

Aggiornamento e Formazione in Diabetologia e Malattie Metaboliche

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.pacinimedica.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

Editorial Office

Lucia Castelli

Tel. 050 3130224

lcastelli@pacinieditore.it

Stampa

Industrie Grafiche Pacini • Ospedaletto (Pisa)

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

PACINIeditore
MEDICINA

Editoriale

La terapia del diabete tipo 2: quale schema?

D. Fedele, M. Comaschi 3

Sezione formativa – Articolo 1

Diabete e patologia del cavo orale

C. Gatta, V. Borzi 13

Sezione formativa – Articolo 2

Clinical governance. A che punto siamo?

O. Brignoli 19

Articoli di aggiornamento

La doppia inibizione della sintesi e dell'assorbimento del colesterolo:
un'opzione efficace per ridurre il rischio vascolare

E. Manzato 28

Rischio cardiovascolare globale: diabete e normative

A. Filippi 39

Caso clinico

L'ipotiroidismo subclinico di Martina. Terapia "sostitutiva"...?

M. Passamonti 46

Report Congressi e Convegni

42° Congresso dell'EASD

A. Cimino 49

3° Convegno Centro Studi e Ricerche AMD

A. Cimino 51

Convegno Fondazione AMD. Giornata della prevenzione nel diabete
di tipo 2. Il target glicemico ottimale: utopia o realtà?

F. Galeone 52

Notizie dal web

Web e rischio cardiovascolare

G. Medea 55

Pagina per il paziente

Consigli per una buona igiene orale

S. Ferlito 57

Notizie dal mondo del farmaco

Gli inibitori dell'enzima dipeptidil-peptidasi-4 (DPP-4)
nella terapia del diabete

M. Massi Benedetti 59

Notizie dal mondo della diagnostica

Tutto sotto controllo

..... 65

Sezione di autovalutazione

Risposte ai precedenti questionari 68

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, con ampio margine, con numerazione delle pagine a partire dalla prima e corredato di: 1) titolo del lavoro; 2) parole chiave (dove richiesto); 3) riassunto (dove richiesto); 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; nome del/i file/s: il testo e le singole tabelle devono essere salvati in files separati.

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, il recapito telefonico e l'indirizzo e-mail 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 con numerazione romana. Nel testo della tabella e nella legenda utilizzare, nell'ordine di seguito riportato, i seguenti simboli: *, †, ‡, §, ¶, **, ††, ‡‡ ...

Figure: per l'invio delle figure attenersi strettamente alle seguenti indicazioni: software e formato: inviare immagini esclusivamente in formato TIFF o EPS, con risoluzione minima di 300 dpi e formato di 100 x 150 mm; nome del/i file/s: inserire un'estensione che identifichi il formato del file (esempio: .tif; .eps).

Bibliografia: va limitata alle voci essenziali identificate nel testo con numeri arabi ed elencate al termine del manoscritto nell'ordine in cui sono state citate. Devono essere riportati i primi sei Autori, eventualmente seguiti da et al. Le riviste devono essere citate secondo le abbreviazioni riportate su Index Medicus.

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 in-*

frastructure 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, p. 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 chimico. Solo se inevitabile potranno essere citati col nome commerciale (scrivendo in maiuscolo la lettera iniziale del prodotto).

Norme specifiche per le singole rubriche

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

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 e in inglese. Il testo deve essere corredato dal riassunto in italiano e in inglese. Sono ammesse 3 figure e 3 tabelle. Bibliografia: massimo 25 voci.

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.

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. Il riassunto è di circa 50 parole. Devono essere suddivisi in tre blocchi temporali (Step). Alla fine di ogni fase devono essere esposti alcuni quesiti, che derivano dall'analisi dei problemi più importanti emersi con la presentazione del caso, seguiti dalle risposte e eventuali commenti. Evidenziare gli obiettivi del lavoro.

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@pacineditore.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 € 56,00; estero € 71,00. Questo fascicolo € 21,00.

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@pacineditore.it • <http://www.pacinimedica.it>

In copertina: Santa Teresa di Gallura, Sardegna

Finito di stampare presso le Industrie Grafiche della Pacini Editore S.p.A. - Pisa - Dicembre 2006

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, CONFCOMMERIO, 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.

La comprensione e la scelta di un appropriato trattamento nel diabete tipo 2 (DMT2) devono tener conto di una serie di problematiche riguardanti in particolare il costante marcato incremento della sua frequenza anche nei nostri paesi, le sue peculiari caratteristiche patogenetiche e l'importanza del raggiungimento di un buon equilibrio metabolico (Tab. I).

Già anni or sono l'*International Diabetes Federation* (IDF) aveva previsto l'enorme incremento del numero dei diabetici, dai 175 milioni del 2000 a oltre i 300 milioni nel 2025 ¹. Dati del 2005, resi noti dal *Center for Disease Control and Prevention* (CDC), segnalano negli USA un incremento dei diabetici, noti e non, in soli due anni (2003-2005) del 14%, dal 6,1 al 7% ². La nostra realtà nazionale non è diversa. Una recente analisi farmaco-epidemiologica eseguita tra i circa 400 mila residenti dell'ULSS 16 di Padova evidenzia che dal 1995 al 2003 la prevalenza del diabete noto è passata dal 3,6 al 4,3%, con un incremento che, se la tendenza continuerà, sarà del 35% nel 2015 ³. L'incremento ha interessato anche l'incidenza che dai 6/10.000 casi del periodo 1996-1997 è aumentata ai 36/10.000 casi del periodo 1998-2000 e ai 26 del 2001-2003 ³. Tale incremento si verifica quasi esclusivamente a carico delle classi di età più avanzate, fenomeno che non può essere trascurato allorché si imposta uno schema terapeutico.

Dal punto di vista della patogenesi, il curante deve tener conto del fatto che l'iperglicemia del tipo 2 è motivata da due difetti, la resistenza periferica all'insulina, determinata geneticamente e potenziata dall'obesità addominale, che è causa di una difettosa utilizzazione tissutale del glucosio, e il deficit di secrezione insulinica responsabile di un'aumentata produzione epatica di glucosio ⁴. Sia lo studio SFIDA (*Survey of risk Factor in Italian Diabetic subjects by AMD*) ⁵ sia il Metascreen ⁶ evidenziano come nei nostri pazienti l'*obesità viscerale*, causa di in-

La terapia del diabete tipo 2: quale schema?

Tabella I. Presupposti da tener presenti per un'appropriate scelta terapeutica nel diabete tipo 2.

Prevalenza (~7%) in costante incremento

Duplici difetto patogenetico

Obesità viscerale in oltre il 75% dei casi

Sindrome metabolica nel 70-90% dei casi

Progressivo deterioramento della secrezione insulinica

Rischio elevato di mortalità cardiovascolare

Importanza del controllo metabolico per la prevenzione delle complicanze

Elevato numero di diabetici in controllo glicemico insoddisfacente con gli attuali schemi e ritmi terapeutici

Goal glicemici quali consigliati dagli organismi internazionali

Peculiari caratteristiche dei farmaci disponibili rapportate alle caratteristiche del paziente

sulino-resistenza ⁷, interessa oltre il 75% dei soggetti, mentre la *sindrome metabolica* è presente in oltre il 70% dei diabetici. Dallo studio UKPDS (*United Kingdom Prospective Diabetes Study*) ⁸ emerge inoltre come già al momento della diagnosi la secrezione insulinica sia ridotta

Domenico Fedele
Marco Comaschi*

Cattedra di Malattie del Metabolismo,
Università di Padova; U.O.C. di
Diabetologia e Dietetica, ULSS 16, Padova

* Direttore Sanitario, ASL 3, Genova

Corrispondenza

Domenico Fedele
domenico.fedele@unipd.it

Aggiornamento e Formazione in Diabetologia e Malattie Metaboliche

MEDIA

del 50%, dimostrazione che fa chiaramente ipotizzare che il deficit inizi molti anni prima, quando il soggetto è in una situazione che possiamo definire “prediabetica”, e che in seguito proseguirà inesorabilmente e indipendentemente, fra l’altro, dal tipo di trattamento utilizzato.

L’elevata incidenza nel DMT2 delle complicanze vascolari ha portato l’*American Heart Association* a considerare di fatto il diabete come una vera malattia cardiovascolare⁹, non solo, ma di recente il *National Center for Disease Control and Prevention* ha documentato che dal 1980 al 2000, mentre la mortalità per malattie cerebro e cardiovascolari si è ridotta di oltre il 35% e quella per cancro è rimasta stazionaria, la mortalità per diabete, prevalentemente legata alle complicanze cardiovascolari, è aumentata di oltre il 30%¹⁰. Per tale motivo, ma anche a seguito delle numerose polemiche relative alla possibilità di riconoscere alla sindrome metabolica dignità di sindrome¹¹, l’*American Diabetes Association* (ADA) ha di recente preso l’iniziativa di proporre il “rischio cardiometabolico”, rischio globale che riassume in sé tutti i ben noti fattori di rischio tra cui l’insulinorresistenza, la genetica, il sovrappeso, le anomalie lipidiche, l’iperglicemia ecc.^{12,13}.

Sia l’UKPDS¹⁴ sia lo studio Kumamoto¹⁵ hanno documentato come l’ottenimento di un controllo glicemico ottimale nel diabetico tipo 2 sia in grado di ridurre in modo significativo il rischio delle complicanze croniche, in particolare quelle microvascolari. Infatti ogni riduzione dell’1% dell’emoglobina glicosilata (HbA_{1c}) comporta una riduzione del rischio di complicanze di oltre il 25%. Più recentemente la valutazione epidemiologica del DCCT/EDIC (*Diabetes Control and Complication Trial / Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications*) ha dimostrato, nel diabete tipo 1, che sia l’ispessimento intima-media¹⁶, sia la stessa malattia cardiovascolare¹⁷ trovano significativo miglioramento a seguito di un trattamento insulinico intensivo anche pregresso, ma protratto a lungo (memoria metabolica). Ciò prova che l’obiettivo primario, anche nel DMT2, deve necessariamente essere il raggiungimento di un controllo glicemico ottimale, proprio al fine di prevenire adeguatamente la comparsa delle complicanze, che in tale forma di diabete, in considerazione

ne dell’età piuttosto avanzata e di una diagnosi tardiva, si presentano dopo pochi anni e, non infrequentemente, già al momento della diagnosi. Sia l’ADA sia l’IDF hanno proposto quali debbano essere i goal glicemici da raggiungere con uno schema terapeutico adeguato (Tab. II), con valori che, bisogna aggiungere, devono tener conto anche dell’età del paziente. In età avanzata, in soggetti cioè con aspettanza di vita non elevata, infatti, l’obiettivo principale non sarà certo la prevenzione delle complicanze, ma piuttosto la qualità della vita e in particolare, se presenti, la correzione dei sintomi.

Più recentemente l’ADA ha tenuto a precisare che per il singolo paziente il goal della HbA_{1c} deve essere un valore il più vicino possibile a quello normale (< 6%), senza incorrere in ipoglicemie significative²¹. Partendo da queste indicazioni risulta chiaro come gran parte dei nostri pazienti tipo 2, anche in multiterapia, sia ben al di fuori di tali parametri. Secondo lo studio Metascreen, ben il 54% dei diabetici tipo 2 presenta, nonostante il trattamento, valori di HbA_{1c} > 7 e il 13% addirittura valori > 9%⁶.

Non c’è dubbio alcuno che gli schemi di trattamento oggi disponibili dovrebbero garantire un controllo ottimale proprio al fine di evitare o ridurre il rischio delle complicanze vascolari.

Attualmente viene in genere seguito uno schema di trattamento che potremmo definire “a tappe”²²⁻²⁴ per il fatto che è prevista una sequenza quasi obbligata di opzioni terapeutiche. La Tabella III riporta le tappe di tale schema.

In genere si consiglia, in presenza di una HbA_{1c} < 7%, di instaurare una terapia medica nutrizionale (TMN) associata ad attività fisica di tipo aerobico al fine di ottenere un calo ponderale. È ben noto infatti che un calo anche modesto di peso (4-9 kg) è in grado di migliorare anche sensibilmente non solo i valori glicemici ma an-

Tabella II. Goal glicemici secondo l’*American Diabetes Association* (ADA), l’*International Diabetes Federation* (IDF) e l’*American Association of Clinical Endocrinologists* (AAACE).

Indici	ADA ¹⁸	IDF ¹⁹	AAACE ²⁰
HbA _{1c} (%)	≤ 7	≤ 7	≤ 6,5
F/preP/PG (mg/dl)	90-130	≥110	≤ 110
PPPG (mg/dl)	< 180	EASD < 160	≤ 140
Bedtime PG (mg/dl)	110-150		

Tabella III. Tappe nel trattamento del diabete tipo 2.

Tappe	Trattamento
I	Modifiche dello stile di vita: <i>educazione alimentare e attività fisica</i>
II	Monoterapia ipoglicemizzante orale: <i>insulino-sensibilizzante o insulino-secretagogo</i>
III	Terapia orale combinata
IV	Associazione con insulina
V	Terapia insulinica

che quelli lipidici e tensivi. A tale scopo dovrebbe essere raccomandata un'educazione terapeutica continua associata ad autocontrollo domiciliare della glicemia. Con valori di HbA_{1c} compresi tra 7 e 8%, oppure se la TMN non dà i risultati sperati, si dovrebbe aggiungere un farmaco che potrebbe essere indifferentemente o un insulino-sensibilizzante o un insulino-secretagogo. In genere, se è presente obesità viscerale, la norma in oltre l'80% dei pazienti, si dovrebbe preferire l'insulino-sensibilizzante. In presenza di HbA_{1c} > 8%, o se la monoterapia fallisce, si dovrebbe aggiungere un secondo farmaco, l'insulino-secretagogo, all'insulino-sensibilizzante o viceversa. L'insulina andrà aggiunta nel caso che anche la terapia ipoglicemizzante orale combinata non sia in grado di farci raggiungere i goal glicemici, dapprima come monosomministrazione serale di NPH (*Neutral Protamine Hagedorn*) o di analogo a lunga durata d'azione (glargine o detemir). In realtà il trattamento insulinico sarebbe consigliabile anche alla diagnosi in presenza di segni di grave scompenso.

