biliari. Ma i risultati più interessanti si possono ottenere utiliz-

zando l'ezetimibe in associazione con una statina.

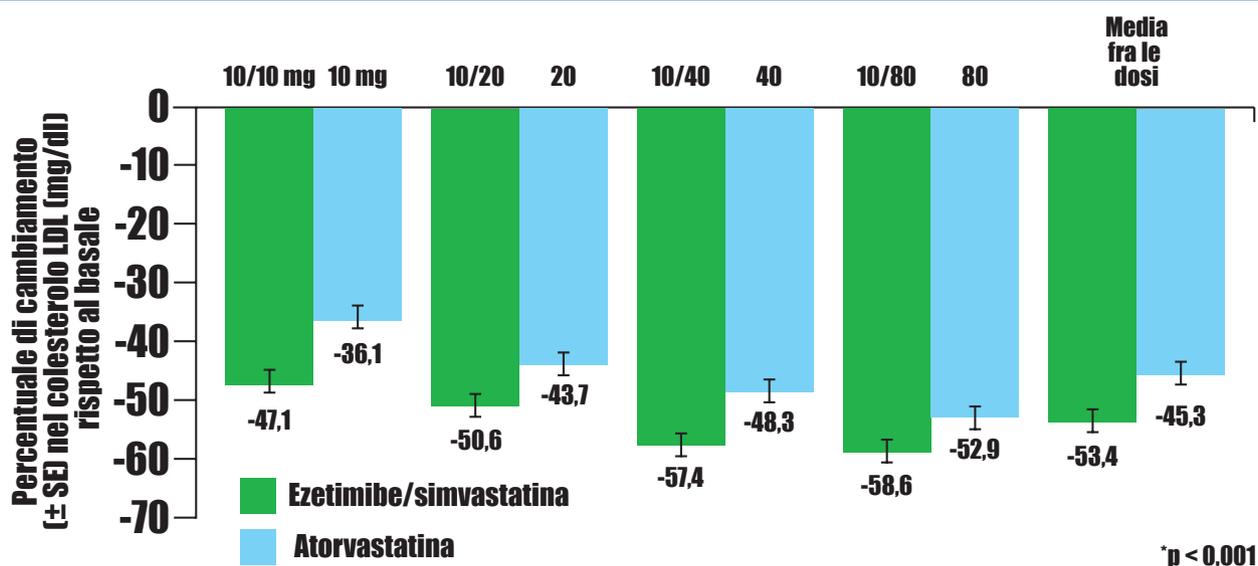
Ezetimibe in associazione ad una statina offre un incremento della riduzione del colesterolo LDL fino al 25%. In altre parole, se raddoppiando il dosaggio iniziale di una statina si riesce ad ottenere un incremento nella riduzione del colesterolo LDL del 6% circa, associando ezetimibe alla dose iniziale della stessa statina si ottiene una riduzione incrementale del 25%, quindi una riduzione equivalente a tre raddoppi della dose iniziale di statina. In particolare, recenti studi hanno dimostrato che l'associazione ezetimibe/simvastatina riesce ad offrire miglioramenti su tutti i parametri lipidici rispetto ad atorvastatina in monoterapia a tutti i dosaggi. Infatti, ezetimibe/simvastatina 10/20 mg offre una riduzione del colesterolo LDL del 50% rispetto ad atorvastatina 20 mg che lo riduce del 44%, con una risposta dose dipendente che si mantiene in tutti i confronti all'aumento dei dosaggi (Fig. 4). Anche l'incremento costante delle HDL e la maggior riduzione dei trigliceridi rispetto ad atorvastatina in monoterapia è rilevabile a tutti i dosaggi. Di notevole interesse sono anche i dati di efficacia in particolari popolazioni di pazienti particolarmente complicate.

**Figura 3. Limitazioni nell'efficacia della terapia ipocolesterolemizzante (adattata da: O'Keefe et al., 2004<sup>4</sup>; National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III), 2002<sup>5</sup>; Knopp, 1999<sup>6</sup>; Stein, 2001<sup>7</sup>)**

- Adult Treatment Panel III ha stabilito un obiettivo minimo di 100 mg/dl (2,5 mmol/L)
  - Limite di efficacia supportato dai dati disponibili
  - Limite pratico raggiungibile dalla terapia standard con statine
- Adult Treatment Panel III ha riconosciuto la limitazione della statina secondo la regola del 6
  - Per ogni raddoppio della dose di statina, LDL-C si riduce di un ulteriore 6%



**Figura 4. Riduzioni del colesterolo LDL: VYVA.**



Ezetimibe in associazione con una statina ha dimostrato notevoli benefici su tutti i parametri lipidici rispetto alla statina in monoterapia, sia sui pazienti diabetici (LDL -27%; TG -16%; HDL +2%), sia sui pazienti con sindrome metabolica (LDL -25%; TG -15%; HDL +3%).

Per capire meglio le potenzialità di questa manovra a tenaglia, si può anche fare un paragone di riduzione dei livelli di colesterolo LDL tra ezetimibe/simvastatina 10/20 mg (-52% C-LDL) e le riduzioni di colesterolo LDL che si sono ottenute nei recenti studi, dove sono state utilizzate delle dosi limite di statine: PROVE-IT con atorvastatina 80 mg (-51% C-LDL), TNT sempre con atorvastatina 80 mg (-50% C-LDL) ed infine A to Z con simvastatina 80 mg (-44% C-LDL).

Lo studio *Ezetimibe Add-On to Statin for Effectiveness* (EASE) ha inoltre dimostrato che grazie alla doppia inibizione della sintesi e dell'assorbimento intestinale del colesterolo sia di origine biliare che alimentare, si può portare una percentuale maggiore di pazienti (70%) all'obiettivo terapeutico rispetto alla statina in monoterapia (20,6%).

Per quanto riguarda il profilo di sicurezza, l'associazione di ezetimibe a qualunque statina mostra un favorevole profilo di tollerabilità paragonabile a quello della statina in monoterapia.

In sintesi viene offerto al clinico uno strumento, sicuro in quanto ad effetti collaterali o indesiderati, per agire in modo nuovo sul metabolismo lipidico e raggiungere così più agevolmente gli obiettivi terapeutici proposti dalle linee guida.

Numerosi studi di outcome con ezetimibe sono attualmente in corso come: il SEAS (pazienti con stenosi aortica), l'ENHANCE (sulla progressione dell'aterosclerosi intimale carotidea); lo SHARP (nei pazienti con patologia renale); ed in ultimo l'IMPROVE IT (sulla riduzione degli eventi coronarici).

L'attesa dei clinici è elevata in quanto si tratta della prima novità terapeutica che viene proposta dal 1987, anno di lancio delle statine. E i dati di letteratura ad oggi raccolti ci confermano che alla novità del meccanismo d'azione si accompagna una potenzialità di utilizzo notevole.



## Bibliografia

- 1 Grundy SM, Cleeman JI, Merz CN, Brewer HB Jr, Clark LT, Hunninghake DB, et al.; Coordinating Committee of the National Cholesterol Education Program. *Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III guidelines*. *Circulation* 2004;110:227-39.
- 2 Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. *Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III)*. *JAMA* 2001;285:2486-97.
- 3 Brown AS, Bakker-Arkema RG, Yellen L, Henley RW Jr, Guthrie R, Campbell CF, et al. *Treating patients with documented atherosclerosis to National Cholesterol Education Program-recommended low-density-lipoprotein cholesterol goals with atorvastatin, fluvastatin, lovastatin and simvastatin*. *J Am Coll Cardiol* 1998;32:665-72.
- 4 O'Keefe JH Jr, Cordain L, Harris WH, Moe RM, Vogel R. *Optimal low-density lipoprotein is 50 to 70 mg/dl: lower is better and physiologically normal*. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:2142-6.
- 5 National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III)*. *Circulation* 2002;106:3143-421.
- 6 Knopp RH. *Drug treatment of lipid disorders*. *N Engl J Med* 1999;341:498-511.
- 7 Stein E. *Results of phase I/II clinical trials with ezetimibe, a novel selective cholesterol absorption inhibitor*. *Eur Heart J Suppl* 2001;(suppl E):E11-6.
- 8 Ballantyne CM, Abate N, Yuan Z, King TR, Palmisano J. *Dose-comparison study of the combination of ezetimibe and simvastatin (Vytorin) vs. atorvastatin in patients with hypercholesterolemia: the Vytorin Versus Atorvastatin (VYVA) study*. *Am Heart J* 2005;149:464-73.

## Al crocevia della nota 13, quale direzione? seguire le ... "indicazioni"!

### Parole chiave

Rimborsabilità • Indicazioni terapeutiche • Ipercolesterolemia

### Key words

*Therapeutic prescriptions • Hypercholesterolemia • Cost covering*

Un tempo erano conosciute come note CUF. Oggi, 10 anni dopo, sono diventate le "Note AIFA 2004", ma il loro fine ultimo è rimasto immutato: promuovere l'appropriatezza delle prescrizioni e favorire un migliore utilizzo dei farmaci da parte della classe medica.

Oggi la CUF non esiste più, essendo stata sostituita da una struttura multidisciplinare più integrata - l'Agenzia Italiana del Farmaco -, la quale, tra le sue priorità iniziali, ha fissato proprio un riesame completo dei vecchi criteri di rimborsabilità.