Il problema più importante nell'applicazione di tale protocollo è "l'inerzia terapeutica", cioè l'intervallo troppo lungo di tempo che intercorre fra il riscontro di un scompenso glicemico inadeguato e la decisione di correggere o cambiare la terapia^{25,26}. Già la diagnosi di diabete viene in genere fatta dopo alcuni anni dalla sua reale comparsa, per cui l'iniziale intervento terapeutico è di fatto piuttosto tardivo. L'aggiunta di un farmaco viene eseguita in media dopo altri tre anni, mentre se ne aspettano altrettanti per passare all'associazione farmacologica e almeno altri sei per consigliare l'insulina. In questo lungo periodo di tempo, grazie alla persistenza di livelli glicemici elevati, il paziente va incontro a quelle complicanze che invece lo schema terapeutico dovrebbe prevenire. Secondo alcuni autori sono necessari, in diabetici con HbA_{1c} > 8%, 14 mesi prima di modificare un trattamento con metformina e ben 20 mesi per una terapia con sulfoniluree^{27,28}. Oltre a ciò è stato documentato dall'UKPDS 49 come la monoterapia con

ipo-orali, già dopo pochi anni, non è più in grado di garantire valori accettabili di HbA_{1c}²⁹. Infatti, la percentuale di diabetici che dopo tre anni di terapia con sulfoniluree ha valori di HbA_{1c} < 7% è solo del 45%, cifra che si riduce al 28% dopo sei anni e al 21% dopo 9 anni. Con la metformina si hanno percentuali perfettamente sovrapponibili (45%, 34%, 13%). L'UKPDS 57 ha confermato ulteriormente tali dati, segnalando una percentuale del 20% di diabetici con HbA_{1c} < 7% dopo sei anni di terapia con ipo-orali, e una percentuale del 53%, sempre dopo sei anni, di diabetici che necessitano di terapia insulinica³⁰. Dal NHANES III (*National Health and Nutrition Examination Survey*)⁴ emerge inoltre che solo il 38% dei diabetici trattati con ipo-orali è in compenso metabolico soddisfacente (HbA_{1c} < 7%), mentre il 20% ha valori compresi tra 7 e 8% e ben il 27% una HbA_{1c} > 9%. Gli studi nazionali SFIDA⁴ e Metascreen⁶ confermano di fatto tale situazione, testimoniando la consapevolezza che anche nel nostro paese i diabetici tipo 2 non raggiungono frequentemente gli obiettivi glicemici ottimali.

Le motivazioni di una tale situazione sono molteplici. Tra queste, la resistenza al cambiamento sia dei pazienti sia degli stessi medici, i tempi dei controlli troppo distanziati, ma anche schemi di terapia spesso inadeguati, in particolare se rapportati al tipo di diabete, alla sua lunga durata e al deficit marcato di secrezione insulinica. Sia lo SFIDA⁴ sia il Metascreen⁶ evidenziano che gran parte dei nostri diabetici (31 e 32%) è in trattamento con sulfoniluree, in associazione con metformina o in monoterapia (16 e 14%), mentre in monoterapia con metformina sono rispettivamente il 18 e il 14% e in insulina il 10 e il 13%. Tra l'altro, come testimonia una recente indagine della Regione Veneto³¹, la situazione in questi ultimi anni non è cambiata di molto, dal momento che dal 1998 al 2002 la percentuale dei diabetici trattati solo con sulfoniluree è passata dal 49 al 41%, quella dei trattati con metformina è salita dall'8 al 19%, mentre sostanzialmente invariate sono rimaste le percentuali sia dell'associazione (29 e 26%), sia dell'insulina (11 e 10%). Trascurabile la quota dei diabetici trattati sia con rosi sia con pioglitazone.

Sulla base di queste considerazioni bisogna ammettere che qualcosa deve cambiare sia nelle strategie, sia negli schemi terapeutici, sia in particolare nei tempi d'intervento. Circa le strategie bisogna convincersi, e convincere i pazienti, che gli obiettivi concordati devono essere raggiunti in ogni modo, in quanto da essi dipenderà la loro stessa sopravvivenza. Per far ciò si rende pertanto indispensabile l'intervento educativo, continuo e in profondità, del "team" diabetologico, intervento mirato sia all'educazione alimentare sia all'autocontrollo domiciliare.

WORLDIA

Aggiornamento e Formazione in Diabetologia e Malattie Metaboliche

re della glicemia sia, infine, a una certa autogestione. Circa lo schema terapeutico il medico dovrà scegliere il farmaco o i farmaci più appropriati al tipo di paziente da trattare, in rapporto all'entità dell'iperglicemia, al sovrappeso e all'eventuale presenza di altre alterazioni metaboliche, tenendo sempre presente che il diabete è una malattia inesorabilmente evolutiva e che il patrimonio insulare è destinato a esaurirsi col tempo. Un'ulteriore nota da prendere in considerazione è che per poter effettuare modifiche dello schema terapeutico in tempi solleciti è assolutamente indispensabile prevedere un follow-up molto ravvicinato.

È importante pertanto avere ben presenti le caratteristiche peculiari degli interventi che decideremo di consigliare, al fine di fare la scelta giusta al momento opportuno.

Modifiche dello stile di vita

Le modifiche dietetiche, quali consigliate dall'ADA³², associate a un'attività fisica regolare, consentono una riduzione di peso migliorando conseguentemente la sensibilità insulinica, il controllo glicemico, i livelli dei lipidi plasmatici e anche quelli tensivi³³. Un calo ponderale anche modesto (4 kg) è sufficiente a indurre in tempi brevi significativi miglioramenti dei livelli glicemici. Ci si può attendere, se le modifiche dello stile di vita sono costanti e durature, una riduzione dell'HbA_{1c} dell'1-2%. L'inconveniente, importante e limitante, è rappresentato dal fatto che, in assenza di un intervento educativo volto alle modifiche comportamentali, ben pochi pazienti sono in grado di seguire terapia dietetica e attività fisica a lungo, per cui già dopo pochi mesi tale intervento ha bisogno di essere coadiuvato dall'aggiunta di un farmaco. L'aggiunta di farmaci specifici per l'obesità comporta spesso un elevato *drop-out*, soprattutto in relazione ai frequenti effetti collaterali. Tali farmaci non sono raccomandati come terapia iniziale in questa fase³⁴.

Sulfoniluree (SFU)

La scelta deve ormai cadere sui prodotti di seconda generazione, quali in particolare la glibenclamide o gliburide, la glipizide, la glimepiride e la repaglinide. La loro azione comune consiste nello stimolare la secrezione insulinica da parte del pancreas. È pertanto indispensabile che il pancreas da stimolare sia in grado di rispondere allo stimolo, cosa molto difficile, se non impossibile, nei soggetti in fallimento sia secondario, cioè con lunga durata di malattia, sia primario (*non responders*). Lo stimolo alla secrezione d'insulina avviene attraverso il legame

con recettori specifici, presenti a livello delle β -cellule ma anche di altri organi tra cui il cuore. Tale legame provoca la chiusura dei canali di K^+ con depolarizzazione, aumento del flusso di calcio, esocitosi e rilascio d'insulina³⁵. Il problema, sollevato da alcuni, è che la chiusura dei canali di K^+ anche a livello dei cardiomiociti può annullare il "precondizionamento ischemico" garantito proprio dall'apertura di K -ATP (*ATP-sensitive K^+*), fenomeno importante nell'alleviare l'ischemia miocardica³⁵. Tale fenomeno, dimostrato per le sulfoniluree di prima generazione, è però meno evidente con quelle di seconda, e in particolare con la glimepiride e le glinidi. Il potere ipoglicemizzante di tali farmaci è discreto, potendo ridurre l'HbA_{1c} di circa l'1,5%^{36,37}. Un altro vantaggio è il loro basso costo. Gli svantaggi sono rappresentati dall'aumento di peso e dalla possibilità di ipoglicemie non molto frequenti ma spesso molto severe, in particolare negli anziani. Va inoltre tenuto presente che lo stimolo continuo delle β -cellule prodotto da tali sostanze, se da un lato consente di migliorare il compenso glicemico, dall'altro contribuisce ad accelerare l'esaurimento delle riserve pancreatiche d'insulina. L'indicazione specifica di tali farmaci dovrebbero essere i diabetici tipo 2 non in sovrappeso, nei quali è presumibile prevalga il difetto insulare sulla insulino-resistenza. Nel loro utilizzo si devono tener presenti le specifiche caratteristiche farmacocinetiche, in particolare la durata d'azione, dando la preferenza al farmaco, quale ad esempio la repaglinide, con più breve durata, negli anziani o nei soggetti a prevalente iperglicemia postprandiale. Da tenere presente, inoltre, che le SFU non hanno alcun effetto sui lipidi plasmatici.

Metformina

Unica biguanide disponibile in commercio, esercita la sua azione inibendo la gluconeogenesi epatica e, secondariamente, aumentando la sensibilità all'insulina a livello del muscolo³⁸. Tale azione giustifica l'effetto prevalente del farmaco sull'iperglicemia a digiuno. La metformina dovrebbe rappresentare il farmaco di prima scelta nei diabetici in sovrappeso o obesi, in pratica in oltre l'80% dei diabetici tipo 2. Il suo potere ipoglicemizzante è paragonabile a quello delle sulfoniluree, essendo in grado di ridurre l'HbA_{1c} di circa l'1,5%³⁶. Il suo utilizzo nei soggetti con sindrome da insulino-resistenza è consigliato, oltre che per il suo effetto insulino-sensibilizzante, anche perché è in grado di favorire un modesto calo ponderale, di ridurre sia i trigliceridi³⁸ sia le lipoproteine a bassa densità (LDL) e di aumentare lievemente quelle ad alta densità (HDL)^{39,40}. Altri aspetti positivi sono l'assenza di ipoglicemie e il basso costo.

Gli effetti indesiderati sono, oltre al sapore metallico, i non rari sintomi gastrointestinali (nausea, diarrea), a causa dei quali è consigliabile iniziare la terapia con dosi basse (500 mg x 2) per poi incrementarle sino a 2500-3000 mg/die. La tanto temuta acidosi lattica è in realtà un evento eccezionale, che tra l'altro si può facilmente evitare se si tengono presenti le controindicazioni ⁴¹: insufficienza renale, acidosi metabolica acuta o cronica, insufficienza respiratoria.

Tiazolidinedioni (TZDs)

Assieme alla metformina sono farmaci insulino-sensibilizzanti in quanto attraverso il loro legame ai PPAR γ (*Peroxisome Proliferator-Activated Receptor- γ*) sono in grado di aumentare la sensibilità insulinica a livello del muscolo e di ridurre la gluconeogenesi epatica. I TZDs riducono il numero degli adipociti peritoneali aumentando quelli del sottocutaneo ⁴², con il risultato di ridurre i livelli circolanti di acidi grassi liberi (FFA) e di esercitare, in particolare il pioglitazone, un effetto positivo anche sui lipidi plasmatici. Il loro effetto ipoglicemizzante è minore se confrontato con quello delle sulfoniluree e della metformina, la riduzione della HbA_{1c} oscillando tra lo 0,5 e l'1,4% ⁴³. A tale classe di farmaci, al momento rappresentati da rosiglitazone e pioglitazone, sono stati attribuiti, oltre a quelli già descritti, numerosi effetti positivi tra cui quello antinfiammatorio, antiproliferativo, antiaterosclerotico ⁴⁴. L'aspetto però più interessante della terapia con TZDs è la loro abilità a preservare e migliorare la funzione β -cellulare ⁴⁵. Lo studio PIPOD (*Pioglitazone in Prevention of Diabetes*), eseguito su 89 donne con precedente diabete gestazionale che avevano concluso lo studio TRIPOD (*Troglitazone in Prevention of Diabetes*) con troglitazone ⁴⁶, ha confermato, in un follow-up di tre anni, che il trattamento con pioglitazone era in grado di ridurre il rischio di comparsa di diabete e di ridurre la richiesta d'insulina, preservando nel contempo la funzione β -cellulare ⁴⁷. Gli effetti negativi sono la ritenzione idrica, l'incremento ponderale e il costo piuttosto elevato. Circa il tessuto adiposo, la terapia con i glitazoni provoca una sua redistribuzione con un aumento dell'adiposità in gran parte a livello del sottocutaneo. La ritenzione idrica è causa di edemi periferici ma anche, in pazienti con patologie facilitanti, di scompenso cardiaco congestizio. Non sono ancora chiarite le motivazioni di tale ritenzione idrica, anche se la riduzione dell'insulino-resistenza indotta dai TZDs può essere causa di un aumento della dilatazione e della permeabilità capillare ⁴⁸. Non si può escludere inoltre che tali farmaci siano in grado di potenziare l'effetto sodio ritentivo dell'insulina. Proprio la possibilità di indurre

edemi periferici ha portato l'*European Medicines Agency* (EMA) a sconsigliarne l'utilizzo, in Europa, in associazione all'insulina, mentre resta l'indicazione in associazione alla metformina.

Acarbosc

La sua azione si esplica a livello dell'intestino prossimale ove riduce, mediante il blocco dell' α -glucosidasi, la digestione dei polisaccaridi. In tal modo riduce prevalentemente l'iperglicemia post-prandiale. Il suo effetto ipoglicemizzante è piuttosto modesto riducendo l'HbA_{1c} dello 0,5-0,8% ⁴⁹. Frequenti e piuttosto fastidiosi gli effetti indesiderati gastrointestinali, causa di abbandono della terapia nel 25-45% dei casi ⁴⁹. La sua utilizzazione può essere presa in considerazione nei soggetti con modesta ed esclusiva iperglicemia postprandiale.

Lo studio STOP-NIDDM (*Study to Prevent Non Insulin-Depend Diabetes Mellitus*) ha documentato un'inaspettata riduzione degli eventi cardiovascolari in soggetti ad alto rischio con ridotta tolleranza ai carboidrati ⁵⁰.

Insulina

Ormai da anni si insiste da più parti a ricorrere al trattamento insulinico, anche precocemente, nei diabetici tipo 2 ⁵¹. Le motivazioni di un tale suggerimento risiedono nella consapevolezza che il difetto di secrezione insulinica è una delle anomalie del DMT2, che tale difetto è inesorabilmente progressivo e che molto frequentemente solo l'aggiunta d'insulina è in grado di farci raggiungere gli obiettivi glicemici. L'insulina infatti è il più efficace ipoglicemizzante in nostro possesso che ci consente con una certa facilità di raggiungere i goal glicemici anche nel DMT2. Inoltre, riducendo i valori glicemici si riduce la glicotossicità, migliorando conseguentemente la funzione β -cellulare. Gli effetti indesiderati del trattamento insulinico sono l'incremento di peso e le crisi ipoglicemiche, tanto più frequenti quanto più vicini alla normalità sono i valori di HbA_{1c} ottenuti. Entrambi questi effetti collaterali possono essere minimizzati con un intervento educativo approfondito che consenta un autocontrollo efficace.

L'insulina andrà inizialmente associata agli ipo-orali come unica dose serale di NPH o di analogo lento e la dose andrà successivamente adeguata in breve tempo in base ai valori glicemici a digiuno ^{52 53}. Se non sufficiente andrà in seguito intensificata sino alla completa sostituzione della terapia orale.

Aggiornamento e Formazione in Diabetologia e Malattie Metaboliche

Altre sostanze

Allo stato attuale sono ancora molto scarse le esperienze nel DMT2 sia con l'exenatide, agonista del peptide-1 glucagono-simile (GLP-1)⁵⁴, sia con la pramlintide, agonista dell'amilina⁵⁵, per poterne discutere a proposito di schemi di terapia da suggerire per la pratica clinica. Sia l'exenatide sia la pramlintide devono essere somministrate per via sottocutanea in associazione alla terapia orale, riducono l'iperglicemia postprandiale, sopprimono la secrezione di glucagone, rallentano la motilità gastrica e riducono modestamente il peso. Non sono segnalate ipoglicemie mentre sono frequenti gli episodi di nausea, vomito e diarrea⁵⁴⁻⁵⁶.

Quale schema?

Da quanto abbiamo ricordato emerge l'assoluta necessità di un intervento terapeutico in grado non solo di permetterci di ottenere il massimo risultato nel minor tempo possibile, ma anche di riuscire a mantenerlo per tutta la durata della malattia, sempre al fine di garantire al paziente la più efficace prevenzione delle complicanze croniche. Oltre allo schema "a tappe" già ricordato, spesso di difficile attuazione e rigido nella sua articolazione, altri schemi sono stati proposti alla luce delle più recenti esperienze farmacologiche, e ciò nel tentativo di facilitare il raggiungimento degli obiettivi glicemici riducendo i tempi delle decisioni terapeutiche^{57,34}. Il primo di questi, riportato nella Tabella IV, è stato proposto da Bell⁵⁷.

Secondo Bell, nei diabetici tipo 2, constatato, dopo poche settimane, il fallimento delle modifiche dello stile di vita, il miglior modo di intraprendere la terapia farmacologica è di utilizzare un'associazione di TZDs e metformina, inizialmente in monosomministrazione e a dosi minime. La combinazione dei due farmaci consente di sfruttare non solo la loro attività insulino-sensibilizzante, tenendo presente tra l'altro che l'azione della metformina è più debole di quella dei TZDs⁵⁸, ma anche le loro potenzialità nei confronti delle complicanze cardiovascolari^{58,59}. In più, i TZDs contribuiscono con le loro proprietà antinfiammatorie e la loro importante capacità di preservare e migliorare la funzione β -cellulare. Si dovrebbe iniziare con dosi ridotte dei due farmaci titolandole gradualmente sino alla dose massima tollerata. Tra l'altro l'associazione delle due sostanze ne aumenta l'efficacia, ne minimizza gli effetti collaterali, migliora la *compliance* e inoltre ne riduce i costi. L'utilizzo combinato di TZDs e metformina consentirebbe di correggere contemporaneamente il triplice difetto patogenetico del DMT2: la resistenza periferica a livello del muscolo

Tabella IV. Regime terapeutico per il diabete tipo 2.

1. Modifiche dello stile di vita inadeguate



2. Terapia combinata: 2 insulinosensibilizzanti (metformina + glitazone)



3. Ottimizzare le dosi dei 2 insulino-sensibilizzanti



4. Terapia tripla: aggiunta di un secretagogo



5. Titolare il secretagogo al massimo o alla massima dose tollerata



6. Aggiungere insulina premiscelata a cena o insulina "long-acting" "bedtime"

(da Bell, 2004, mod.)⁵⁷.

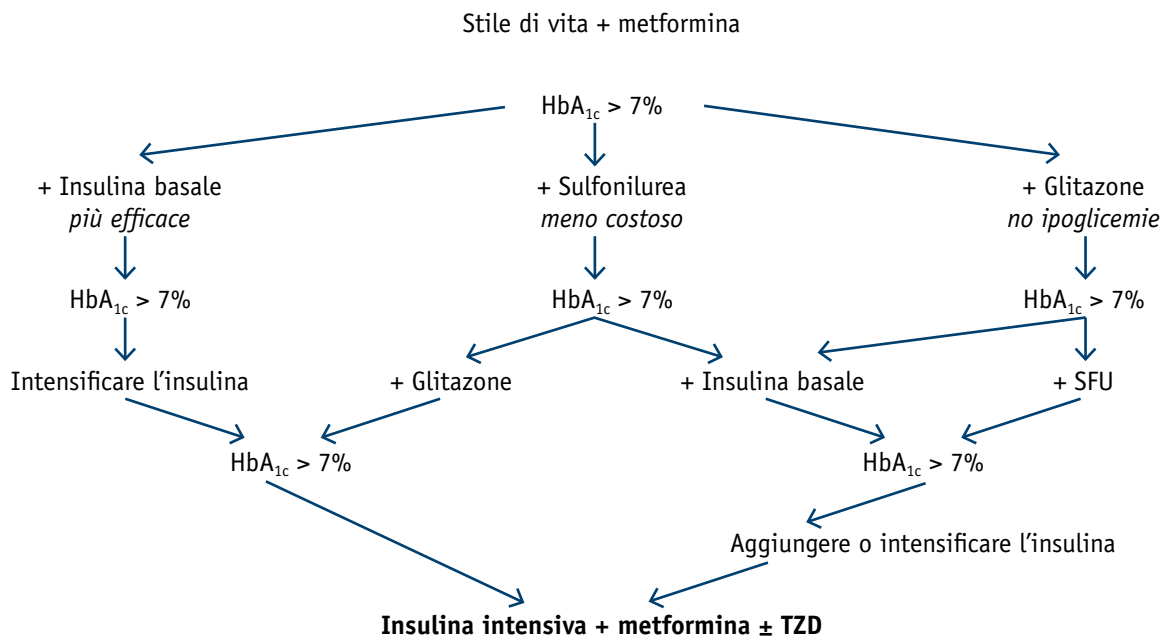
e dell'adipocita, la ridotta produzione e rilascio di insulina dalle β -cellule pancreatiche, l'aumentata neogluconesi epatica. Inoltre l'associazione avrebbe il vantaggio non trascurabile di raggiungere più facilmente e più velocemente i goal glicemici senza incorrere in episodi ipoglicemici anche modesti, evento invece possibile e frequente associando il secretagogo o l'insulina⁵⁷. Se la monosomministrazione non consente di raggiungere i valori glicemici desiderati si passerà alla doppia somministrazione giornaliera, per procedere infine all'associazione triplice con un secretagogo. Il tutto in tempi molto ravvicinati. Alcune esperienze con la triplice terapia segnalano come, dopo tre anni, ben il 74,3% dei pazienti continua a mantenere un controllo glicemico eccellente con una HbA_{1c} media di 6,9% e un aumento significativo della produzione endogena d'insulina⁶⁰. A distanza di 5 anni il 62% di questi pazienti continua a esibire valori di HbA_{1c} del 7,1%⁶¹. L'ultima opzione, in caso di fallimento anche della triplice terapia, è l'aggiunta di insulina o come insulina premiscelata a cena (lispro 75/25 o aspart 70/30) oppure di analogo "long-acting" (glargine o detemir) prima di andare a dormire. Nel caso di controllo glicemico ancora insoddisfacente si potrà aggiungere una seconda iniezione di premiscelata, oppure un analogo rapido a ciascun pasto al "long-acting bed-time", discontinuando il secretagogo, ma mantenendo uno o entrambi gli insulinosensibilizzanti. L'insulino-terapia nei diabetici tipo 2, specie se obesi, garantirebbe infatti un miglior controllo glicemico se associata a un insulino-sensibilizzante⁶².

Molto recentemente un "Consensus statement" dell'ADA e della *European Association for the Study of Diabetes* (EASD) ha proposto un algoritmo con l'obiettivo di aiutare i sanitari nella scelta degli interventi terapeutici più appropriati nei pazienti affetti da DMT2³⁴. Gli obiettivi da raggiungere con questo schema sono sempre quelli proposti dall'ADA nel 2006²¹: "Il goal della HbA_{1c} per il singolo paziente è una HbA_{1c} il più vicino possibile al valore normale (< 6%) senza ipoglicemia significativa". Il segnale per un intervento mirato a iniziare o modificare uno schema terapeutico sarà dato dal riscontro di valori di HbA_{1c} > 7% allo scopo di ridurli, se possibile, sino alla normalità. I principi guida nella scelta dell'ipoglicemizzante più appropriato dovrebbero essere: l'efficacia ipoglicemizzante, gli eventuali effetti specifici sui fattori di rischio cardiovascolare, i profili di sicurezza, la tollerabilità e i costi.

Lo schema proposto (Fig. 1) prevede come primo intervento l'utilizzo immediato della metformina in associazione alle modifiche dello stile di vita, ciò proprio

in considerazione del fatto che in molti pazienti la terapia dietetica e l'attività fisica, anche perché scarsamente osservate, non portano a risultati apprezzabili. L'indicazione a preferire la metformina come primo farmaco ipoglicemizzante deriva dalla possibilità di sfruttare i suoi molteplici effetti. Ipoglicemizzante al pari delle sulfoniluree, la metformina non influenza il peso o addirittura lo può ridurre, non provoca ipoglicemie, ha un'azione ipotrigliceridemizzante³⁹, provoca scarsi effetti indesiderati specie se utilizzata all'inizio a dosi ridotte, e infine ha costi molto ridotti. Si dovrebbe iniziare il trattamento con dosi di 500 mg due volte al dì incrementandole, dopo 5-7 giorni, a 850-1000 mg prima della colazione e della cena. In assenza di effetti indesiderati si può aumentare la dose sino ai 3 g/die. Se, dopo 2-3 mesi dall'ottimizzazione della dose, l'HbA_{1c} è ancora > 7%, si deve aggiungere un secondo farmaco la cui scelta dipenderà in gran parte dai valori dell'HbA_{1c}. Non c'è grande consenso nei riguardi di tale scelta, se cioè preferire la SFU, il TDZ o addirittura l'insulina. Il valore dell'HbA_{1c} dovrebbe essere di aiuto, nel senso che in presenza di valori > 8,5% o di sintomi da iperglicemia si dovrebbe preferire l'insulina in considerazione del suo più elevato potere ipoglicemizzante. Con valori inferiori si può ricorrere in sequenza alla SFU e poi al TDZ o vi-

Figura 1. Algoritmo per la gestione metabolica del diabete tipo 2.



(da Nathan et al., 2006, mod)³⁴.

ceversa. Quando anche il secondo farmaco fallisce il ricorso immediato all'insulina diventa un obbligo, dapprima come monosomministrazione serale in associazione ai farmaci orali e poi come iniezioni multiple di analogo rapido ai pasti più analogo lento "bedtime" associato a un insulino-sensibilizzante.

Le linee guida essenziali dello schema consigliato dalla Consensus si possono in pratica così sintetizzare:

1. raggiungimento e mantenimento di goal glicemici ottimali;
2. trattamento iniziale con modifiche dello stile di vita in associazione a metformina con il supporto di un'educazione terapeutica eseguita da personale addestrato;
3. aggiunta rapida di un farmaco se i target glicemici non sono stati raggiunti;
4. aggiunta precoce di insulina nei pazienti in controllo metabolico insoddisfacente.

Come si può arguire gli schemi descritti non differiscono di molto. Infatti, entrambi sottolineano alcune cose importanti: il ricorso immediato ad almeno un insulino-sensibilizzante, un'eventuale aggiunta di una SFU solo in seconda istanza, il precoce ricorso alla terapia insulinica e, soprattutto, l'assoluta necessità di eseguire le modifiche terapeutiche nei tempi più ristretti possibile.

A questo punto ci si può chiedere: sono possibili questi tempi rapidi nelle nostre strutture con i tempi di visita ormai così dilazionati? La risposta sarebbe negativa, a meno che non si proceda celermente ad attuare il protocollo d'intesa con i Medici di Medicina Generale delegandoli e addestrandoli a tale gestione così ravvicinata.

Prima di chiudere questo articolo penso meriti di essere riportata anche la recente proposta del "regime GAME", schema di trattamento da utilizzare in diabetici in fallimento secondario⁶³. Gli autori, al fine di minimizzare l'iperinsulinismo provocato dall'insulina serale, sia essa NPH sia analogo "long-acting", ma anche le inevitabili ipoglicemie, propongono di utilizzare la glimepiride, somministrata alle ore 20.00, in associazione a insulina aspart ai pasti e anche a metformina. Con questo schema, a un anno di uno studio non controllato eseguito in 58 pazienti in fallimento secondario, l'HbA_{1c} si riduceva dal 10 al 7,4% (con un 95% soggetti con HbA_{1c} < 7,5%); il peso, dopo un'iniziale modesta riduzione, si stabilizzava, mentre non si verificavano ipoglicemie.