Lo scorso novembre l'AIFA ha proceduto ad una revisione delle vecchie note <sup>1</sup> adottando un approccio conservativo. A causa delle molteplici interpretazioni possibili di diverse parti del nuovo testo della nota 13, l'AIFA, già 15 giorni dopo la prima pubblicazione, ha provveduto a rimuovere il punto sulla "ipertrigliceridemia non corretta dalla sola dieta", erroneamente inserito per gli omega-3, ripubblicando sulla Gazzetta Ufficiale il testo rettificato <sup>2</sup> e, poco più di un mese dopo, ha dovuto intervenire nuovamente per meglio specificare che, nelle nuove carte italiane prese come modello per il calcolo del rischio individuale, il "riferimento all'età di 69 anni nelle carte

del rischio è da intendersi come 69 anni e oltre" <sup>3</sup>. Già ai tempi della creazione del sistema delle note, la CUF si era posta come obiettivo principale quello di definire, quando opportuno, alcuni ambiti di rimborsabilità nella Medicina Generale, senza comunque interferire con la libertà di prescrizione (al di fuori del Servizio Sanitario Nazionale, SSN) e ispirandosi a criteri di medicina basata sulle evidenze. Oggi tale obiettivo viene ripreso e ribadito chiaramente dall'AIFA che, in uno dei suoi numerosi comunicati ufficiali <sup>4</sup> rivolti ai professionisti del settore sanitario, specifica che "il senso delle note limitative rimane, comunque, quello di essere uno strumento di appropriatezza, intendendo con quest'ultimo termine, spesso abusato, che l'impiego del farmaco sia sicuro e che la prescrizione riguardi indicazioni cliniche per le quali, a certe condizioni d'impiego (dose, durata, via di somministrazione, interazioni, ecc.), lo stesso si sia dimostrato efficace".

Lo stile redazionale, necessariamente semplice e schematico perché mirato soprattutto ad una facile applicazione pratica, non dovrebbe però trarre in inganno invitando a prescrivere ogni statina in modo interscambiabile, ma dovrebbe privilegiare comunque le indicazioni, come specificato chiaramente dall'AIFA all'inizio del documento integrale di 143 pagine sulle nuove note <sup>1</sup>: "in ogni caso il contenuto delle note non modifica, né può modificare, le informazioni contenute nella scheda tecnica delle singole specialità medicinali".

L'esempio più lampante in proposito ci viene dalla sezione sulla prevenzione secondaria contenuta nel secondo criterio della nota 13, quello relativo all'ipercolesterolemia non corretta dalla sola dieta.

In ambito di prevenzione secondaria, la rimborsabilità delle statine è stata notevolmente ampliata attraverso l'eliminazione di qualsiasi intervallo numerico di riferi-

### Claudio Cortese

Dipartimento di Medicina di Laboratorio,  
Servizio di Biochimica Clinica e Biologia  
Molecolare Clinica  
Azienda Ospedaliera Universitaria -  
Policlinico Tor Vergata, Roma

### Corrispondenza

Claudio Cortese  
[claudio.cortese@uniroma2.it](mailto:claudio.cortese@uniroma2.it)



mento per i valori di colesterolo e tramite la chiara identificazione di 5 condizioni patologiche, in presenza di una sola delle quali ora scatta immediatamente, per il paziente, il diritto a ricevere la statina in regime di rimborsabilità:

- coronaropatia documentata;
- pregresso ictus;
- arteriopatia obliterante periferica;
- pregresso infarto;
- diabete.

Ispirandosi alla filosofia alla base delle note e al loro stretto legame con la medicina basata sulle evidenze, ogni dubbio interpretativo dovrebbe essere superato ricordando che, nell'ambito di queste 5 patologie, due sole statine possono vantare indicazioni terapeutiche sull'infarto, come peraltro recita uno dei criteri applicativi in calce alla nota <sup>1</sup>: *“solo per due statine (pravastatina e simvastatina) è stato dimostrato che la riduzione della ipercolesterolemia è associata alla riduzione dell'incidenza di eventi coronarici. Per le restanti molecole si dispone solo dell'end-point surrogato della riduzione del colesterolo”*. Una sola statina inoltre può vantare indicazioni terapeutiche sulle altre 4 patologie, in base alle diverse prove di efficacia fornite ad oggi da ciascuna molecola e ufficialmente riconosciute dagli organismi regolatori all'interno delle rispettive indicazioni terapeutiche.

Una conferma su come tale filosofia interpretativa possa fornire logiche chiavi di lettura di altri punti controversi della nota, ci viene dal primo criterio di rimborsabilità, quello sulle dislipidemie familiari. Tale criterio è rimasto sostanzialmente immutato rispetto alla versione precedente. L'unica differenza è l'estensione anche agli omega-3. In altre parole si è accorpato all'interno della stessa classe di rimborsabilità molecole (ad es. gli omega-3) che, all'atto pratico, non potrebbero essere utilizzate per mancanza di indicazioni terapeutiche ufficialmente approvate (indipendentemente, quindi, dalla dispensabilità o meno a carico del SSN). Anche in questo caso, però, l'interpretazione più logica appare immediatamente evidente se antepriamo le indicazioni terapeutiche agli “accorpamenti” di carattere sintetico della nota. Per esempio, nell'ambito di una dislipidemia fami-

liare, nessuno prescriverà mai gli omega-3 in una forma familiare con marcata ipercolesterolemia LDL, pur essendo per motivi di sintesi, anch'essi inclusi nell'elenco dei farmaci rimborsabili dal SSN per tale patologia.

Se la priorità assoluta spettasse ai criteri di rimborsabilità (ad es. “ipercolesterolemia non corretta dalla sola dieta”), allora tutte le statine sarebbero intercambiabili, le rispettive schede tecniche perfettamente sovrapponibili e i numerosi richiami dell'AIFA alle indicazioni terapeutiche, di fatto, annullati. Ma la situazione non è esattamente questa. In base al principio della medicina basata sulle evidenze, le indicazioni terapeutiche scaturiscono dai risultati conseguiti da ciascun farmaco nei propri mega-trial ed è proprio sulla base delle pesanti evidenze prodotte da pravastatina negli studi WOSCOPS, CARE e LIPID, che essa è oggi indicata nell'infarto miocardico. Analogamente, grazie ad importanti studi quali il 4S, l'*Heart Protection Study* (HPS) e, più di recente, il follow-up a 10 anni del 4S, la scheda tecnica di simvastatina è stata appena modificata ed oggi tale molecola è l'unica della classe a poter vantare indicazioni terapeutiche su numerose tipologie di pazienti ad alto rischio, compresi i diabetici.

In conclusione, come spesso chiarito dalla stessa AIFA, le note rappresentano un terreno di incontro tra le politiche regolatorie e le prove di efficacia e pertanto la metodologia schematica con la quale l'Agenzia opera nel redigere i suoi criteri non va interpretata rigidamente a vantaggio delle prime e a scapito delle seconde, ma con maggiore equilibrio e senso pratico, nell'attesa di eventuali raccomandazioni aggiuntive che rimandino maggiormente al giudizio clinico del medico. La complessità di tutti i riferimenti da considerare nella gestione del rischio cardiovascolare globale è, infatti, difficilmente compatibile con l'emanazione di disposizioni esaustive nelle poche righe di una schematica nota regolatoria.

## Bibliografia

- <sup>1</sup> Nota 13. Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana; serie generale n. 259, 4-11-2004.
- <sup>2</sup> Modifiche alla Nota 13. Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana; serie generale n. 272, 19-11-2004:21-2.
- <sup>3</sup> Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana; serie generale n. 305, 30-12-2004.
- <sup>4</sup> Le Nuove Note AIFA 2004, BIF 2004;3-4.

## Cinzia, 21 anni ...

### Come leggere il caso clinico

Il caso clinico è presentato in tre blocchi temporali. Alla fine di ogni fase sono esposti alcuni quesiti, che derivano dall'analisi dei problemi più importanti, emersi con la presentazione del caso.

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

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

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

### 1° step

Cinzia ha 21 anni ed è nota, fin da quando ne aveva 11, presso l'ambulatorio di endocrinologia pediatrica della città per sovrappeso e *acanthosis nigricans*. Dall'epoca del menarca riferisce irsutismo e cicli irregolari caratterizzati da oligomenorrea.

Un ricovero all'età di 15 anni presso una divisione di endocrinologia rivelò una condizione di insulino-resistenza, ma furono escluse eventuali endocrinopatie come il deficit di 21-idrossilasi e ipercortisolismo come cause di irsutismo. Venne posta diagnosi di sindrome dell'ovaio policistico.



Cinzia si presenta presso il suo Medico di famiglia (Mdf) lamentando un peggioramento dell'irregolarità mestruale, dell'irsutismo e dell'acne.

Il Mdf suggerisce un estroprogestinico associato a ciproterone acetato. Esame obiettivo: 72,5 kg di peso, altezza 165 cm, indice di massa corporea (BMI) 26,7 kg/m<sup>2</sup>, circonferenza vita cm 94. La cute presenta un irsutismo moderato con indice di Ferriman e Galley di 16 (Fig. 1). L'addome è globoso per adipe.

### Domande

1. Il suggerimento del Mdf è appropriato?
2. Il medico avrebbe dovuto richiedere ulteriori accertamenti?

### Risposte

1. La PCOS è una delle più comuni malattie endocrine che interessa circa il 6% delle donne in età riproduttiva<sup>1</sup>. Il trattamento medico della PCOS può essere distinto, nella pratica clinica, in quattro componenti; tre di queste possono essere definite componenti "acute" della terapia (controllo dell'irregolarità mestruale, trattamento dell'irsutismo e terapia dell'infertilità) e la quarta è la componente "cronica" della terapia (insulino-resistenza)<sup>2</sup>.