Per finire bisogna ricordare che il diabetico tipo 2 non è solo iperglicemico, ma molto frequentemente anche iperteso e dislipidemico. Gli obiettivi terapeutici mirati alla prevenzione delle complicanze croniche devono pertanto tener conto anche di tali anomalie, come giustamente ha dimostrato lo studio Steno 2⁶⁴. A tal proposito, du-

rante il recente congresso dell'ADA il presidente Rizza ha ribadito la necessità di incoraggiare i medici a trattare aggressivamente i propri diabetici ai fini di un'efficace prevenzione cardiovascolare⁶⁵. A tale scopo ha ipotizzato per i diabetici un cocktail giornaliero di farmaci poco costosi in grado di far risparmiare, nei prossimi 30 anni, 1,2 milioni di vite, ma anche di prevenire 4,5 milioni di infarti del miocardio e di ridurre di 600.000 i casi di insufficienza renale e di 1 milione i casi di cecità o di chirurgia oculare. Tale "polipillola" dovrebbe contenere 1 g di metformina, 75 mg di aspirina, 40 mg di una statina e 10 mg di un ACE-inibitore. Il suo costo annuale negli USA sarebbe di 100 dollari e potrebbe ridurre del 23% le complicanze severe del diabete. Il concetto della polipillola non è nuovo, dal momento che già alcuni anni or sono⁶⁶ era stata proposta una miscela quotidiana di atorvastatina (10 mg) o simvastatina (40 mg), tre antiipertensivi (tiazidico, β -bloccante e ACE-inibitore), acido folico (0,8 mg) e aspirina (75 mg).

Ritengo che, più di polipillole, quello di cui abbiamo bisogno è la convinzione comune, di noi medici oltre che dei nostri pazienti, che la migliore prevenzione delle complicanze deve assolutamente passare attraverso la scrupolosa osservanza delle linee guida e che per far ciò all'educazione terapeutica deve essere dato lo spazio assistenziale che merita.

Bibliografia

- 1 Boyle JP, Honeycutt AA, Narayan KM, Hoerger TJ, Geiss LS, Chen H, et al. *Projection of diabetes burden through 2050: impact of changing demography and disease prevalence in the U.S.* Diabetes Care 2001;21:1936-40.
- 2 Centers for Disease Control and Prevention. *Growing diabetes epidemic.* October 2005.
- 3 Fedele D, Cesaro K, Grion AM, Salomoni M, Gallo U. *L'analisi epidemiologica del diabete attraverso l'esame delle banche dati dell'ULSS 16-Padova.* XV Congresso Nazionale AMD, Genova, 19-21 maggio 2005.
- 4 Gerich JE. *Contributions of insulin-resistance and insulin-secretory defects to the pathogenesis of type 2 diabetes mellitus.* Mayo Clin Proc 2003;78:459-67.
- 5 Comaschi M, Coscelli C, Cucinotta D, Malini P, Manzato E, Nicolucci A. *Fattori di rischio cardiovascolari e controllo metabolico in soggetti con diabete tipo 2 seguiti come pazienti ambulatoriali in Italia.* G Ital Diabetol Metab 2004;24:155-62.
- 6 Bonadonna R, Cucinotta D, Fedele D, Riccardi G, Tiengo A. *The Metabolic Syndrome is a risk indicator of microvascular and macrovascular complications in diabetes. Results from Metascreen, a multi-center diabetes clinical based survey.* Diabetes Care, in press.

- ⁷ Wajchenberg BL. *Subcutaneous and visceral adipose tissue: their relation to the metabolic syndrome*. *Endocr Rev* 2000;21:697-738.
- ⁸ U.K. Prospective Diabetes Study 16. *Overview of 6 years' therapy of type II diabetes*. UKPDS group. *Diabetes* 1995;44:1249-58.
- ⁹ Grundy SM, Benjamin IJ, Burke GL, Chait A, Eckel RH, Howard BW, et al. *Diabetes and cardiovascular disease. A statement for healthcare professional from the American Heart Association*. *Circulation* 1999;100:1134-46.
- ¹⁰ Freid VM. *Diabetes mortality in USA*. Center for Disease Control and Prevention: National Diabetes fact and sheet 2003.
- ¹¹ Kahn R, Buse J, Ferrannini E, Stern M. *The metabolic syndrome: time for a critical appraisal. Joint statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of diabetes*. *Diabetologia* 2005;48:1684-99.
- ¹² Buse JB. *Cardiometabolic risk. A new paradigm*. 53rd Annual Advanced Postgraduate Course, February 10-12, 2006, S. Francisco (USA).
- ¹³ Beckley ET. *Cardiometabolic risk proposed as umbrella term for diabetes risk factors*. *DOC News* 2006;3.
- ¹⁴ UKPDS 33. *Intensive blood control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes*. *UK Prospective Diabetes Study*. *Lancet* 1998;352:837-53.
- ¹⁵ Ohkubo Y, Kishikawa H, Araki E, Miyata T, Isami S, Motoyoshi S, et al. *Intensive insulin therapy prevents the progression of diabetic microvascular complications in Japanese patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus: a randomized prospective 6-year study*. *Diab Res Clin Pract* 1995;28:103-17.
- ¹⁶ The Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (DCCT/EDIC) Study Research Group. *Intensive diabetes therapy and carotid intima-media thickness in type 1 diabetes mellitus*. *N Engl J Med* 2003;348:2294-303.
- ¹⁷ The Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (DCCT/EDIC) Study Research Group. *Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes mellitus*. *N Engl J Med* 2005;353:2643-53.
- ¹⁸ American Diabetes Association. *Clinical practice recommendation 2005*. *Diabetes Care* 2005;28:S4-6.
- ¹⁹ European Diabetes Policy Group. *A desktop guide to type 2 diabetes mellitus*. *Diabet Med* 1999;16:716-23.
- ²⁰ American Association of Clinical Endocrinologists. *Medical guidelines for the management of diabetes mellitus: the AACE system of intensive diabetes self-management-2002 update*. *Endocr Pract* 2002;8(Suppl 1):40-83.
- ²¹ American Diabetes Association. *Standard of medical care in diabetes - 2006*. *Diabetes Care* 2006;28:S8-17.
- ²² Lebovitz HE. *Stepwise and combination drug therapy for the treatment of NIDDM*. *Diabetes Care* 1994;17:1542-4.
- ²³ DeFronzo RA. *Pharmacologic therapy for type 2 diabetes mellitus*. *Ann Intern Med* 1999;131:281-303.
- ²⁴ Webb MR, Lipsky MS, Shamon H. *Treatment options for type 2 diabetes*. Leawood, KA: American Academy of Family Physicians 2000: 1-24.
- ²⁵ Nathan DM. *Clinical practice. Initial management of glycaemia in type 2 diabetes mellitus*. *N Engl J Med* 2002;347:1342-9.
- ²⁶ Shah BR, Hux JE, Laupacis A, Zinman B, van Walraven C. *Clinical inertia in response to inadequate glycemic control. Do specialists differ from primary care physicians?* *Diabetes Care* 2005;28:600-6.
- ²⁷ Brown J, Nichols GA. *Glycemic burden of oral agent failure in type 2 diabetics*. *Diabetes* 2003;52(Suppl 1):A61-2.
- ²⁸ Brown J, Nichols GA. *Slow response to loss of glycemic control in type 2 diabetes mellitus*. *Am J Manag Care* 2003;9:213-7.
- ²⁹ Turner RC, Cull CA, Frighi V, Holman RR. *Glycemic control with diet, sulfonylurea, metformin, or insulin in patients with type 2 diabetes mellitus: progressive requirement for multiple therapies (UKPDS 49)*. *JAMA* 1999;281:2005-12.
- ³⁰ Wright A, Burden AC, Paisey RB, Cull CA, Holman RR. *Sulfonylurea inadequacy. Efficacy of addition of insulin over 6 years in patients with type 2 diabetes in UK Prospective Diabetes Study (UKPDS 57)*. *Diabetes Care* 2002;25:330-6.
- ³¹ Monesi G. *La malattia diabetica in Veneto dal 1997 al 2002. Dalla epidemiologia clinica alle strategie assistenziali*. Rovigo, 28 gennaio 2005.
- ³² American Diabetes Association. *Nutrition principles and recommendations in diabetes*. *Diabetes Care* 2004;27(Suppl 1):S36-46.
- ³³ Diabetes Prevention Program Research Group. *Impact of intensive lifestyle and metformin therapy on cardiovascular disease risk factors in the Diabetes Prevention Program*. *Diabetes Care* 2005;28:888-94.
- ³⁴ Nathan DM, Buse AB, Davidson MB, Heine BJ, Holman RR, Sherwin R, et al. *Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy. A consensus statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes*. *Diabetologia* 2006;49:1711-21.
- ³⁵ Bell DS. *Deja vu all over again? University Group Diabetes Program*. *Endocr Pract* 1988;4:64-5.
- ³⁶ Groop L. *Sulfonylureas in NIDDM*. *Diabetes Care* 1992;15:737-47.
- ³⁷ Inzucchi SE. *Oral antihyperglycemic therapy for type 2 diabetes*. *JAMA* 2002;287:360-72.
- ³⁸ Fedele D, Tiengo A, Nosadini R, Marchiori E, Briani G, Garotti MC, et al. *Hypolipidemic effects of metformin in hyperprebetalipoproteinemic patients*. *Diabete Metab* 1976;2:127-34.
- ³⁹ DeFronzo RA, Barzilai N, Simonson DC. *Mechanism of metformin action in obese and lean noninsulin-dependent diabetic subjects*. *J Clin Endocrinol Metab* 1991;73:1294-301.

- ⁴⁰ DeFronzo RA, Goodman AM. *Efficacy of metformin in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. The Multicenter Metformin Study Group.* N Engl J Med 1995;333:541-9.
- ⁴¹ Santeusano F. *Le contrindicazioni all'uso della metformina: è tempo per una loro ridefinizione.* G Ital Dabetol Metab 2006;26:1-4.
- ⁴² Okuno A, Tamemoto H, Tobe K, Ueki K, Mori Y, Iwamoto K, et al. *Troglitazone increases the number of small adipocytes without the change of white adipose tissue mass in obese Zucker rats.* J Clin Invest 1998;101:1354-61.
- ⁴³ Yki-Jarvinen H. *Drug therapy: thiazolidinediones.* N Engl J Med 2004;351:1106-18.
- ⁴⁴ Minamikawa J, Tanaka S, Yamauchi M, Inoue D, Koshiyama H. *Potent inhibitory effect of troglitazone on carotid arterial wall thickness in type 2 diabetes.* J Clin Endocrinol Metab 1998;83:1818-20.
- ⁴⁵ Finegood DT, McArthur MD, Kojwang D, Thomas MJ, Topp BG, Leonard T, et al. *Beta-cell mass dynamics in Zucker diabetic fatty rats: rosiglitazone prevents the rise in net cell death.* Diabetes 2001;50:1021-9.
- ⁴⁶ Buchanan TA, Xiang AH, Peters RK, Kjos SL, Marroquin A, Goico J, et al. *Preservation of pancreatic β -cell function and prevention of type 2 diabetes by pharmacological treatment of insulin resistance in high risk Hispanic women.* Diabetes 2002;51:2796-803.
- ⁴⁷ Xiang AH, Peters RK, Kjos SL, Marroquin A, Goico J, Ochoa C, et al. *Effect of pioglitazone on pancreatic β -cell function and diabetes risk in Hispanic women with prior gestational diabetes.* Diabetes 2006;55:517-22.
- ⁴⁸ Bell DS. *Heart failure: the frequent, forgotten, and often fatal complication of diabetes.* Diabetes Care 2003;26:2433-41.
- ⁴⁹ Van de Laar FA, Lucassen PL, Akkermans RP, Van de Lisdonk EH, Rutten GE, Van Weel C. *Alpha-glucosidase inhibitors for type 2 diabetes mellitus.* Cochrane Database Syst Rev 2005: CD003639.
- ⁵⁰ Chiasson JL, Josse RG, Gomis R, Hanefeld M, Karasik A, Laakso M; STOP-NIDDM Trial Research Group. *Acarbose treatment and the risk of cardiovascular disease and hypertension in patients with impaired glucose tolerance: the STOP-NIDDM Trial.* JAMA 2003;290:486-94.
- ⁵¹ Fedele D. *La terapia insulinica nel diabete tipo 2.* G Ital Dabetol Metab 2006;26:5-17.
- ⁵² Riddle MC, Rosenstock J, Gerich J. *The treat-to-treat trial: randomized addition of glargine or human NPH insulin to oral therapy of type 2 diabetes patients.* Diabetes Care 2003;26:3080-6.
- ⁵³ Hirsch IB, Bergernstal RM, Parkin CG, Wright E, Buse JB. *A real-world approach to insulin therapy in primary care practice.* Clin Diabetes 2005;23:78-86.
- ⁵⁴ Iltz JL, Baker DE, Setter SM, Keith Campbell R. *Exenatide: an incretin mimetic for the treatment of type 2 diabetes mellitus.* Clin Ther 2006;28:652-65.
- ⁵⁵ Hollander PA, Levy P, Fineman MS, Maggs DG, Shen LZ, Strobel SA, et al. *Pramlintide as an adjunct to insulin therapy improves long-term glycemic and weight control in patients with type 2 diabetes.* Diabetes Care 2003;26:784-90.
- ⁵⁶ DeFronzo R, Ratner Re, Han J, Kim DD, Fineman MS, Baron AD. *Effects of exenatide on glycemic control and weight over 30 weeks in metformin-treated patients with type 2 diabetes.* Diabetes Care 2005;28:1092-100.
- ⁵⁷ Bell DH. *Type 2 diabetes mellitus: what is the optimal treatment regimen?* Am J Med 2004;116:S23-9.
- ⁵⁸ Chu NV, Kong AP, Kim DD, Armstrong D, Baxi S, Deutsch R, et al. *Differential effects of metformin and troglitazone on cardiovascular risk factors in patients with type 2 diabetes.* Diabetes Care 2002;25:542-9.
- ⁵⁹ Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DJ, Erdmann E, Massi-Benedetti M, Moules IK, et al. *Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive (PROspective pioglitazone Clinical Trial in macroVascular Events): a randomized controlled trial.* Lancet 2005;366:1279-89.
- ⁶⁰ Bell DS, Ovalle F. *Long-term efficacy of triple therapy in type 2 diabetes mellitus.* Endocr Pract 2002;8:271-5.
- ⁶¹ Ovalle F, Bell DS. *Clinical evidence of thiazolidinedione-induced improvement of pancreatic β -cell function in patients with type 2 diabetes mellitus.* Diabetes Obes Metab 2002;4:56-9.
- ⁶² Aviles-Santa L, Sinding J, Raskin P. *Effects of metformin in patients with poorly controlled, insulin-treated type 2 diabetes mellitus: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial.* Ann Intern Med 1999;131:182-8.
- ⁶³ de Boer H, Keizers R, Jansen M, Verschoor L, Ruinemann-Koerts J. *Glycaemic control without weight gain in insulin requiring type 2 diabetes: 1-year results of the GAME regimen.* Diab Obes Metab 2006;8:517-23.
- ⁶⁴ Gaede P, Vedel P, Larsen N, Jensen GV, Parving HH, Pedersen O. *Multifactorial interventions and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes.* N Engl J Med 2003;348:383-93.
- ⁶⁵ Kuehn BM. *"Polypill" could slash diabetes risk.* JAMA 2006; 296:377-80.
- ⁶⁶ Wald NJ, Law MR. *A strategy to reduce cardiovascular disease by more than 80%.* BMJ 2003;326:1419-24.

Parole chiave

Diabete • Cavo orale • Parodontopatie

Key words*Diabetes • Oral cavity • Periodontal diseases***Riassunto**

La patologia parodontale rappresenta la sesta complicanza, in ordine di frequenza, del diabete mellito. Numerosi meccanismi spiegano la maggiore predisposizione dei pazienti diabetici alle patologie del cavo orale, ma lo scarso controllo glicemico, con le alterazioni metaboliche e infiammatorie che ne derivano, resta il fattore predisponente più importante. Nei diabetici, rispetto ai controlli non affetti da malattia, sono perciò più frequenti le gengiviti e le parodontiti, il *lichen planus*, la carie dentale, le infezioni da *Candida albicans*, la xerostomia. L'igiene orale scrupolosa e un ottimo controllo glicometabolico risultano essere le condizioni più importanti per evitare le patologie del cavo orale e quelle cardiovascolari legate a questo stato infiammatorio.

Summary

Periodontal disease has been reported as the sixth complication of the diabetes. Many mechanisms may explain why diabetic patients are prone to diseases of the oral cavity although chronic hyperglycemic state with consequent metabolic and inflammatory changes is the main risk factor. Diabetic patients compared to controls are more frequently affected by gingivitis and periodontitis, lichen planus, dental caries, Candida albicans infections, xerostomia. Scrupulous oral hygiene and good glycemic control are the most important factors in order to avoid the diseases of the oral cavity and cardiovascular conditions positively linked to this inflammatory state.

Concetta Gatta, Vito Borzì

I Divisione di Medicina, Ambulatorio di Diabetologia ed Endocrinologia, A.O.U. "Vittorio Emanuele - Ferrarotto - S. Bambino", Catania

Corrispondenza

Concetta Gatta
giogalaz@alice.it

Diabete e patologia del cavo orale

Il diabete mellito è, nel mondo intero, una patologia in rapida espansione, che colpisce individui di tutte le età. I pazienti diabetici, specialmente quelli con scarso controllo glicometabolico e con malattia di lunga durata, possono sviluppare danni sia micro sia macrovascolari, che, come è noto, coinvolgono principalmente gli occhi, i reni, il sistema nervoso e quello cardiovascolare. Lo scadente controllo glicemico si associa, inoltre, ad aumento della suscettibilità alle infezioni, di cui quelle del cavo orale sono tra le più diffuse. La malattia parodontale, infatti, è riportata come la sesta complicanza del diabete, in ordine di frequenza (Tab. I). Delle due categorie principali di diabete mellito, tipo 1 (insulino-dipendente) e tipo 2 (non insulino-dipendente), il DMT1 è quello più frequentemente associato a patologia parodontale. Nel paziente diabetico le patologie del cavo orale più frequenti sono:

- gengiviti e parodontiti;
- carie;

Tabella I. Principali complicanze del diabete mellito.

Retinopatia
Neuropatia
Nefropatia
Patologie macrovascolari
Alterazione di processi di guarigione
Malattia parodontale

- xerostomia;
- candidiasi;
- *lichen planus*.

Gengiviti e parodontiti

Il diabete mellito è la malattia più frequentemente correlata alla patologia parodontale. Per patologia parodontale si intende una serie di alterazioni che si hanno a carico del tessuto di sostegno del dente (gengiva, legamento parodontale, cemento e osso alveolare), dovuta a processi infiammatori acuti e cronici.

La prevalenza della parodontite nei diabetici è raddoppiata (17% vs. 9%) rispetto ai non diabetici. La parodontopatia si svolge in tre fasi. Nella prima fase si ha accumulo di placca batterica, nella seconda la gengivite, che può evolvere o meno nella parodontopatia: la gengiva si ritrae lasciando scoperta la radice, si ha distruzione del collagene, con successivo cedimento del legamento alveolare, infine, nella terza fase, si ha perdita dell'osso alveolare. In queste condizioni i denti tendono a cadere spontaneamente, con edentulia parziale o totale. Il diabete è strettamente associato ad aumento della frequenza e della severità della malattia del parodonto e numerosi meccanismi spiegano la relazione:

1. *predisposizione genetica*;
2. *modificazione della flora batterica orale* e più specificatamente subgengivale, che è diversa e più virulenta rispetto a quella dei pazienti non diabetici;
3. *microangiopatia* con alterazione dei vasi sanguigni e conseguenziale riduzione del flusso sanguigno locale e dell'ossigenazione dei tessuti gengivali e della polpa del dente, con maggiore esposizione alle infezioni;
4. *alterazione del metabolismo del collagene*: infatti nei diabetici c'è aumento dell'attività collagenasica, che potrebbe spiegare la più rapida distruzione dei tessuti connettivi di questi pazienti;
5. *glicazione non enzimatica* delle proteine strutturali parodontali, con ispessimento della membrana basale a livello dei capillari gengivali e alterazione dell'irrorazione sanguigna delle mucose orali, con riduzione della fisiologica funzione di sostegno;
6. *rallentamento dei processi riparativi*;
7. *anomalie delle ghiandole salivari e cambiamenti nella composizione della saliva*, con riduzione del flusso e del pH, alterazioni elettrolitiche e delle IgA secretorie;
8. *alterazioni della risposta infiammatoria*: diminuzione dell'indice chemiotattico granulocitario, della fagocitosi e alterazione della capacità battericida dei polimorfonucleati neutrofili;
9. *neuropatia autonoma periorale* con riduzione della secrezione salivare;



10. *alterazioni emoreologiche*: iperviscosità ematica, alterazioni piastriniche con episodi ischemici e trombotici a livello dei tessuti parodontali.

La maggior parte di queste alterazioni ha come causa principale l'incremento dei valori glicemici. Anche il fumo di sigaretta contribuisce a creare alterazioni emoreologiche che peggiorano la patologia parodontale.

Alterazioni infiammatorie

Lo scadente controllo glicemico dà luogo alla formazione di proteine glicosilate (AGE) biologicamente attive che innescano la risposta infiammatoria¹⁻³. La formazione di AGE provoca l'aumento dello spessore della membrana basale e l'iperpressione locale di citochine proinfiammatorie e fattori di crescita come quello di derivazione piastrinica. Per la natura irreversibile degli AGE le cellule sono esposte a questi prodotti in maniera continua e si crea uno stato di iperattività. La presenza di infezioni peggiora questo stato disreattivo. I prodotti batterici come endotossine e lipopolisaccaridi, infatti, protraggono l'infiammazione attraverso i recettori TLR (*Toll-Like Protein Receptor*) dei monociti, che attivano la cascata dell'infiammazione⁴. Sembra che questi recettori giochino un ruolo fondamentale nell'interazione tra i microrganismi e le cellule fagocitiche monocitarie: infatti i recettori TLRs sono coinvolti nella ricognizione di prodotti batterici e danno lo "start" alla cascata dell'infiammazione. Studi *in vitro*, effettuati sui monociti dei pazienti diabetici, hanno dimostrato che c'è iperpressione di mediatori pro-infiammatori come il *Tumor Necrosis Factor*-alfa (TNF- α), l'inteleuchina 1-beta (IL1- β) e le prostaglandine E2⁵. Anche gli adipociti, in presenza di infiammazione, producono citochine e TNF- α e IL1- β ⁶. Studi *in vivo* hanno altresì riportato che i pazienti diabetici con parodontite, rispetto ai controlli non diabetici, hanno livelli più alti di mediatori dell'infiammazione^{7,8}. L'iperglicemia cronica che si accompagna a produzione di AGE è associata, inoltre, a iperpressione di vari geni che regolano la trascrizione del fattore nucleare kB (NF-kB) che può contribuire all'insorgenza di molte malattie infiammatorie come la parodontite⁹. Alcuni studi hanno poi messo in evidenza come la produzione di citochine possa aumentare l'insulino-resistenza in vari modi, sia con modifiche del recettore insulinico (fosforilazione serina)¹⁰, sia per alterazione degli adipociti con formazione degli acidi grassi liberi¹¹ e, infine, per riduzione dell'ossido nitrico da parte dell'endotelio. Tutto ciò può provocare alterazione della funzione β -cellulare pancreatica direttamente o indirettamente,



per azione mediata dagli acidi grassi liberi. Quindi le infezioni nel diabete possono contribuire alla disregolazione metabolica e questa peggiora l'andamento delle infezioni.

Numerosi studi hanno dimostrato che quando il diabete si accompagna alle infezioni si ha anche incremento di incidenti cardiovascolari¹². Si è dimostrata associazione tra malattie del cavo orale e aterosclerosi subclinica¹³ e tra le malattie cardiovascolari e la malattia del cavo orale; inoltre DNA batterico è stato trovato nelle placche di aterosclerosi¹⁴. Uno studio molto interessante condotto su 600 indiani Pima diabetici di tipo 2 mostrava che il 60% di questi aveva malattia parodontale grave. In questi aumentava il tasso di mortalità per cause cardiovascolari, con l'aggravarsi della malattia parodontale, passando da 3,7 decessi/1000 pazienti in un anno in caso di parodontopatia assente o molto lieve, a 19,6 (parodontopatia media) e 28,4 (stadio severo). Inoltre in quelli con parodontopatia severa il tasso di mortalità di origine renale era otto volte superiore¹⁵. Una possibile spiegazione è data dagli elevati livelli degli indici di flogosi quali proteina C reattiva (PCR), fibrinogeno e citochine associati alle infezioni parodontali, che sono state associate all'instabilità di placca; oppure è probabile che i patogeni possano infiltrare i vasi sanguigni con innesco diretto di aterosclerosi. Inoltre è stato dimostrato che un buon controllo delle infezioni del cavo orale si riflette in un miglioramento sia del controllo glicemico (riduzione dell'emoglobina glicata), sia del fabbisogno insulinico giornaliero¹⁶.

Date tutte queste condizioni predisponenti, tipiche dell'alterato metabolismo del diabetico, se l'igiene dei denti non è ben curata, tra i denti e il solco gengivale si accumulano residui di cibo che fermentano e diventano un ottimo *pabulum* per i microbi. Con il proliferare di questi ultimi si forma la placca, dove i batteri liberano acidi che attaccano il dente. I livelli elevati di glucosio aiutano i batteri a prosperare. La placca non rimossa può indurirsi e consolidare in concrezioni calcaree, dando vita al tartaro o a calcoli. Il tartaro protrae l'infiammazione della gengiva. La gengivite è il primo stadio della parodontite: gengive rosse, infiammate, edematose, che sanguinano facilmente, anche in seguito alla normale pulizia quotidiana, alitosi, mancato adattamento della dentiera e cambiamento nell'allineamento della mascella e della mandibola. La gengivite non curata porta alla parodontite: la gengiva si scolla dal tessuto sottostante in corrispondenza del solco gengivale fino a costituire delle tasche infette, poi lentamente si ritrae, con esposizione dell'osso alveolare. La rimozione della placca è di fondamentale importanza, così come il mantenimento della salute orale e di un buon controllo glicemico.

Importanza dell'igiene orale

L'igiene orale può essere più importante del controllo glicemico nel determinare l'insorgenza e la progressione di complicanze del parodonto. A tal fine è sempre bene raccomandare ai nostri pazienti diabetici di spazzolare con cura i denti con uno spazzolino con setole di nylon, a punte arrotondate e di media durezza. Lo spazzolino deve essere strofinato attentamente, sia sulle superfici anteriori sia su quelle posteriori dei denti, con movimenti verticali e, in corrispondenza dei solchi gengivali, con movimenti circolari, utilizzando un dentifricio al fluoro a pasta morbida, almeno due volte al giorno. Inoltre è consigliabile utilizzare giornalmente il filo interdentale, passandolo dall'attaccatura della gengiva fino alla parte superiore del dente. Si raccomanda, inoltre, di spazzolare frequentemente anche la lingua e di risciacquare abbondantemente. L'associazione dei dentisti americani consiglia anche l'utilizzo periodico di colluttori a base di clorexidina gluconato. Queste misure di accurata igiene orale possono prevenire la parodontopatia. Se il tartaro si è già formato deve essere tempestivamente eliminato dal dentista, da cui comunque, per quanto già detto, il paziente diabetico deve essere visitato regolarmente almeno ogni sei mesi. Prima di instaurare un trattamento odontoiatrico è importante ottenere e mantenere dei livelli di glicemia ottimali, in quanto i pazienti diabetici con scarso controllo glicemico hanno una ridotta risposta alla terapia antibiotica, con maggiore frequenza di complicanze post-operatorie e risultati a lungo termine non ottimali¹⁷. È buona norma, infine, prima di iniziare il trattamento odontoiatrico, una terapia antibiotica profilattica anche nei pazienti con controllo glicemico ottimale, per minimizzare le infezioni post-operatorie e i problemi di guarigione delle ferite. Se le infezioni sono in atto è consigliata terapia con amoxicillina 250 mg, tre volte al giorno per sette giorni. Per i pazienti scompensati il dosaggio di antibiotico può essere più alto e prolungato per più tempo. Un gruppo di studiosi finlandesi ipotizza che la maggiore attenzione posta all'igiene orale abbia, infine, anche una ripercussione positiva sull'aderenza alla terapia e all'autocontrollo domiciliare e sull'autostima¹⁸.