**Aurelio Sessa, Marco Passamonti**  
Medici di Medicina Generale, Varese  
Società Italiana di Medicina Generale

### Obiettivi

1. Fornire le indicazioni corrette relative e il razionale circa le indagini da richiedere in una donna con sindrome dell'ovaio policistico
2. Fornire le appropriate indicazioni per un corretto approccio terapeutico e follow-up in Medicina Generale della donna con diagnosi di sindrome dell'ovaio policistico

### Figura 1. Il punteggio di Ferriman e Gallwey\*.

Il punteggio o schema di Ferriman e Gallwey rappresenta una modalità pratica e utile per stimare in modo oggettivo la distribuzione dell'eccesso pilifero e "quantizzarne" il grado. Secondo lo schema citato, il corpo della donna è diviso in 9 zone a ciascuna delle quali viene attribuito un punteggio da 0 a 4 in rapporto alla quantità di peli. Quando il punteggio complessivo è uguale o superiore a 8, la donna viene definita irsuta.



\* Ferriman D, Gallwey JD. *Clinical assessment of body hair growth in women.* J Clin Endocrinol Metab 1961;21:1440.

È bene sapere che la condizione di anovulazione può essere responsabile di triplicare il rischio di sviluppo del carcinoma dell'endometrio<sup>3</sup>. In generale, 4 cicli mestruali/anno sono necessari per controllare questo aumentato rischio. Gli obiettivi della terapia, allora, dovrebbero essere quelli di mantenere l'endometrio in uno stato normale, contrastare le azioni degli androge-

ni sui tessuti, ridurre l'insulino-resistenza e correggere la mancanza di ovulazione. Circa l'eventuale desiderio di fertilità, che Cinzia potrà in un futuro presentare, è bene sapere che le terapie per indurre l'ovulazione di per sé non sono esenti da complicità.

Le modificazioni dello stile di vita (riduzione del peso corporeo, dieta ed attività fisica) sono un caposaldo nelle donne con PCOS in quanto in grado di ridurre i livelli ematici di androgeni, di insulina e LH e devono essere mantenute anche in corso di terapia farmacologica. Questo aspetto, di fondamentale importanza, non è stato stressato con la dovuta enfasi dal MdF. Per le donne che non desiderano una gravidanza le terapie farmacologiche possono avvalersi di medrosiprogesterone acetato (Provera®) al dosaggio di 5-10 mg al dì per 10-14 giorni al mese, oppure di noretisterone acetato (Primolut Nor®) al dosaggio di 5-20 mg/die sempre per 10-14 giorni al mese. È vero che questa terapia previene l'abnorme proliferazione dell'endometrio, ma non modifica la produzione di androgeni da parte dell'ovaio. L'opzione terapeutica più usata, la pillola contraccettiva, è indicata perché, oltre a prevenire la gravidanza, previene l'iperplasia endometriale e le neoplasie, normalizza il ciclo mestruale e migliora l'irsutismo e l'acne. Il miglioramento sull'irsutismo, è bene ricordare alle pazienti, si potrà evidenziare dopo almeno sei mesi di terapia ma spesso è comunque necessario associare un trattamento estetico depilatorio. L'associazione della pillola con antiandrogeni, come suggerita dal MdF di Cinzia, comporta un miglioramento clinico in più del 75% delle donne trattate<sup>4</sup>. Lo spironolattone (Aldactone®) al dosaggio di 25-100 mg 2 volte/die è un'altra possibilità terapeutica sicura e a basso costo. In alternativa il ciproterone acetato (Androcur®) al dosaggio di 25-50 mg/die per 10 giorni al mese oppure la flutamide (Eulexin®) al dosaggio di 250 mg 2 volte al dì.

2. Durante il trattamento con ciproterone, consigliato a Cinzia, si dovrebbe invitare la paziente ad un controllo della funzionalità epatica. Quindi, questo è l'unico accertamento meritevole. L'uso degli analoghi delle GnRH, come ad esempio la leuprorelina (Enantone®), dovrebbe essere riservato esclusivamente alle donne che non rispondono o che non tollerano la terapia contraccettiva in singolo o in associazione. L'uso degli analoghi per lunghi periodi comportano disturbi come vampate, demineralizzazione ossea e vaginiti atrofiche come conseguenza dell'ipoestrogenismo.

Diverso è l'approccio terapeutico per la donna desiderosa di una gravidanza. In questo caso la terapia de-

ve essere indicata da uno specialista endocrinologo o ginecologo. Il farmaco principe è il clomifene citrato (Clomid®) con il quale si ottiene l'ovulazione in circa il 75% dei casi anche se il tasso di gravidanza è solo del 30-40%<sup>5</sup>. Le pazienti che non rispondono alla terapia con clomifene possono essere trattate con gonadotropine [alfa follitropina (Gonal F®)], con un tasso di gravidanza che può salire dal 58 all'82% ma con il rischio di iperstimolazione ovarica e di gravidanze multiple<sup>5</sup>.

La terapia con metformina (Gluophage®, Metbay®) al dosaggio di 500 mg per 3 volte oppure 850 mg 2 volte al dì migliora la sensibilità insulinica e diminuisce i livelli di LH e di testosterone libero, ristabilendo la ciclicità mestruale nel 68-95% dei casi per trattamenti di almeno 6 mesi<sup>6</sup>. Una recente metanalisi ha evidenziato come la metformina sia efficace nel ripristinare l'ovulazione con un odds ratio di 3,88 (IC 95% 2,25-6,69) vs. placebo e la combinazione metformina-clomifene di 4,41 (IC 95% 2,37-8,22).

La terapia medica ha ridotto in maniera importante il ricorso alla terapia chirurgica, che è in grado in una percentuale significativa di pazienti di ristabilire l'ovulazione, ma che non è esente da complicanze quali ad esempio la formazione di aderenze<sup>7</sup>.

## 2° step

Dopo due anni di trattamento estroprogestinico associato a ciproterone acetato compare una condizione di ipertensione arteriosa.

Il MdF sospende il trattamento e decide di richiedere un consulto presso l'Unità Operativa di Endocrinologia dell'Ospedale della città.

### Domanda

3. È stato appropriata la scelta del MdF?

### Risposta

La decisione del MdF di richiedere il consulto presso l'U. O. di Endocrinologia è appropriata in quanto, in considerazione anche della giovane età della paziente, era meritevole escludere una ipertensione secondaria. Circa la sospensione dell'estro-progestinico associato al ciproterone acetato era indicato per un c.d. *wash-out* prima degli accertamenti che l'Endocrinologo avrebbe indicato.

## 3° step

L'endocrinologo suggerisce una giornata di *Day Hospital* (DH) che Cinzia, seppur a malincuore, accetta. Da segnalare che, il mese precedente, dopo 5 mesi di amenorrea



secondaria, Cinzia eseguì una ecografia pelvica che si limitò a confermare il quadro di PCOS. In DH i risultati degli accertamenti furono i seguenti: bassi livelli di progesterone plasmatici (0,5 ng/ml [v.n. 1,7-2,7]) con inversione del rapporto FSH/LH (ormone follicolo stimolante/ormone luteinizzante) (FSH 6,1 mU/ml e LH 8,3 mU/ml); normali i valori della funzionalità tiroidea (TSH 2,56 µU/ml [v.n. 0,31-4,5]), del cortisolo plasmatico 170 ng/ml [v.n. 50-260]); della prolattina (12 ng/ml) ed estradiolo nella norma (67 pg/ml) [v.n. 12-166]. Il test di stimolo con 250 µg di ACTH e.v. ha evidenziato una normale risposta alla secrezione di 17-OH progesterone e di cortisolo. Da segnalare alti livelli di androstenedione 6,3 ng/ml [v.n. 0,21-3,08] mentre il deidroepiandrosterone (DHEA) solfato è risultato essere nella norma così come il testosterone libero, l'ACTH e la cortisolemia.

Un test di tolleranza al glucosio ha evidenziato una glicemia basale di 103 mg/dl e al 120° minuto di 76 mg/dl con iperinsulinemia (basale 12 µU/ml, al 30° min. 115 µU/ml, al 60° min. 90 µU/ml, al 90° min. 130 µU/ml e al 120° min. 57 µU/ml) e normali livelli di peptide C.

### Domanda

4. Utili gli accertamenti eseguiti in DH?

### Risposta

I criteri diagnostici dei *National Institutes of Health* definiscono che la sindrome è caratterizzata da anovulazione

### Tabella I. Indagini di laboratorio e strumentali raccomandate per la valutazione di una donna con una sindrome anovulatoria con iperandrogenismo.

Test di gravidanza

Prolattinemia

Testosteronemia

FSH, LH

Glicemia, colesterolo LDL

Ecografia pelvica

DHEA solfato\*

17 OH progesterone\*

Test di soppressione al desametasone\*

\* Solo in pazienti selezionati; FSH = *Ormone follicolo stimolante*; LH = *Ormone luteinizzante*; DHEA = *deidroepiandrosterone*.



e iperandrogenismo (segni clinici o elevati livelli ormonali) in assenza di cause secondarie (iperplasia surrenalica congenita, sindrome di Cushing o tumori o assunzione esogena di androgeni<sup>8</sup>. Anche l'archetipo descritto da Stein e Leventhal nel 1935<sup>9</sup> (amenorrea, irsutismo e aumento dimensionale delle ovaie) si ritrova ancora oggi nella maggior parte dei casi.

Gli accertamenti ematochimici hanno, ovviamente, l'obiettivo di supportare il sospetto clinico di PCOS e di effettuare la diagnosi differenziale.

In caso di amenorrea o oligomenorrea della durata di più di sei mesi è necessario approfondire anamnesticamente la storia della paziente e a porre attenzione durante la visita medica alla distribuzione dei peli e alla ricerca dell'*acanthosis nigricans*<sup>(1)</sup>.

Così come i sintomi clinici anche le indagini di laboratorio mancano di una certa uniformità di consensi.