Xerostomia

La xerostomia è la riduzione qualitativa o quantitativa o addirittura l'assenza di saliva nel cavo orale. Questa patologia si verifica soprattutto nei pazienti diabetici tipo 1 in scarso controllo metabolico; infatti è causata da alterazioni della membrana basale delle ghiandole (formazione di AGE) e da neuropatia autonoma. La xe-

rostomia, modificando il flusso e la composizione salivare, indebolisce le difese e apre la strada allo sviluppo di germi patogeni con incremento della placca batterica e infiammazione gengivale e varie patologie del cavo orale. Si hanno infatti alitosi, carie dentale, cheilite angolare con fissurazione degli angoli della bocca, infiammazione e ulcerazioni della lingua e della mucosa orale, scialoadeniti e candidosi orale. Gli individui affetti da xerostomia si lamentano quando parlano, deglutiscono e portano la dentiera. Spesso lamentano fastidiose sensazioni di bruciore per le lacerazioni della mucosa orale, disturbi del gusto o dolore alla lingua e tendono a bere di più soprattutto la notte. Gli accorgimenti per attenuare i sintomi della cavità orale, che possono essere anche invalidanti e, quindi, peggiorare la qualità della vita, sono elencati nella Tabella II.

Carie

Numerosi studi hanno dimostrato che pazienti diabetici in cattivo controllo glicemico (emoglobina glicata superiore a all'8%) sono più predisposti a carie dentale rispetto ai pazienti in controllo glicemico ottimale (emoglobina glicata inferiore o uguale al 7%)¹⁹. Per quanto riguarda la carie i fattori predisponenti più importanti sono tre: scarsa igiene orale, scompenso glicemico ed elevata carica microbica di *Streptococcus mutans* e lattobacilli, che albergano nella placca batterica. Quando la percentuale di questi batteri contenuti nella placca è intorno al 10%, il paziente presenta un alto rischio di carie. Le carie sono più frequenti a livello della radice dei denti²⁰. Nei pazienti già affetti da xerostomia, per il mancato effetto di diluizione della saliva, i batteri hanno una maggiore tendenza a ristagnare nel cavo orale e può esservi insorgenza di carie più severa.

Candidiasi

L'iperglicemia, come abbiamo detto, provoca alterazione della risposta immune con insorgenza di infezioni opportunistiche come la candidiasi. Il decremento del pH e del flusso salivare, il controllo glicemico scadente, l'utilizzo di antibiotici e della dentiera sono tra le cause principali di incremento di infezioni da *Candida albicans* nel cavo orale dei pazienti diabetici²¹⁻²². Le lesioni da *Candida*, presente nella cavità orale, si riscontrano soprattutto a livello del dorso della lingua. Le alterazioni della lingua che ne derivano sono l'atrofia papillare, che nei pazienti diabetici è prevalentemente centrale²³, e la glossite romboide mediana, tipica del diabete tipo I di più lunga durata che abbia già sviluppato complicanze come nefropatia e retinopatia. Inoltre si ha cheilite angolare e

Tabella II. Suggerimenti per attenuare i sintomi della xerostomia.

Sorseggiare acqua o altri liquidi senza zucchero frequentemente
Evitare la caffeina
Bere abbondantemente durante i pasti
Evitare alimenti piccanti o salati
Evitare il tabacco e l'alcol
Utilizzare un umidificatore durante la notte
Masticare gomme e caramelle senza zucchero

micosi della dentiera. Le infezioni devono essere trattate con gli antifungini nistatina, cotrimazolo, fluconazolo. È inoltre opportuno bonificare anche la dentiera con antifungini e disinfettarla con clorexidina.

Lichen planus

Il lichen planus del cavo orale consiste nella presenza di strie biancastre, che tendono alla confluenza e all'aumento di volume, papule e placche presenti soprattutto nell'area gengivale in contatto con i denti e lungo i margini della lingua. La patogenesi è sconosciuta, anche se sembra esserci disordine autoimmune mediato da linfociti T in cui la sottopopolazione CD8 T innesca apoptosi nell'epitelio della mucosa orale. I pazienti diabetici, soprattutto quelli affetti da diabete mellito di tipo 1²⁴, hanno una più alta prevalenza di lichen planus e di leucoplachia²⁵ dovuti all'immunosoppressione cronica provocata dall'iperglicemia. Il lichen planus, inoltre, nei soggetti diabetici è associato più frequentemente a superinfezioni da *Candida albicans* e predispone al K della mucosa orale (soprattutto carcinoma a cellule squamose), con incremento del 5% rispetto alla popolazione di controllo. La terapia si avvale dell'utilizzo di steroidi che spesso provocano però scompenso glico-metabolico con aumento della terapia insulinica.

Bibliografia

- Wautier JL, Schmidt AM. *Protein glycation: a firm link to endothelial cell dysfunction*. Circ Res 2004;95:233-8.
- Basta G, Lazzerini G, Del Turco S, Ratto GM, Schmidt AM, De Caterina R. *At least 2 distinct pathways generating reactive oxygen species mediate vascular cell adhesion molecules - 1 induction by advanced glycation end products*. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2005;25:1401-7.
- Brownlee M. *The pathological implication of protein glycation*. Clin Invest Med 1995;18:275-81.

- 4 Wittebole X, Coyle SM, Kumar A, Goshima M, Lowry SF, Calvano SE. *Expression of tumor necrosis factor receptor and Toll-like receptor 2 and 4 on peripheral blood leucocytes of human volunteers after endoxin challenge: a comparison of flow cytometric light scatter and immunofluorescence gating.* Clin Exp Immunol 2005;141:99-106.
- 5 Slade GD, Offenbacher S, Beck JD, Heiss G, Pankow JS. *Acute-phase inflammatory response to periodontal disease in the US population.* J Dent Res 2000;79:49-57.
- 6 Hotamisligil GS, Hargill NS, Spiegelman BM. *Adipose expression of tumor necrosis factor- α : direct role in obesity-linked insulin resistance.* Science 1993;259:87-91.
- 7 Salvi GE, Yalda B, Collins JG, Jones BH, Smith FW, Arnold RR, et al. *Inflammatory mediator response as a potential risk marker for periodontal disease in insulin-dependent diabetes mellitus patients.* J Periodontol 1997;68:127-35.
- 8 Salvi GE, Beck JD, Offenbacher S. *PGE₂, IL-1 beta, and TNF- α response in diabetics as modifiers of periodontal disease expression.* Ann Periodontol 1998;3:40-50.
- 9 Kirstein M, Brett J, Radoff S, Ogawa S, Stern D, Vlassara H. *Advanced protein glycosylation induces transendothelial human monocyte chemotaxis and secretion of platelet-derived growth factor: role in vascular disease of diabetes and aging.* Proc Natl Acad Sci USA 1990;87:9010-4.
- 10 Hotamisligi GS, Peraldi P, Budavari A, Ellis R, White MF, Spiegelman BM. *IRS-1 mediated inhibition of insulin receptor tyrosine kinase activity in TNF- α and obesity-induced insulin resistance.* Science 1996;271:665-8.
- 11 Boden G. *Interaction between free fatty acids and glucose metabolism.* Curr Opin Clin Nutr Metab Care 2002;5:545-9.
- 12 Bierhaus A, Humpert PM, Stern DM, Arnold B, Nawroth PP. *Advanced glycation end product receptor-mediated cellular dysfunction.* Ann N Y Acad Sci 2005;1043:676-80.
- 13 Nichols TC, Fischer TH, Deliargyris EN, Baldwin AS Jr. *Role of nuclear factor- κ B (NF- κ B) in inflammation, periodontitis and atherogenesis.* Ann Periodontol 2001;6:20-9.
- 14 Poligone B, Weaver DJ Jr, Sen P, Baldwin AS Jr. *Elevated NF- κ B activation in non obese diabetic mouse dendritic cells result in enhanced APC function.* J Immunol 2002;168:188-96.
- 15 Saremi A, Nelson RG, Tulloch-Reid M, Hanson RL, Sievers ML, Taylor GW, et al. *Periodontal disease and mortality in type 2 diabetes.* Diabetes Care 2005;28:27-32.
- 16 Newman MG, Takei H, Fermin A, eds. *Carranza's Clinical Periodontology.* 9th ed. Philadelphia: WB Saunders 2002.
- 17 Golden SH, Peart-Vigilance C, Kao WH, Brancati FL. *Perioperative glycemic control and the risk of infectious complication in a cohort of adults with diabetes.* Diabetes Care 1999;22:1408-14.
- 18 Syrjala AM, Ylostalo P, Niskanen MC, Knuutila ML. *Relation of different measures of psychological characterist to oral health habits, diabetes adherence and related clinical variables among diabetic patients.* Endo Oral Sci 2004;112:109-14.
- 19 Twetman S, Johansson I, Birkhed D, Nederfors T. *Caries incidence in young type 1 diabetes mellitus patients in relation to metabolic control and caries-associated risk factors.* Caries Res 2002;36:31-5.
- 20 Moore PA, Weyant RJ, Etzel KR, Guggenheimer J, Mongelluzzo MB, Myers DE, et al. *Type 1 diabetes mellitus and oral health: assessment of coronal and root caries.* Community Dent Oral Epidemiol 2001;29:183-94.
- 21 Kadir T, Pisiriciler R, Akyuz S, Yarat A, Emekli N, Ipbuker A. *Mycological and cytological examination of oral candidal carriage in diabetic patients and non-diabetic control subjects: thorough analysis of local aetiologic and systemic factors.* J Oral Rehabil 2002;29:452-7.
- 22 Guggenheimer J, Moore PA, Rossie K, Myers D, Mongelluzzo MB, Block HM, et al. *Insulin-dependent diabetes mellitus and oral soft tissue pathologies: II. Prevalence and characteristic of Candida and Candidal lesions.* Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 2000;89:570-6.
- 23 Farman AG. *Atrophic lesions of the tongue: a prevalence study among 175 diabetic patients.* J Oral Pathol 1976;5:255-64.
- 24 Petrou-Amerikanou C, Markopoulos AK, Belazi M, Karamitsos D, Papanayotou P. *Prevalence of oral lichen planus in diabetes mellitus according to the type of diabetes.* Oral Dis 1998;4:37-40.
- 25 Albrechet M, Banoczy J, Dinya E, Tamas G Jr. *Occurrence of oral leukoplachia and lichen planus in diabetes mellitus.* J Oral Pathol K Med 1992;21:364-6.



Sezione di autovalutazione

1. La prevalenza della parodontite nei diabetici rispetto alla popolazione di controllo è:
 - a. uguale
 - b. triplicata
 - c. raddoppiata
2. Nell'eziopatogenesi della paradontopatia il meccanismo inducente è:
 - a. modificazione della flora batterica subgingivale
 - b. glicazione non enzimatica delle proteine strutturali
 - c. rallentamento dei processi riparativi
 - d. tutti i precedenti
3. È una terapia raccomandata nelle parodontiti:
 - a. ciprofloxacina 250 mg 2 volte al giorno per 7 giorni
 - b. claritromicina 250 mg 2 volte al giorno per 4 giorni
 - c. amoxicillina 250 mg 3 volte al giorno per 7 giorni
4. Le lesioni da candida nella popolazione diabetica sono più frequenti nella:
 - a. punta della lingua
 - b. base della lingua
 - c. dorso della lingua
5. Nei pazienti affetti da *lichen planus* di quanto è incrementato il rischio di carcinoma della mucosa orale rispetto alla popolazione di controllo?:
 - a. 3%
 - b. 7%
 - c. 5%
6. La presenza di xerostomia è più frequente:
 - a. nella popolazione di diabetici tipo 2
 - b. nella popolazione di diabetici tipo 1 in scarso controllo glicemico
 - c. indifferentemente dal tipo di diabete e non dipende dal controllo glicemico

Parole chiave

Governo clinico

Key words*Clinical governance***Riassunto**

Questo articolo narra cronologicamente un'esperienza reale in tema di "governo clinico" nata a Brescia alcuni anni fa. Lo scopo è quello di dimostrare che è possibile realizzare progetti di *clinical governance* di buona qualità anche in assenza di tutti gli strumenti e di tutti i requisiti necessari per un progetto perfetto. L'esperienza di Brescia vuole essere inoltre il primo concreto e significativo strumento di confronto tra tutti gli operatori della salute interessati a portare qualità nel sistema in quanto ha coinvolto, oltre agli specialisti e ad altri operatori sanitari, l'Azienda Sanitaria, che in prospettiva dovrebbe essere il vero gestore del governo clinico.

Introduzione

In questi anni il termine "governo clinico" è stato probabilmente uno dei più citati nei convegni e nei programmi sanitari; nonostante ciò, credo ci sia la necessità di riflettere e di discutere sul significato vero del termine, ma soprattutto su come si debba realizzare il governo clinico.

Nel 1998 il documento inglese "A First Class Service" definiva la *clinical governance* come "il contesto in cui i servizi sanitari si rendono responsabili del miglioramento continuo dell'assistenza e mantengono elevati livelli di prestazioni realizzando un ambiente che favorisce l'espressione dell'eccellenza clinica (traduzione libera)"¹.

"La genericità di questa definizione certamente non aiuta in prima istanza a chiarire le caratteristiche dell'oggetto della nostra analisi. Tuttavia, è stata certamente una delle ragioni della popolarità acquisita rapidamente

Clinical governance A che punto siamo?

dal concetto di governo clinico anche nel nostro contesto nazionale, popolarità testimoniata quanto meno dalla frequenza con cui questo termine viene citato nei documenti di politica sanitaria, indipendentemente dal colore politico degli ambiti di governo da cui sono stati ispirati. Potremmo dire che parlare di governo clinico è diventato 'di moda', esattamente come il fare riferimenti all'appropriatezza e all'efficacia delle prestazioni sanitarie. Opinioni diverse, e spesso tra loro contrastanti, possono infatti trovare agevolmente il proprio spazio all'interno di quadri concettuali lasciati indeterminati nei loro connotati essenziali"².

Quello che in particolare ci si propone con questo breve articolo è quello di confutare l'idea largamente diffusa che il governo clinico sia essenzialmente rappresentato dalla messa in atto di una serie di tecniche e strumenti finalizzati ad affrontare specifici aspetti della qualità assistenziale. In questa visione riduttiva, di volta in volta il governo clinico coincide con la mera adozione di tecniche di monitoraggio delle performance cliniche, di management del rischio, o delle metodologie e degli strumenti che caratterizzano quella che viene definita come "*evidence-based medicine*", ivi comprese le linee guida. Senza nulla togliere all'importanza e alle potenzialità delle metodologie sopra citate riteniamo che l'essenza che qualifica il governo clinico risieda non nella loro mera applicazione pratica, ma nel contesto di politica sanitaria entro il quale esse trovano realizzazione e nel sistema di relazioni che queste politiche instaurano tra le diverse professionalità e i diversi ambiti di responsabilità che operano entro le organizzazioni sanitarie. Un buon Servizio Sanitario Na-

Ovidio Brignoli

Medico di Medicina Generale, Brescia

Corrispondenza

docbri@tin.it

Aggiornamento e Formazione in Diabetologia e Malattie Metaboliche

MEDIA

zionale (SSN) è infatti formato da buoni cittadini, da buoni operatori sanitari e da una buona organizzazione così come sintetizzato nella Figura 1.

È altrettanto chiaro che nel nostro paese non possiamo aspettare di avere una perfetta struttura organizzativa (come evidenziato nella Fig. 2) prima di attivare progetti di governo clinico; è quindi necessario aprire un confronto e un dibattito su alcune esperienze concrete che sono state realizzate nel nostro paese per valutare se e con quali strumenti sia possibile raggiungere “l’ecceellenza clinica”.

Diabete mellito e governo clinico; l’esperienza di Brescia

Prima opportunità: il *disease management*

Nel 1999 alcuni Medici di Medicina Generale (MMG) bresciani e il gruppo dei diabetologi degli Spedali Civili di Brescia decidono di intraprendere un percorso di *disease management* dei pazienti affetti da diabete mellito. Grazie a un *grant* messo a disposizione dalla Lilly, in due anni di lavoro con l’aiuto di epidemiologi e informatici vengono individuati, tramite l’analisi delle cartelle ospedaliere e dei medici di famiglia, i pazienti condivisi sui quali attivare il percorso.

Diabetologi e MMG si riuniscono più volte per identificare i problemi clinici e gestionali da affrontare e per definire un piano di cura condiviso.

Nasce la prima bozza di accordo sulla gestione del paziente diabetico che più tardi verrà accettata dalle Società Scientifiche AMD (Associazione Medici Diabetologi), SID (Società Italiana di Diabetologia) e SIMG (Società Italiana di Medicina Generale) come percorso assistenziale condiviso tra specialisti e medici di famiglia.

I pazienti eletti vengono quindi assistiti secondo le mo-

dalità condivise tra centro diabetologico e Medici di Medicina Generale, e tutti gli accessi che essi hanno sono registrati.

Nel corso di tre anni di lavoro vengono confrontati indicatori epidemiologici, di processo e di esito dei diabetici seguiti nel percorso di *disease management* e confrontati con gli altri diabetici che non sono entrati nel progetto. I risultati di questo esperimento sono clamorosamente positivi in termini di efficacia clinica ma anche in termini di costi economici.

Ma non è questo l’aspetto più importante in tema di governo clinico.

L’esperienza del *disease management* in area diabetologica a Brescia letta in termini di governo clinico ci dice che:

- è possibile lavorare in forma multidisciplinare su un paziente con malattia cronica evitando sovrapposizioni e riducendo la variabilità dei comportamenti;
- è necessario lavorare su gruppi piccoli che riconoscano un leader che coordina, guida, incoraggia i partecipanti;
- è molto utile avere riferimenti basati su prove di efficacia per poter costruire indicatori di processo e di esito molto solidi;
- tutte le volte che si presenta un problema è necessario fare un confronto tra tutti coloro che partecipano al progetto;
- l’unico modo per fare confronti sugli esiti clinici e di processo è legato alla puntuale, sistematica e rigorosa registrazione di tutti i contatti.

La banca dati assistito, i report della ASL

Seconda opportunità: lavorare con l’ASL

Dal 2000 l’ASL di Brescia sta sperimentando metodologie innovative nell’utilizzo, a fini epidemiologici di governo clinico e di *disease management* delle patologie croniche, dei dati amministrativi e gestionali relativi ai servizi sanitari erogati. È stato pertanto attivato un sistema informativo integrato, che utilizza informazioni di esercizio (esenzioni, farmaceutica, ricoveri, specialistica, protesica) chiamato “banca dati assistito”, al fine di monitorare le caratteristiche delle popolazioni composte dagli assistiti presi in carico per una o più patologie croniche e i correlati consumi sanitari per farmaci specialistici e ricoveri.

Ad oggi questo sistema consente all’ASL di Brescia di attribuire, in modo sempre più preciso, i servizi effettivamente utilizzati per far fronte a specifiche problematiche cliniche.

Di tutto questo enorme lavoro della ASL i medici ricevono un report trimestrale sulla prescrizione di farmaci,

Figura 1. Le radici delle cure di qualità del SSN.

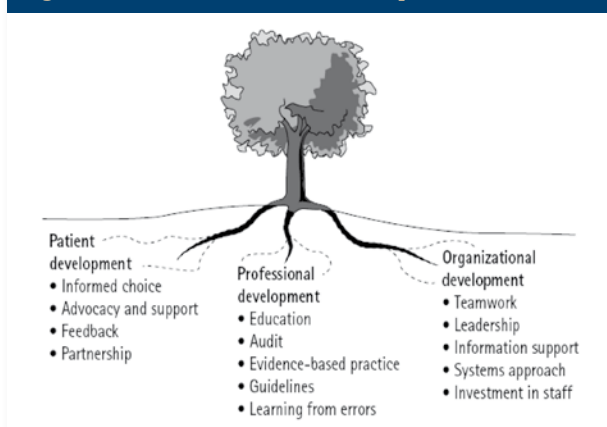
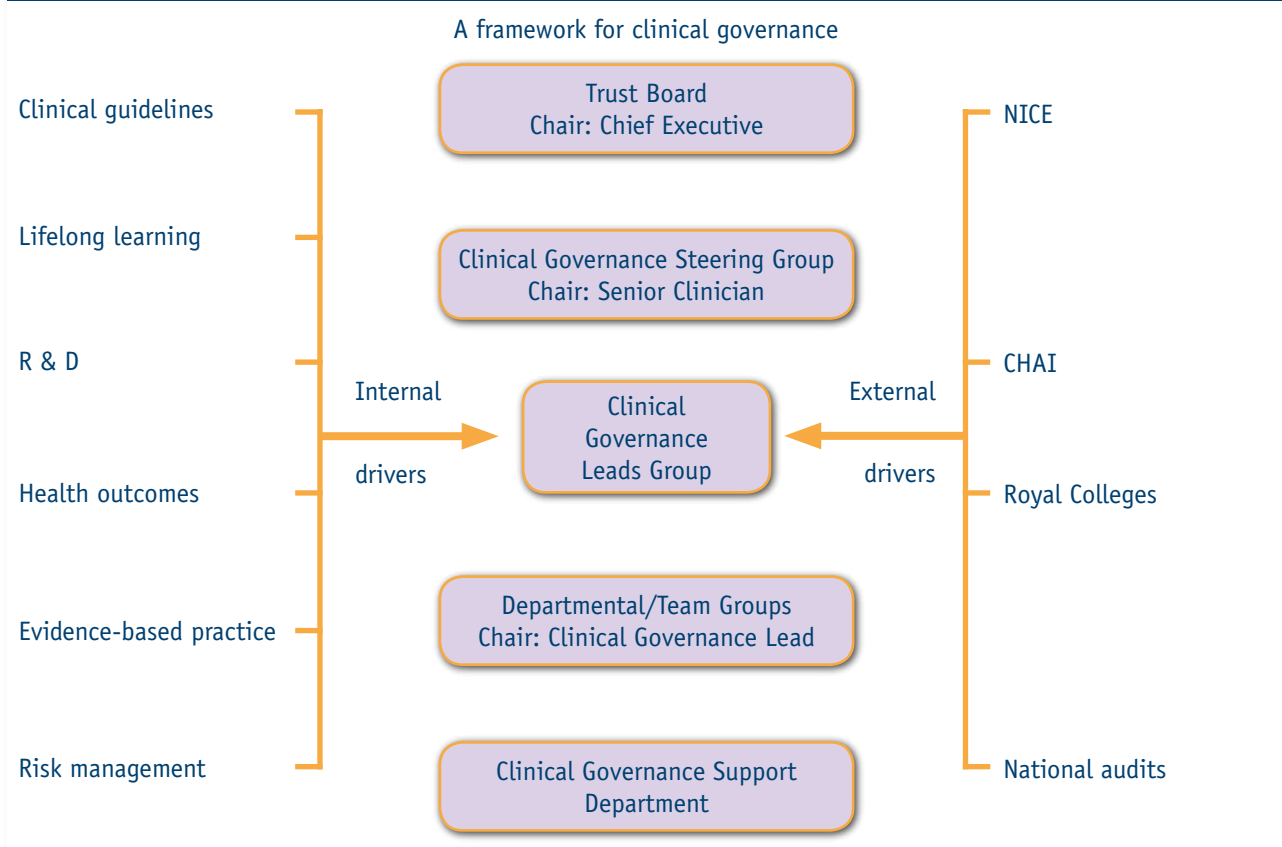


Figura 2. Struttura dell'organizzazione.

sui ricoveri e day hospital e sul consumo di prestazioni specialistiche.

I MMG, insieme al medico di distretto, si riunivano per valutare il proprio report, ma ovviamente la discussione aveva come obiettivo di confronto la spesa e quindi diventava motivo di scontro perché i medici di famiglia rivendicavano l'autonomia professionale mentre l'ASL teneva conto solo di medie di spesa farmaceutica.

Nel 2004 abbiamo deciso di confrontare i dati clinici di alcuni MMG con quelli forniti dalla banca dati assistito al fine di rendere trasparente e misurabile con criteri diversi il lavoro dei medici di famiglia anche attraverso la definizione di percorsi assistenziali condivisi tra ospedale e territorio.

I dati dell'ASL forniscono al gruppo di medici che aderisce al progetto di raccolta dei dati clinici il *benchmarking* di riferimento (Tabb. I-III).

Le opportunità in tema di governo clinico offerte da questo lavoro sono:

- l'approccio centrato sul paziente in una visione integrata tra MMG, ASL e territorio;

- la necessità che l'ASL abbia un sistema informativo efficiente che raccolga tutti i dati amministrativi per integrarli con i dati clinici dei pazienti al fine di costruire un sistema che misuri esiti sanitari e i relativi costi.

La rete "Unire" e i gruppi di miglioramento

Terza opportunità: coniugare efficacia e appropriatezza con i costi

La rete "Unire" è formata da un gruppo di MMG forniti della medesima cartella clinica informatizzata, disposti a estrarre i dati clinici (salvaguardando i criteri di riservatezza, segretezza e privacy dei pazienti) di assistiti con patologie croniche per poterli confrontare dopo aver definito alcuni indicatori di qualità. Nell'area diabetolo-

ME-DIA

Aggiornamento e Formazione in Diabetologia e Malattie Metaboliche



gica, per fare un esempio, si tiene conto del numero di emoglobine glicate prescritte in un anno, del loro valore, del numero di misurazioni di pressione arteriosa e del loro valore, della misurazione della microalbuminuria ecc. Questo lavoro è effettuato su se stessi e poi nei gruppi di miglioramento, che sono distrettuali, al fine di rilevare gli aspetti clinici o assistenziali problematici.

I risultati di questo lavoro sono stupefacenti perché per la prima volta i MMG vedono il loro operato tradotto in numeri e capiscono qual è il paziente su cui concentrare l'attenzione per migliorare lo stile di vita o da riportare al corretto target pressorio o metabolico.

Nei gruppi di miglioramento e tra i medici della rete "Unire" si utilizza lo strumento dell'audit per confrontare i comportamenti tra colleghi e per valutare la pratica clinica reale e concreta con la medicina basata sulle prove di efficacia o le linee guida di riferimento.

Questa fase di lavoro, letta secondo i criteri di *clinical governance*, ci suggerisce che:

- l'audit clinico inteso come analisi sistematica e critica della qualità dell'assistenza, comprese le procedure di diagnosi, la terapia e la cura, l'uso delle risorse necessarie e gli *outcomes* che ne derivano, è lo strumento principe per lo sviluppo professionale continuo e necessita di MMG disposti al cambiamento e forniti di sistemi informativi;
- il modo migliore per iniziare un percorso di governo clinico è quello di partire dai MMG con una procedura *bottom-up*;
- i dati clinici, la loro registrazione, archiviazione e recupero sono l'elemento indispensabile per il MMG e per il paziente.