La diagnosi di PCOS è principalmente una diagnosi clinica e le indagini ormonali e quelle strumentali servono a confermare l'ipotesi diagnostica. Se confrontate con le persone sane, le pazienti con PCOS presentano nella maggior parte dei casi elevati livelli di androgeni (testosterone e/o androstenedione), di LH, estradiolo, estrone e di insulina a digiuno e inversione del rapporto FSH/LH e riduzione delle globulina leganti gli ormoni sessuali (SHBG, *sex hormone binding globulin*)<sup>10</sup>.

Gli accertamenti escludono il rischio di una ipertensione secondaria. Circa la richiesta di un dosaggio del peptide-C, è praticamente inutile. Il dosaggio dell'insulinemia contemporanea alla glicemia basale ci permette di valutare un indice significativo di insulino-resistenza (HOMA index).

### Criticità sulle indagini di laboratorio, strumentali e sui segni clinici

Relativamente all'iperandrogenismo rimane ancora oggetto di discussione se la diagnosi debba basarsi sui dosaggi ormonali o sui sintomi e segni clinici di irsutismo e/o acne<sup>11</sup>.

Anche l'inappropriata secrezione gonadotropinica è stata usata come criterio per la diagnosi di PCOS. Il dosaggio dell'LH, dell'FSH e l'inversione del rapporto FSH/LH sono stati usati per facilitare la diagnosi e molti autori considerano un rapporto LH/FSH di 3 volte indicativo per la diagnosi<sup>12</sup>.

<sup>(1)</sup> *Acanthosis nigricans*: ispessimento dello stato spinoso dell'epidermide che conduce ad un ispessimento dell'epidermide stessa. È la conseguenza di un aumento del tasso di moltiplicazione cellulare e/o ritardata differenziazione. La variante *nigricans* è caratterizzata da macchie color bruno-grigio e può interessare simmetricamente i cavi ascellari, le pieghe delle articolazioni, la nuca e le regioni genitali e più raramente tutto il corpo e le mucose.

Nella Tabella I vengono riportate le indagini diagnostico-strumentali che dovrebbero essere richieste in una donna con una sindrome anovulatoria e un quadro da iperandrogenismo.

### Il razionale delle richieste di indagini di laboratorio e strumentali

Il test di gravidanza, per ovvie ragioni, deve essere richiesto in ogni donna in età riproduttiva con amenorrea.

Anche la testosteronemia può essere normale o solo lievemente elevata nelle pazienti con PCOS, il dosaggio deve essere fatto per escludere i tumori virilizzanti. Clinicamente un tumore virilizzante deve essere sospettato ogni qualvolta ci si trovi di fronte ad un irsutismo rapidamente progressivo. Lo stesso vale per il dosaggio di DHEAS nel caso di tumori del surrene virilizzanti rapidamente progressivi.

Nelle donne con iperandrogenismo è necessario dosare la prolattina per escludere un'adenoma prolattino-secerente. Il 22% delle donne con PCOS presentano livelli lievemente aumentati di prolattina<sup>13</sup>, mentre livelli molto elevati devono richiedere ulteriori accertamenti.

Il dosaggio del 17-idrossiprogesterone (17-OHP) serve per il riconoscimento dell'iperplasia surrenalica congenita che insorge nell'adulto. Infatti anche l'iperplasia del surrene congenita nell'età post-adolescenziale si presenta con irsutismo, acne e disturbi mestruali. Un valore di 17-OHP > 5 ng/ml è suggestivo per una iperplasia surrenalica congenita dovuta ad un deficit di 21-idrossilasi. Il dosaggio del 17-OHP nelle donne con PCOS è normale<sup>14</sup>.

Un test di soppressione notturno al desametasone dovrebbe essere richiesto in tutte le donne con segni clinici di ipercortisolismo (ipertensione, obesità a distribuzione centrale, faccia a "luna piena", striae rubre, astenia muscolare dei cingoli e/o un aumento dell'adipe in sede cervico-dorsale o sovraclaveare). Il test è semplice, poco costoso e pratico da eseguire e non richiede ospedalizzazione. Si somministra 1 mg di desametasone per via orale alle ore 23 e la mattina dopo si determinano i livelli ematici di cortisolo che, se < 5 µg/dl, deve essere considerato normale.

In tutte le donne con una sindrome anovulatoria, con iperandrogenismo e che sono sovrappeso o obese, si deve indagare il metabolismo glucidico. Inizialmente può essere sufficiente il dosaggio della glicemia a digiuno che, se dovesse risultare aumentata (> 109 mg/dl), può indicare un'alterata tolleranza glucidica. È necessario valutare anche il quadro lipidico e la pressione arteriosa nell'ottica di un possibile rischio cardiovascolare.

## Commento finale sul caso clinico

Cinzia ha presentato nel corso degli anni due situazioni tipiche che portano solitamente le pazienti dal medico: le irregolarità mestruali iniziati già in adolescenza e associati ai segni clinici di iperandrogenismo e la preoccupazione attuale circa la propria infertilità.

Ricordo che l'*acanthosis nigricans*, che la paziente aveva localizzata in regione nucale e interscapolare, era stata testualmente presentata dalla madre: "Dottore, guardi cos'ha mia figlia sul collo ... sembra quasi che non si lava. Ho tentato in tutti i modi di togliere questa pelle scura anche con la pietra pomice ma non viene pulita". Il sovrappeso di Cinzia era presente fin dall'età adolescenziale e l'insulino-resistenza non ha creato uno stato di intolleranza glucidica, ma ha evidenziato una risposta abnorme dell'insulina sotto carico orale di glucosio.

I segni evidenti di iperandrogenismo non si sono accompagnati ad elevati livelli di testosterone, sia totale che nella sua frazione libera, ma questo caso ci insegna che è importante valutare tutto il panel degli androgeni circolanti (aumento dell'androstenedione).

Il quadro clinico di Cinzia è stato supportato sia dall'indagine ecografica che dalla continua inversione del rapporto FSH/LH anche nei controlli successivi.

Ora Cinzia è diventata anche ipertesa tanto che ha dovuto sospendere la terapia estroprogestinica a conferma dell'aumentato rischio cardiovascolare a cui queste pazienti vanno incontro.

Ora è stata messa in terapia con metformina e quando desidererà una gravidanza si concorderà con il ginecologo l'associazione dell'attuale terapia con clomifene.

## Bibliografia

- <sup>1</sup> Knochenhauer ES, Key TJ, Kahsar-Miller M, Waggoner W, Boots LR, Azziz R. *Prevalence of the polycystic ovary syndrome in unselected black and white women of the southeastern United States: a prospective study.* J Clin Endocrinol Metab 1998;83:3078-82.
- <sup>2</sup> Sheehan MT. *Polycystic ovarian syndrome: diagnosis and management.* CM&R 2004;2:13-27.



- <sup>3</sup> Coulam CB, Annegers JF, Kranz JS. *Chronic anovulation syndrome and associated neoplasia.* Obstet Gynecol 1983;61:403-7.
- <sup>4</sup> Goudas VT, Dumesic DA. *Polycystic ovary syndrome.* Endocrinol Metab Clin North Am 1997;26:99-104.
- <sup>5</sup> Yen SS. *Chronic anovulation caused by peripheral endocrine disorders.* In: Yen SS, Jaffe R, eds. *Reproductive endocrinology: physiology, pathophysiology and clinical management.* 3<sup>rd</sup> Ed. Philadelphia: Saunders 1991:576-630.
- <sup>6</sup> Morin-Papunen LC, Koivunen RM, Ruokonen A, Martikainen HK. *Metformin therapy improves the menstrual pattern with minimal endocrine and metabolic effects in women with polycystic ovary syndrome.* Fertil Steril 1998;69:691-6.
- <sup>7</sup> Azziz R, Zacur HA. *Polycystic ovary syndrome.* In: Wallach EE, Zacur HA, eds. *Reproductive medicine and surgery.* St. Louis: Mosby 1995:209
- <sup>8</sup> National Institutes of Health Consensus meeting on PCOS. In: Dunaif A. ed. *Current issues in endocrinology and metabolism.* Boston: Blackwell Scientific 1992.
- <sup>9</sup> Stein IF, Leventhal ML. *Amenorrhea associated with bilateral polycystic ovaries.* Am J Obstet Gynecol 1935;29:181-91.
- <sup>10</sup> Conway GS, Honour JW, Jacobs HS. *Heterogeneity of the polycystic ovary syndrome: clinical, endocrine and ultrasound features in 556 patients.* Clin Endocrinol (Oxf.) 1989;30:459-70.
- <sup>11</sup> Legro RS. *Polycystic ovary syndrome: current and future treatment paradigms.* Am J Obstet Gynecol 1998;179:S101-8.
- <sup>12</sup> Lobo RA, Granger L, Goebelsmann U, Mishell DR Jr. *Elevations in unbound serum estradiol as a possible mechanism for inappropriate gonadotropin secretion in women with PCO.* J Clin Endocrinol Metab 1981;52:156-8.
- <sup>13</sup> Carmina E, Rosato F, Maggiore M, Gagliano AM, Indovina D, Janni A. *Prolactin secretion in polycystic ovary syndrome: correlation with the steroid pattern.* Acta Endocrinol (Copenh.) 1984;105:99-104.
- <sup>14</sup> Goudas VT, Dumesic DA. *Polycystic ovary syndrome.* Endocrinol Metab Clin North Am 1997;26:99-104.

## I Congresso Regionale Società Italiana di Medicina Generale in Sicilia

Trecentosessanta iscritti, trecentodieci partecipanti, sessanta relatori: questi in breve i numeri del I Congresso Regionale della Società Italiana di Medicina Generale siciliana (SIMG).

Evento fortemente voluto dal presidente, L. Galvano, e dal vice, U. Alecci, ha rappresentato un momento di svolta nella comunità scientifica isolana della SIMG.

La scelta di Siracusa – città simbolo della “Sicilia: porta del Mediterraneo” – e di un doppio filo conduttore, uno prettamente scientifico (e quindi indicatori di qualità nelle cure e nel governo clinico della malattia), l’altro un forte segnale di apertura dei medici siciliani al disagio, all’emarginazione, all’integrazione con le comunità del Mediterraneo.

Certamente innovativa la sessione sull’emigrazione – con la partecipazione di L. de Filippi, coordinatore regionale di *Medicines sans Frontiers*, e moderata da S. Claudio, presidente provinciale di Siracusa – che ha consentito al presidente nazionale, C. Cricelli, di affermare la forte posizione di impegno dei medici della SIMG contro ogni forma di razzismo ed emarginazione.

Nella sessione dedicata all’Area Metabolica “Efficacia ed efficienza delle cure integrate del diabete”, moderata da V. Borzi e U. Alecci, è stato trattato il tema degli indicatori di qualità nella cura del diabete, sia da parte dei Medici di Medicina Generale ma anche dai Diabetologi: in particolare, S. Italia ha relazionato sul ruolo degli indicatori in ambulatorio diabetologico e in struttura di secondo livello, mentre U. Alecci ha illustrato i criteri di qualità utili nell’ambulatorio di Medicina Generale.

Particolare attenzione è stata posta anche alle novità

sulla terapia insulinica, illustrata da V. Borzi, e ai problemi quotidiani della gestione del paziente insulino trattato nell’ambulatorio del Medico di Medicina Generale da P. Giorgianni.

Ai sistemi di infusione e a tutti quei consigli pratici che il Medico di Medicina Generale deve conoscere è stato dedicato un corso professionalizzante parallelo, condotto da D. Artale, che ha permesso a tutti i partecipanti di conoscere ed usare i sistemi di infusione; per l’alto interesse si è protratto ben oltre l’orario previsto.

La sessione ha dimostrato la grande fame di notizie dei Medici di Medicina Generale per un settore terapeutico delle insuline che li vede fuori dai comuni canali di informazione e che rischia di diventare un limite anche nella continua azione di educazione sanitaria propria della Medicina Generale.

### Umberto Alecci

Medico Medicina Generale,  
Società Italiana di Medicina Generale,  
Messina

**Corrispondenza**

Umberto Alecci  
[umalecci@tin.it](mailto:umalecci@tin.it)

Aggiornamento e Formazione in Diabetologia e Malattie Metaboliche

# MEDIA

## Congresso Regionale Siciliano Associazione Medici Diabetologi

*Catania 15-16 aprile 2005*

La presidenza regionale della sezione siciliana dell'Associazione Medici Diabetologi (AMD) di Maurizio Di Mauro si è conclusa con il Congresso Regionale, che ha visto la partecipazione di più di 200 diabetologi siciliani. Il congresso si è aperto con la lettura magistrale di Umberto Valentini sui percorsi terapeutici nel diabete di tipo 2, argomento su cui il relatore ha una grande esperienza, anche per aver promosso a Brescia le più riuscite e vaste esperienze nazionali di gestione integrata e di *Diabetes Management*. La tavola rotonda successiva ha

invece posto l'accento sulla nefropatia diabetica. Nefrologi e diabetologi hanno fatto una presentazione completa di questa complicanza cronica, soffermandosi in particolare modo sulla storia naturale, sulla gestione del trattamento conservativo e sulle problematiche diabetologiche e nefrologiche che intervengono in corso di dialisi. Particolare attenzione è stata data anche al problema ancora aperto della dieta ipo/aproteica.

Il giorno seguente si è aperto con una tavola rotonda su menopausa, osteoporosi e diabete mellito. Questo è ancora un argomento generalmente poco attenzionato dal mondo diabetologico, ma le relazioni fatte da esperti del settore hanno aperto nuovi orizzonti sul legame tra metabolismo glicidico, estrogeni e fitoestrogeni, nonché sull'osteoporosi che a tutt'oggi è ancora una sottostimata complicanza del diabete.

Il Congresso si è concluso con l'ultima tavola rotonda sulla prevenzione, che ad oggi costituisce veramente l'unica arma a disposizione per combattere questa epidemia sociosanitaria quale è il diabete, soprattutto se si mettono in atto i necessari cambiamenti dello stile di vita.

Alla fine del Congresso è stato eletto il nuovo Consiglio Direttivo che opererà sotto la guida del neopresidente, Antonino Di Benedetto.

**Vito Borzì**

U.O. I Medicina  
Azienda Ospedaliera-Universitaria  
V. Emanuele Ferrarotto S. Bambino,  
Catania

La Sezione Società Italiana di Medicina Generale (SIMG) di Varese ha ospitato l'8° Congresso Regionale della SIMG Lombardia dal titolo: "Il Governo della Medicina Generale tra domanda di salute e standard di qualità".

La scelta del tema del convegno non è stata casuale. La nostra Regione, infatti, è già stata teatro sperimentale d'innovativi modelli gestionali in Medicina Generale (come il *Disease Management*, le Reti e i *Team* di Medici di Medicina Generale, MMG).

Il Governo Clinico – sintesi perfetta tra eccellenza della cura, verificabilità e pesatura dell'attività professionale e coerenza con le risorse disponibili – rappresenta oggi un obiettivo strategico della nostra Società Scientifica, per il cui raggiungimento essa sta in realtà "lavorando" da anni.

E in Regione Lombardia esistono già avanzati progetti (della Medicina Generale o Istituzionali), che s'ispirano al modello del Governo Clinico; in tutti i casi si pone un forte accento sulla responsabilizzazione gestionale dei MMG (governo della domanda) e sulla verifica dei risultati di salute.

Questo tema ha costituito, pertanto, l'ossatura delle numerose relazioni scientifiche su argomenti clinici di grande impatto per la Medicina Generale (rischio cardiovascolare, sindrome metabolica, BPCO, patologia osteoarticolare, dolore acuto e cronico, la gestione delle persone "sane").

In particolare, nella sessione dedicata alla prevenzione cardiovascolare, si è discusso sull'applicabilità della nuova carta del rischio CUORE-ISS e sulla concreta possibilità di gestire il rischio cardiovascolare in Medicina Generale. Il messaggio finale è stato che è importante per il MMG identificare (con *screening* opportunistico)

## 8° Congresso Regionale Società Italiana di Medicina Generale

*Induno Olona (Va)*  
*13-14 maggio 2005*

Report Congressi e Convegni

soprattutto i soggetti ad alto rischio, da coinvolgere in un programma terapeutico integrato, sia con la modificazione degli stili di vita, sia con gli opportuni interventi farmacologici.

Ma la vera novità organizzativa del congresso è stata la proposta di quattro *corsi professionalizzanti* (telecardiografia, *office spirometry*, assistenza domiciliare al paziente critico-fragile, corso per infermieri-collaboratori di studio) finalizzati a concorrere alla qualificazione, all'addestramento, al perfezionamento e alla formazione continua dei MMG e dei collaboratori di studio, anche attraverso l'analisi dei carichi di lavoro, dei compiti e delle competenze.

Il successo della manifestazione è stato testimoniato dalla presenza folta, attenta e costante di molti Soci (e non) pervenuti da tutte le province della Regione, che ha ripagato gli organizzatori dell'intenso e lungo lavoro preparatorio del Congresso.

**Gerardo Medea**

Società Italiana di Medicina Generale,  
Brescia

**Corrispondenza**

Gerardo Medea  
[medea.gerry@numerica.it](mailto:medea.gerry@numerica.it)

Aggiornamento e Formazione in Diabetologia e Malattie Metaboliche

MEDIA

## XV Congresso Nazionale Associazione Medici Diabetologi

Genova 18-21 maggio 2005

Genova, capitale europea della cultura nel 2004, ha ospitato quest'anno l'importante appuntamento scientifico dell'Associazione Medici Diabetologi (AMD). È questa la quindicesima volta dalla sua fondazione, che l'AMD celebra il suo biennale appuntamento; quindi questo congresso ha celebrato anche il trentennale della fondazione di questa Società Scientifica che negli anni ha dimostrato di avere acquisito una voce sempre più autorevole nell'ambito di questa patologia che sta diventando l'epidemia sociosanitaria del nuovo millennio. Come ha ricordato il presidente del Congresso, Marco Comaschi, durante la cerimonia di apertura, tenutasi nel suggestivo scenario del Palazzo Ducale, i principali obiettivi di AMD sono quelli di promuovere la diffusione su tutto il territorio nazionale di strutture idonee alla prevenzione, diagnosi e cura del diabete mellito; curare la qualificazione professionale e l'aggiornamento del personale sanitario operante in tali strutture; adoperarsi perché la diabetologia e la figura del medico diabetologo acquisiscano e mantengano la loro autonomia dal punto di vista didattico e clinico e costituiscano il principale punto di riferimento nella cura del paziente diabetico.

La relazione inaugurale, tradizionalmente tenuta dal presidente uscente, Giacomo Vespasiani, ha toccato un campo nuovo, quale quello dell'informatica in Diabetologia, facendo prendere coscienza a tutti i diabetologi presenti dell'importanza di tale tecnologia non solo per la gestione e la conservazione dei dati, ma soprattutto per la gestione della malattia e della comunicazione con il paziente.

Il tema che accomuna i lavori di quest'anno è stato "lo sviluppo della diabetologia italiana nell'assistenza e nel-

la ricerca clinica" e, a dimostrazione della crescente importanza acquisita dall'AMD, questo Congresso ha visto la partecipazione di numerosi relatori stranieri.

Alla luce di questo tema, interesse centrale ha avuto la sessione plenaria congiunta che ha visto la partecipazione dell'*International Diabetes Federation* (IDF) e dell'*American Diabetes Association* (ADA), che ha affrontato il problema di quale possa essere il modello sanitario preferibile per garantire la migliore assistenza al paziente diabetico.

Il primo intervento è stato quello di Wim Wientjens (presidente dell'IDF Europe e dell'Associazione dei Diabetologi Olandesi) che ha spiegato il punto di vista secondo cui il problema essenziale è quello di trovare un equilibrio tra le esigenze dei diabetici e le politiche comunitarie. Molto resta ancora da fare per contrastare la discriminazione cui possono andare incontro i diabetici. L'obiettivo non è semplice, comprendendo la lotta alla discriminazione e ai pregiudizi, alla disoccupazione e ai problemi incontrati sul luogo di lavoro, ai problemi assicurativi, alle restrizioni sulla concessione delle patenti di guida, ecc.

M. Massi Benedetti, vice-presidente dell'IDF Europe e collaboratore della *World Health Organization* (WHO) per lo sviluppo della qualità nel diabete, ha spiegato che il punto di partenza è fare riferimento ai diritti umani universali che devono essere alla base del diritto sociale. Nella programmazione di un piano d'intervento occorre tenere conto delle differenze etniche geografiche e sociali. Il diabete interferisce in maniera drammatica sui diritti umani e su quelli sociali: infatti se il diabete non è opportunamente trattato, la sua presenza influenza la vita del soggetto e non solamente come anni di vita attesi. Lo fa anche in termini di rapporti interindividuali, di capacità di realizzazione individuale e di senso di autostima, di potenzialità ad esprimersi e di procreazione. Nei paesi ricchi, gli avanzati sistemi di terapia contribuiscono a influenzare positivamente tutti questi outcome. Ma nei paesi in via di sviluppo permangono gravi problemi di accesso al cibo e ai farmaci.

Vito Borzì

U.O. I Medicina

Azienda Ospedaliera-Universitaria  
V. Emanuele Ferrarotto S. Bambino,  
Catania

Tony O'Sullivan, presidente eletto dell'IDF Europe, ha presentato l'esperienza di un paese europeo dalla realtà diabetologica profondamente diversa dalla nostra. Ha riferito infatti come l'Irlanda si trovi nello strano paradosso di possedere forse la strategia di accesso più vantaggiosa, per i pazienti diabetici, alla terapia e ai materiali di consumo, ma di essere carente di strutture diabetologiche, di specialisti del settore (medici, infermieri dedicati, podologi, educatori). Infatti più del 70% della popolazione rurale è seguita dal *General Practitioner* (GP). L'Irlanda pare tuttavia sopperire disinvoltamente a tale situazione grazie alla realizzazione di un sistema assistenziale condiviso tra GP e supporto ospedaliero intensivo, in grado di produrre una riduzione dei livelli di HbA<sub>1c</sub> e di *drop-out* al follow-up, rispetto ai pazienti seguiti dal solo GP. L'esperienza irlandese può risultare efficace presso qualsiasi altro sistema sanitario, a condizione di garantire un'assistenza strutturata, supportata e realmente condivisa.

Il compito di Marco Comaschi, esperto di sistemi sanitari, è stato quello di illustrare agli illustri ospiti internazionali e alla numerosa platea, il modello assistenziale italiano. L'Italia dispone di una rete diffusa di medici di *primary care*, mentre la *secondary care* è garantita fondamentalmente dagli ospedali. Per quanto riguarda la cura del diabete si calcola che i Medici di Medicina Generale (MMG) seguano totalmente i soggetti diabetici per il 30% circa dei casi. Nel 70% dei casi, l'assistenza è fornita dai Servizi di Diabetologia, da soli o in maniera congiunta con il MMG. Alla ricerca del miglior modello assistenziale, a partire dal 1995, l'AMD ha cercato il dialogo con i MMG, per l'attuazione di modelli di gestione integrata, redigendo dei protocolli congiunti tra le rispettive rappresentanze di categoria, nell'ottica del *managed care* e del *Disease Management* multidisciplinare. La proposta conclusiva di M. Comaschi è stata quella di istituire una *board* internazionale per la valutazione dei modelli sanitari dei diversi paesi industrializzati, sotto la *leadership* dell'IDF, con l'obiettivo di fornire ai soggetti diabetici la migliore cura possibile.

Steven A. Smith, in rappresentanza dell'*American Diabetes Association*, ha parlato di qualità e di costi assistenziali. Nel sistema USA gran parte dell'assistenza al paziente diabetico viene erogata sul territorio, mentre gli ospedali seguono i pazienti più complessi. In quest'ottica, istituzioni prestigiose giocano un ruolo importante nell'istituire e nel formare i *medical residents* per fornire una migliore qualità assistenziale, allorché questi andranno ad operare sul territorio. Proseguendo nella relazione, Smith ha illustrato l'*UNITED planned care (Use of Network Informatics Telemedicine and Education in Diabetes planned care)*, progetto rivolto allo sviluppo di una maggiore integrazione tra *specialist* e *generalist*.

Ha concluso la sessione Rhys Williams, economista sanita-

rio e presidente di una specifica *task force* dell'IDF, il quale ha affermato che possiamo ridurre i costi del diabete intervenendo sulla prevenzione del diabete e sulla prevenzione delle sue complicanze. L'autore ha presentato i risultati preliminari dello studio *Forecaster*, il cui obiettivo era descrivere l'impatto derivante dal riuscire a ritardare l'insorgenza del diabete di tipo 2 sul tasso di progressione delle complicanze micro- e macrovascolari, sul numero di eventi, sui costi, sugli anni di vita corretti in base alla qualità (QALY). Secondo questo modello di simulazione, ritardare di 10 anni l'insorgenza del diabete (attraverso la modificazione degli stile di vita) ridurrebbe i costi medi derivanti dalla malattia cardiovascolare del 36%.

Naturale prosecuzione di questa sessione è stata la tavola rotonda sul futuro della gestione integrata.

Gerardo Medea, autorevole esponente della Società Italiana di Medicina Generale (SIMG), ha esposto all'attenta platea il "progetto Dia.R.I.O.", spazio sul web ideato e realizzato per favorire l'aggiornamento, la formazione continua e il dialogo tra MMG e *secondary care*. Il sito, recentemente rinnovato, ha attualmente 2100 iscritti; un progetto virtuale, ma anche reale, dal momento che ha visto l'organizzazione di un corso Master di formazione per MMG e Diabetologi e 20 corsi locali, per verificare lo stato dell'arte della gestione del diabete e della sindrome metabolica. Tra i dati presentati da Medea spiccano inoltre quelli relativi al diabete come motivo di presentazione al MMG (al terzo posto dopo prevenzione e ipertensione arteriosa), come causa di prescrizione di accertamenti ematochimici ulteriori (al primo posto assoluto), e come ragione di invio a visita specialistica (prima anche in questa classifica).

Paola Pisanti, della Direzione per la Programmazione Sanitaria del Ministero della Salute, ha affermato che con il Piano Sanitario 1998-2000, il Governo aveva già riconosciuto al diabete lo status di malattia sociale e la necessità dello stanziamento, su tale base, di risorse aggiuntive. Il nuovo Piano Sanitario (2003-2005) si è posto come obiettivi di ridurre i ricoveri, i tassi di disabilità permanente e di migliorare la qualità di vita, sottolineando l'importanza che va riconosciuta a prevenzione e informazione. Nella relazione di P. Pisanti è emersa a chiare lettere la centralità del paziente, dell'integrazione tra specialista e territorio, del lavoro in *team* e della necessità continua di aggiornamento. L'adozione del *Disease Management* può rappresentare realmente la soluzione per conciliare costi e miglioramento della qualità, ma sarà importante valutare gli esiti per mezzo di indicatori; anche per questo andranno aumentate le risorse a favore della crescita dei sistemi informatizzati.

Sulla scia del parere governativo ha poi parlato Nora Coppola, Direzione Salute della Regione Friuli Venezia-Giulia, relazionando sull'esperienza di gestione integrata locale in Friuli, in cui il diabete è stato scelto come malattia di riferi-

MEEDIA  
 Aggiornamento e Formazione in Diabetologia e Malattie Metaboliche

mento tra le malattie croniche. Anche N. Coppola ha sottolineato la centralità del paziente e della sua famiglia, attorno ai quali devono gravitare il distretto, il MMG, l'Ospedale, i Servizi di Volontariato, gli enti locali e l'università.

Infine Umberto Valentini, neo-presidente di AMD, ha concluso la tavola rotonda con un intervento sulle sue esperienze italiane di gestione integrata, in cui bisogna agire soprattutto sulla capacità di coinvolgere il paziente a gestire il percorso di cura in qualità di attore fondamentale.

Queste sessioni di carattere organizzativo sono state intercalate da numerose sessioni e tavole rotonde di carattere prettamente tecnico-scientifico. Molto seguite sono state, per esempio, le sessioni di "meet the expert", in cui esperti del settore (il piede, i microinfusori, il doppler, la diagnostica della neuropatia, ecc.) si sono confrontati in maniera interattiva con i partecipanti, dando loro nozioni eminentemente pratiche e da applicare presso le loro sedi lavorative.

Come tradizione, ha avuto luogo la tavola rotonda congiunta con Diabete Italia, in cui si sono ulteriormente focalizzati i *target* terapeutici da raggiungere per prevenire o ritardare le complicanze croniche del diabete. E a lungo ed approfonditamente si è parlato di pressione arteriosa, di compenso glicemico e di compenso lipidico.

Nel prossimo futuro la diabetologia conoscerà alcuni nuovi farmaci che permetteranno, con meccanismi d'azione innovativi o una diversa modalità di somministrazione, di cambiare in meglio la gestione della patologia. Una tavola rotonda ha cercato di rispondere a questa domanda, presentando le principali attese: il GLP-1 è responsabile del 90% dell'effetto di stimolo sulla produzione di insulina determinato dal glucosio per os e dell'invio di segnali di sazietà al Sistema Nervoso Centrale. Altri effetti riconosciuti a queste incretine sono il rallentamento dello svuotamento gastrico e l'inibizione della produzione di glucagone. Studi precedenti avevano in effetti dimostrato come i livelli post-prandiali di GLP-1 fossero ridotti negli individui affetti da diabete mellito tipo 2 o da IFG (alterata glicemia a digiuno). Approvato in queste settimane dalla *Federal Drug Administration* (FDA), il farmaco per il suo innovativo meccanismo d'azione ha mostrato di permettere un controllo fisiologico della glicemia, diminuire il rischio di obesità e soprattutto ristabilire il funzionamento delle cellule del pancreas.

L'insulina inalatoria è un nuovo modo di somministrare l'insulina - per via inalatoria, cioè polmonare - che potrebbe potenzialmente far scomparire il concetto di iniezione in alcuni pazienti insulino-trattati. Secondo questa modalità, la preparazione di insulina in polvere viene sottoposta ad aerosol e inalata con una profonda inspirazione, giungendo in contatto con la superficie alveolare per passare agevolmente nel circolo capillare che circonda gli alveoli. L'insulina inalatoria va assunta



subito prima di ogni pasto, mentre l'insulinemia basale può essere ricostituita con una dose di insulina ad azione ritardata (lenta, glargine). In questo modo le iniezioni sottocutanee si riducono ad una sola, con un deciso progresso per quanto concerne la qualità della vita dei pazienti e la loro stessa capacità e volontà di aderire a un modello di terapia insulinica intensiva. È quindi possibile ipotizzare che l'insulina inalatoria potrà essere usata con successo nella terapia del diabete di tipo 2 da sola o in combinazione con insuline ritardo o con ipoglicemizzanti orali, mentre qualche incertezza rimane sulla sua capacità di sostituire interamente la terapia iniettiva preprandiale nei pazienti con diabete di tipo 1.

*Farmaci che agiscono sui recettori degli endocannabinoidi:* sono questi una classe di farmaci, il cui capostipite è il Rimonabant, bloccanti i recettori CB1 (quelli della cannabis), nati per togliere dipendenza dal fumo. Questi antagonisti recettoriali agiscono a livello centrale (ipotalamico e limbico) riducendo l'apporto alimentare, ma svolgono importanti effetti anche a livello periferico con conseguente azione metabolica. Gli studi condotti finora documentano un discreto effetto di riduzione del grasso viscerale, della circonferenza addominale e del peso corporeo, con interessanti ripercussioni sul profilo lipidico. Sembra che presto potranno contribuire al controllo della sindrome metabolica, del diabete e dell'obesità.

*Farmaci glitazonici alfa- e gamma-stimolanti:* i PPAR sono una famiglia di fattori di trascrizione ligando-dipendenti. Al momento sono noti diversi agonisti che agiscono sui recettori alfa o gamma dei PPAR e utilizzati nella terapia delle ipertrigliceridemie o del diabete. Sono attualmente allo studio nuovi farmaci agenti contemporaneamente sui due recettori (alfa e gamma), per utilizzare al meglio l'insulina e con la duplice funzione di tenere nella norma i lipidi e la concentrazione di zuccheri nel sangue.

Di particolare interesse sono state poi le presentazioni dei vari gruppi di lavoro dell'AMD (qualità, comunicazione, scuola, alimentazione, professione ed ETS), su cui non mi dilungo in quanto già presentati durante il *Workshop* di Lucca.

L'organizzazione curata da Comaschi è stata perfetta e tutti ci siamo sentiti come rientrare per qualche giorno "in famiglia".

Come in ogni Congresso, anche a Genova è stato parzialmente rinnovato il Consiglio Direttivo. Sono stati eletti Adolfo Arcangeli, che è stato anche nominato vice Presidente, Luciano Carboni, Gualtiero De Bigontina, Alberto De Micheli, Rossella Iannarelli ed Alessandro Ozzello. Giacomo Vespasiani lascia la sua carica di Presidente ad Umberto Valentini, mentre assume quella di Presidente del Centro Studi. A tutti vadano i migliori auguri di un proficuo lavoro. L'appuntamento al prossimo Congresso del 2007 a Sorrento.

<http://www.cuore.iss.it/valutazione/carte.asp>

Carte Italiane dell'Istituto Superiore di Sanità

<http://www.cuore.iss.it/sopra/calc-rischio.asp>

Calcolo individuale del rischio secondo le carte Cuore dell'Istituto Superiore di Sanità

<http://www.escardio.org/initiatives/prevention/SCORE+Risk+Charts.htm>

Carte Score della Società Europea di Cardiologia

<http://www.americanheart.org/presenter.jhtml?identifier=3018163>

Set di slide dell'*American Heart Association*

<http://www.acc.org/clinical/statements.htm>

Le linee guida e gli statement dell'*American College of Cardiologists*

[http://www.eshonline.org/pdf/2003\\_hypertension\\_practice\\_guidelines.pdf](http://www.eshonline.org/pdf/2003_hypertension_practice_guidelines.pdf)

Le linee guida in pdf dell'*European Society of Hypertension* per i Medici di Medicina Generale

<http://www.idf.org/webdata/docs/Guide%20for%20Guidelines.pdf>

L'*International Diabetes Federation* ha pubblicato una guida per le linee guida ... (scaricabile in pdf)

## Carte del rischio: links

## Consigli sull'uso degli ipoglicemizzanti orali rispetto al pasto

- La terapia del diabete mellito con farmaci diversi dall'insulina e somministrati per bocca (ipoglicemizzanti orali), è necessaria solo in seguito al parziale o totale insuccesso del trattamento fondamentale della malattia: vale a dire un corretto regime alimentare e una regolare attività fisica.
- La terapia con ipoglicemizzanti orali è adeguata quando, oltre a riportare la glicemia a valori accettabili, è anche in grado di evitare o ridurre al minimo gli episodi di calo degli zuccheri nel sangue (ipoglicemia). L'ipoglicemia è particolarmente pericolosa nelle persone anziane, nelle quali i meccanismi automatici di controllo possono essere malfunzionanti e che talora seguono regimi alimentari inadeguati.
- Pertanto, la corretta assunzione degli ipoglicemizzanti orali rispetto ai pasti e la puntuale osservanza delle prescrizioni del proprio medico, sono condizioni indispensabili per ottenere il massimo dell'efficacia terapeutica e il minimo degli effetti collaterali.

In particolare:

- la **METFORMINA** (nomi commerciali: Glucophage, Metformina Merck, Metbay, Metfonorm, Metforal, Metformina Teva, Metiguanide, Myronil) va assunta durante o immediatamente dopo i pasti principali per minimizzare gli effetti gastrointestinali abbastanza frequenti (meteorismo);
- le compresse contenenti **Acarbose** (nomi commerciali: Glicobase, Glucobay), per il suo peculiare meccanismo d'azione (rallenta l'assorbimento degli zuccheri soprattutto nella prima parte dell'intestino, riducendo quindi la glicemia dopo un pasto), vanno assunte intere con piccole quantità di liquido oppure masticate e ingerite con i primi bocconi di cibo all'inizio dei pasti. Per

minimizzare gli effetti collaterali molto frequenti (meteorismo) il dosaggio sarà incrementato gradualmente dal medico curante;

- i farmaci che agiscono stimolando il pancreas ad una maggiore produzione di insulina sono diversi:
  - la **GLIBENCLAMIDE** (nomi commerciali sono: Daonil, Euglucon 5, Gliben, Gliboral) può essere assunta da mezza a due cpr al giorno in unica somministrazione durante il pranzo ed una eventuale terza compressa va assunta durante la cena;
  - la **GLICLAZIDE** (nomi commerciali: Diabrezide, Diamicron, Dramion, Gliclazide Molteni, Gliclazide Teva) si assume a due cpr al giorno in una o due somministrazioni 30 minuti prima del pasto;
  - la **GLIMEPIRIDE** (nomi commerciali: Amaryl, Solosa) si assume subito prima o durante un'abbondante prima colazione. Si può anche assumere prima o durante il pranzo, ma in ogni caso è importante non saltare il pasto dopo aver assunto le compresse;
  - la **REPAGLINIDE** (nome commerciale: Novonorm) si assume nell'arco dei 30 minuti che precedono i pasti principali;
  - il **PIOGLITAZONE** (nome commerciale: Actos) ed il **ROSIGLITAZONE** (nome commerciale: Avandia) si assumono in un'unica somministrazione al mattino a colazione;
- gli **IPOGLICEMIZZANTI IN ASSOCIAZIONE** si usano quando un solo farmaco non funziona in maniera adeguata, per sfruttare l'azione di due farmaci a diverso meccanismo d'azione. L'associazione più usata è quella tra glibenclamide e metformina (nomi commerciali: Bieuglucon M - Glibomet - Gliconorm - Glucomide - Suguan M) le cui compresse vanno assunte entro 30 minuti dall'inizio del pasto.

*Ricorda che non seguire i consigli terapeutici del tuo medico vuol dire rischiare di avere solo maggiori effetti negativi da un farmaco senza sfruttarne appieno l'azione positiva.*

*Ricorda che le dosi giornaliere indicate sul foglio illustrativo sono solo indicative e sarà il tuo medico a valutare come e se variarle!*

**P. Giorgianni, M.C. Giuliano**

Società Italiana di Medicina Generale,  
Catania

## Risposte ai precedenti questionari

### Articolo 1

Schemi di terapia insulinica nel diabete di tipo 2 - *Maurizio Di Mauro*

- 1. La terapia insulinica nei diabetici è indicata in tutti i seguenti casi tranne uno. Quale?**
  - a. diabete tipo 1
  - b. fallimento primario antidiabetici orali
  - c. fallimento secondario antidiabetici orali
  - d. presenza di gravi complicanze del diabete (es.: retinopatia, nefropatia, infarto)
  - e. se il paziente è già in terapia con antidiabetici orali
  
- 2. Lo schema di terapia insulinica che meglio mima la fisiologica secrezione di insulina è quello a:**
  - a. una somministrazione giornaliera (insulina ad azione intermedia)
  - b. due somministrazioni giornaliere (rapida + intermedia al mattino e sera)
  - c. due somministrazioni giornaliere (rapida a pranzo e miscela preconstituita la sera)
  - d. tre somministrazioni giornaliere (rapida colazione e pranzo, miscela la sera)
  - e. quattro somministrazioni giornaliere (rapida colazione pranzo e cena, intermedia la sera)
  
- 3. Quale dei seguenti motivi non costituisce un razionale corretto per l'uso combinato della terapia associata antidiabetici orali + insulina in caso di fallimento secondario degli antidiabetici orali?**
  - a. ridurre la produzione epatica soprattutto notturna di glucosio (effetto alba)
  - b. ridurre la lipolisi e la produzione epatica di NEFA (acidi grassi non esterificati) (con < insulino-resistenza)
  - c. favorire gli effetti extrapancreatici recettoriali e/o postrecettoriali delle sulfoniluree, dei segretagoghi o delle biguanidi
  - d. ridurre la glucotossicità a livello della  $\beta$ -cellula
  - e. ridurre la sensibilità della  $\beta$ -cellula
  
- 4. Uno dei seguenti motivi controindica l'uso della terapia combinata antidiabetici orali + insulina in monosomministrazione in caso di fallimento secondario. Quale?**
  - a. paziente con residua funzione  $\beta$ -cellulare
  - b. pazienti normopeso o leggermente sovrappeso
  - c. pazienti con gravi complicanze evolutive in atto
  - d. valori basali di C-peptide > 1,5 ng/ml
  - e. età > 65 anni

## Articolo 2

Controllo pressorio e prevenzione della nefropatia diabetica - *Italo Paolini*

**1. La comparsa di proteinuria in un soggetto diabetico è da attribuire con certezza alla malattia diabetica:**

- a. sempre
- b. solo in presenza di ipertensione arteriosa
- c. in assenza di altre cause dimostrate di nefropatia
- d. solo se il paziente non è in terapia con ACE o sartani
- e. in presenza di retinopatia diabetica

**2. La microalbuminuria (trova l'affermazione corretta):**

- a. è un fattore indipendente di rischio cardiovascolare
- b. è un fattore dipendente di rischio cardiovascolare
- c. non è un fattore di rischio cardiovascolare
- d. è un fattore di rischio solo se il paziente è contemporaneamente diabetico e iperteso
- e. è un fattore di rischio cardiovascolare solo se il paziente è diabetico

**3. Valori di albumina nelle urine > 300 mg\24 ore indicano:**

- a. normalità
- b. microalbuminuria
- c. macroalbuminuria
- d. insufficienza renale cronica
- e. nefropatia subclinica

**4. Secondo le linee guida per l'ipertensione 2003 ESC/ESH (Società Europea di Cardiologia/Società Europea di Ipertensione): i valori pressori ottimali da raggiungere nei pazienti diabetici sono:**

- a. < 140-90 mmHg
- b. < 140-85 mmHg
- c. < 135-85 mmHg
- d. < 130-85 mmHg
- e. < 130-80 mmHg

**5. Secondo le più recenti evidenze, nel paziente diabetico tipo 2 iperteso con microalbuminuria, quale tra i seguenti farmaci è di prima scelta?**

- a. ACE-inibitore
- b.  $\beta$ -bloccante
- c. calcioantagonista non diidropiridinico
- e.  $\alpha$ -bloccante
- f. diuretico tiazidico

## Articolo 3

Medicina Generale e ricerca: un connubio possibile - *Fabio Samani*

### 1. Quale tra i seguenti non è un obiettivo di ricerca dell'Istituto *Health Search*?

- a. analisi e monitoraggio dei percorsi di cura
- b. studi randomizzati in doppio cieco
- c. studi epidemiologici-descrittivi (incidenza, prevalenza)
- d. studi epidemiologici-analitici (es. caso-controllo)
- e. studi farmacoepidemiologici

### 2. Lo studio USA-LASA realizzato da *Health Search* ha dimostrato che (trova l'affermazione corretta):

- a. l'uso dell'aspirina è efficace nei soggetti diabetici
- b. l'aspirina è più efficace nel ridurre il rischio cardiovascolare nei diabetici rispetto alla ticlopidina
- c. l'uso dei reminder nelle cartelle cliniche elettroniche migliora l'appropriatezza prescrittiva dell'ASA nei diabetici
- d. l'uso del computer migliora la gestione dei diabetici
- e. le cartelle cliniche informatiche migliorano gli esiti clinici nei pazienti diabetici

## Uno strumento informatico per la gestione multidisciplinare del paziente diabetico

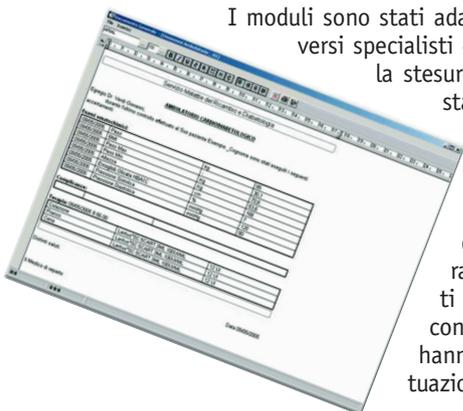
Considerata la pluripatologia e la notevole complessità che spesso caratterizza il paziente diabetico, la gestione del quadro clinico e delle complicanze croniche richiede frequentemente l'integrazione di molteplici specialisti. Proprio per questo motivo una cartella informatizzata condivisa in rete locale tra le varie SOC di una azienda ospedaliera può costituire un reale vantaggio.

La SOC di Malattie Metaboliche e Diabetologia dell'ASO di Alessandria utilizza il software *EuroTouch*<sup>®</sup> (LifeScan) per memorizzare ed elaborare i dati clinici dei pazienti diabetici che afferiscono alla struttura sia in regime ambulatoriale che in degenza.

Per ottimizzare la gestione dei dati ed attuare la condivisione degli stessi tra i vari specialisti interessati, il software è stato posizionato in un unico server e sono state collegate in rete le varie SOC, Malattie Metaboliche e Diabetologia ambulatori e reparto, Oculistica, Cardiologia, Nefrologia e Dialisi.

Il database è ovviamente unico, contiene i dati clinici di circa 6000 pazienti e permette la condivisione e l'estrapolazione delle varie informazioni.

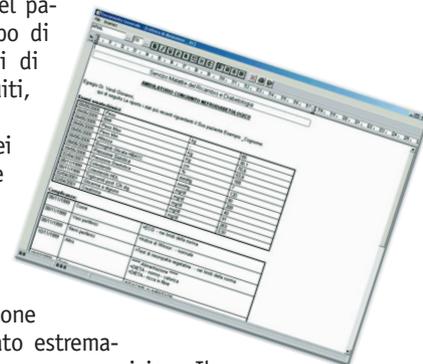
I moduli sono stati adattati alle esigenze dei diversi specialisti e con loro si è concordata la stesura dei documenti preimpostati e le codifiche. Ovviamente la cartella è gestita dalla Diabetologia che imposta la parte anagrafica, l'anamnesi, i dati di laboratorio, la terapia, gli altri accertamenti eseguiti. I vari specialisti consulenti, durante la visita, hanno così a disposizione la situazione clinica completa e pos-



sono a loro volta, sempre su *EuroTouch*<sup>®</sup>, stilare il referto della loro prestazione che consegnano al paziente, ma che giunge in tempo reale anche in Diabetologia, contribuendo alla completezza del quadro clinico.

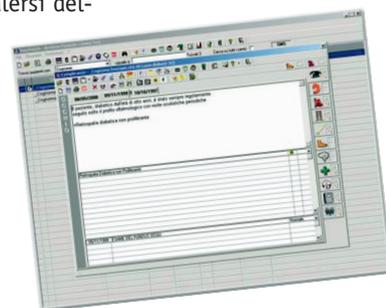
### Vantaggi

- Ogni specialista ha una visione rapida, sintetica e completa del paziente che sta visitando (tipo di diabete, complicanze, fattori di rischio, accertamenti eseguiti, terapia in atto).
- Si determina una riduzione dei costi ed una razionalizzazione della spesa evitando inutili ripetizioni di esami (spesso dovute a perdite o mancate presentazioni di referti).
- Ogni specialista prende visione delle terapie già seguite, dato estremamente utile per un'eventuale nuova prescrizione. Il diabetologo ha in ogni momento la visione completa della situazione clinica del paziente.
- Tutto ciò rappresenta un nuovo modo per integrare ed arricchire le proprie professionalità.



### Progetti per il futuro

- Valutare la riduzione del numero di esami effettuati.
- Condividere i dati con il Dipartimento Emergenza Accettazione, che potrebbe avvalersi della situazione clinica di un paziente in un momento di emergenza, quando lo stesso non è in grado di collaborare.
- Condividere i dati per via informatica con il Medico di Medicina Generale.



**E. Ansaldi, M. Battezzati, F. Malvicino, P. Maresca, G. Preda\*, F. Canepari\*\*, G. Rosti**

Azienda Ospedaliera SS. Antonio e Biagio e Cesare Arrigo, Alessandria; \*\* SOC Malattie Metaboliche e Diabetologia, Direzione Sanitaria; \* LifeScan Italia, Milano