Prima di fare una valutazione sui risultati ottenuti e su alcuni punti critici credo sia opportuno citare integralmente il testo tratto dal Piano Nazionale Linee Guida dell'Istituto Superiore di Sanità, che al capitolo "Obiettivi e strumenti del Governo Clinico" recita:

"Se il governo della pratica clinica rappresenta l'intento di regolare l'erogazione dei servizi attraverso un impegno multidisciplinare, condiviso tra componente clinica e amministrativa, fortemente responsabilizzante, partecipato da parte dell'utenza, il problema è cominciare a identificare attraverso quali strumenti e quali assetti organizzativi possa essere realizzato e quali debbano essere i suoi obiettivi specifici.

Procedendo schematicamente, è possibile identificare i seguenti:

- *Un'assistenza integrata e multidisciplinare, attraverso la realizzazione a livello aziendale di ambiti di stabile coordinamento tra i responsabili delle unità operative (reparti, dipartimenti, ecc.), e tra questi ultimi e la dire-*

zione aziendale. Il governo clinico richiede una visione necessariamente integrata dell'assistenza, un approccio centrato sul paziente e sull'insieme del suo percorso assistenziale, piuttosto che sui singoli momenti che lo compongono. Non solo, rimanda alla necessità di identificare responsabilità precise relativamente al mantenimento di adeguati standard qualitativi e alla realizzazione operativa di specifiche iniziative finalizzate al perseguimento degli obiettivi di qualità prefissati.

- *L'adeguamento degli strumenti informativi a disposizione degli operatori e della direzione per un costante monitoraggio della pratica clinica.* Non si governa ciò che non si conosce. Necessariamente la possibilità di indirizzare in modo positivo la qualità dell'assistenza richiede la raccolta, il più possibile sistematica, di informazioni che consentano di identificare le aree cliniche suscettibili di miglioramento, di realizzare attività di analisi comparativa delle prestazioni erogate (*benchmarking*), di fornire un ritorno informativo puntuale agli operatori (*feedback*), e infine di monitorare eventi avversi ed errori clinici per segnalarne in modo tempestivo l'occorrenza.
- *L'adeguamento degli strumenti finalizzati a fornire informazione di buona qualità scientifica agli operatori, perché la possano usare come riferimento nelle decisioni cliniche.* Se scopo del governo clinico è indirizzare verso pratiche assistenziali di documentata efficacia e di favorirne l'uso appropriato, è importante che gli operatori abbiano facile accesso a strumenti in grado di mettere loro a disposizione informazioni di buona qualità scientifica sull'efficacia degli interventi sanitari. In questo senso, il governo clinico trova nella medicina basata sulle prove di efficacia il proprio naturale alleato e nelle banche dati di revisioni sistematiche della letteratura, come pure di linee-guida, uno degli strumenti operativi di più immediato utilizzo da parte dei decisori clinici.
- *Specifiche politiche aziendali per la raccolta sistematica di informazioni sulla qualità dei servizi così come essa viene percepita dai pazienti e per il suo utilizzo come momento di verifica delle prestazioni.* Questo implica non soltanto la possibilità formale per gli utenti di esprimere i propri disagi (magari attraverso appositi sportelli), ma anche l'attivazione di sistemi che consentano di dare a queste lamentele risposte in modo tempestivo e di utilizzarle come strumento per avviare una revisione critica degli aspetti assistenziali in questione" ³.

Punti di forza del governo clinico di Brescia

Se consideriamo i principali obiettivi della *clinical gover-*

nance previsti dal documento dell'Istituto Superiore di Sanità, è interessante osservare come l'esperimento bresciano di governo clinico soddisfi efficacemente almeno tre dei quattro punti chiave.

Nell'area diabetologica le performance cliniche e assistenziali dei MMG che hanno partecipato al percorso sul governo clinico sono incredibili.

Nell'arco di pochi mesi si sono ottenuti risultati in termini di appropriatezza diagnostica e terapeutica che non si erano mai raggiunti in anni di formazione dedicata alla patologia diabetica.

Un'altra nota positiva è che l'adesione dei MMG al progetto, dopo alcune perplessità iniziali, è in forte aumento.

In crescita è anche la soddisfazione dei medici partecipanti, che per la prima volta vedono in modo concreto e tangibile il frutto del proprio operato e ne verificano la veridicità con i dati di confronto che l'ASL periodicamente fornisce.

Anche i colleghi diabetologi sono soddisfatti di questo percorso assistenziale perché hanno visto ridursi in maniera significativa gli accessi per i pazienti meno complicati e il numero dei ricoveri a fronte di un miglioramento complessivo degli indici di valutazione clinica.

L'ASL ha oggi in mano una grandissima opportunità di trasformare questo progetto in un discorso strutturato e sistemico che le permetta di programmare e pianificare con una grandissima precisione gli interventi sanitari, educativi e preventivi nell'area della malattia diabetica.

Certamente l'Azienda Sanitaria ha dovuto sobbarcarsi un aumento di spesa per i farmaci e per i presidi, ma il risultato complessivo è che il costo malattia per anno è diminuito a fronte di risultati clinici nettamente migliorati.

Risultati ottenuti

Il numero di MMG aderenti in forma volontaria al progetto di governo clinico è passato dai 25 iniziali ai 92 dell'ultima estrazione.

La prevalenza di pazienti diabetici nelle cartelle di questi medici è del 6,1% contro il 3,7% della restante popolazione bresciana; questo dimostra una maggiore attenzione al problema e una diagnosi precoce della malattia.

Le percentuali di registrazione di alcuni indicatori clinici molto robusti come l'emoglobina glicata (70,6%), la

pressione arteriosa (71%) o la microalbuminuria (46,9%) sono elevatissime rispetto alla media dei medici della ASL, ma soprattutto di trimestre in trimestre aumentano nel gruppo dei medici aderenti.

Anche la percentuale di registrazione di alcuni *outcomes* significativi come l'emoglobina glicata inferiore a 7,5 nell'ultimo anno (70,1%), la pressione arteriosa inferiore a 130/80 mmHg nell'ultimo anno (22,4%) o le lipoproteine a bassa densità (LDL) inferiori a 100 mg/dl (23%), pur essendo molto migliorabile risulta molto elevata rispetto all'intero gruppo dei medici della provincia.

Per quanto riguarda gli aspetti organizzativi è importante segnalare che nei 9 distretti della provincia vengono effettuate riunioni periodiche con l'obiettivo di estendere la partecipazione al governo clinico al maggior numero di MMG.

Problemi aperti e carenze del progetto di clinical governance

Sono consapevole che il percorso realizzato a Brescia non soddisfa pienamente il tema del governo clinico così come enunciato nel documento inglese del 1998.

Ci sono infatti almeno due gravi carenze di sistema che nel nostro paese non sono state affrontate:

1. la mancanza di un finanziamento dedicato;
2. l'assoluta assenza di un sistema centralizzato di riferimento scientifico (NICE) e professionale (*Royal College*)

Nel progetto bresciano inoltre manca, per ora, tutta la parte che si riferisce al coinvolgimento attivo e consapevole dei pazienti e agli strumenti di valutazione della loro soddisfazione o delle loro lamentele.

In realtà nell'area diabete il centro specialistico di riferimento ha organizzato più volte in questi anni gruppi di informazione e di formazione dedicati ai pazienti, ma questa esperienza è stata limitata a un numero limitato di persone.

Bibliografia

- ¹ Secretary of State for Health. *A first class service: Quality in the new national health service*. London: Department of Health 1998.
- ² Grilli R. *Governo clinico: innovazione o déjà vu?* In: Grilli R, Taroni F, eds. *Governo clinico. Governo delle organizzazioni sanitarie e qualità dell'assistenza*. Roma: Il Pensiero Scientifico Editore 2004, p. 1-28.
- ³ Istituto Superiore di Sanità. *Obiettivi e strumenti del Governo Clinico*. Piano Nazionale Linee Guida dell'Istituto Superiore di Sanità.



Sezione di autovalutazione

1. Nel governo clinico l'assistenza è centrata su:

- a. paziente
- b. medico
- c. malattia
- d. organizzazione sanitaria

2. Una delle seguenti caratteristiche non fa parte del governo clinico inteso come un processo di "sistema integrale":

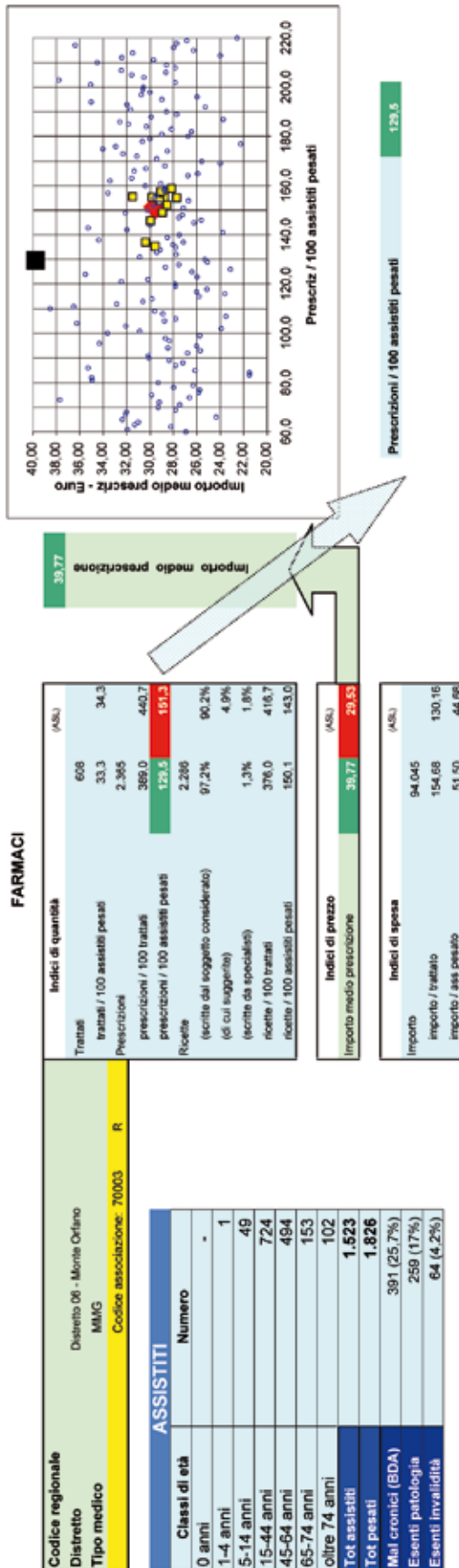
- a. l'assistenza imperniata sul paziente è al centro di ogni organismo del SSN. Questo significa che i pazienti sono tenuti bene informati e hanno la possibilità di essere fatti partecipi delle proprie cure
- b. sono disponibili buone informazioni sulla qualità dei servizi a quanti forniscono gli stessi, ai pazienti e al pubblico
- c. i medici e gli altri operatori sanitari governano il sistema di erogazione delle cure
- d. gli organismi e i partner del SSN collaborano per offrire servizi di qualità accertata e per promuovere continui miglioramenti
- e. medici, personale infermieristico e altri operatori sanitari operano in squadra a livelli costantemente elevati e individuano modi per offrire un'assistenza più sicura e sempre migliore ai propri pazienti
- f. i rischi per i pazienti vengono ridotti al minimo livello possibile, creando una cultura della sicurezza in tutto il SSN
- g. vengono sistematicamente adottate buone prassi e dati risultanti da ricerche

3. Quale delle seguenti affermazioni sul governo clinico è scorretta:

- a. governo dei clinici
- b. governo dei manager
- c. un nuovo modello di "autoreferenzialità" o di "autodifesa" del sistema o dei servizi
- d. l'ennesima "ghettizzazione" della qualità assistenziale all'interno di uffici *ad hoc*

4. Individua tra i seguenti obiettivi quello che non è coerente con il governo clinico:

- a. governare l'estrema complessità delle organizzazioni sanitarie, orientandola alla promozione integrata sia della qualità di servizi e prestazioni, sia dell'efficienza
- b. ridurre il gap che esiste nella visione della percezione della qualità tra professionisti (libertà professionale incondizionata) e manager (bilancio aziendale)
- c. mettere a punto un sistema multidimensionale di indicatori di qualità per monitorare la performance dell'organizzazione sanitaria, in termini di sicurezza, efficacia, appropriatezza, partecipazione degli utenti, equità ed efficienza
- d. ridurre la spesa sanitaria per farmaci e per prestazioni diagnostiche sulla base di una valutazione delle medie di spesa regionali e nazionali attraverso un attento monitoraggio dei centri di spesa
- e. utilizzare strumenti e metodi del governo clinico non in maniera afinalistica e/o confinandoli esclusivamente all'ambito "professionale", ma integrarli in tutti i processi (strutturali-organizzativi, finanziari, professionali) di governo aziendale



FARMACI (categoria ATC)	Trattati	Treatati / 100 ass pesati	(Coeffondo ASL)	Prescrizioni	Prescrizioni / 100 trattati	(Coeffondo ASL)	Prescrizioni / 100 ass pesati	Importo (€)	Importo / trattato	(Coeffondo ASL)	Importo / ass pesato	(Coeffondo ASL)	Importo medio prescrizione	(Coeffondo ASL)	% spesa per farmaci equivalenti	(Coeffondo ASL)
A - Apparato gastroenterinale e metabolismo	154	8,4	9,4	353	229,2	21,4	19,3	10.529	68,37	63,81	5,77	6,01	29,83	28,12	9,69%	10,82%
B - Sangue ed organi empoietici	103	5,6	6,8	192	186,4	11,5	10,5	6.908	67,07	36,37	3,78	2,42	35,68	20,94	3,82%	9,32%
C - Sistema cardiovascolare	267	14,6	15,9	858	321,3	56,9	47,0	26.469	98,13	103,12	14,60	16,44	30,86	28,89	14,73%	13,09%
G - Sistema genito-urinario ed ormoni sessuali	63	3,5	3,3	123	195,2	6,7	6,7	3.206	50,89	64,16	1,76	2,14	26,07	31,96	10,70%	8,51%
H - Preparati ormonali sistemici, esclusi gli ormoni sessuali	33	1,8	2,2	57	172,7	3,5	3,1	5.762	174,61	33,67	3,16	0,76	101,09	21,33	0,60%	1,97%
J - Antimicrobici generali per uso sistemico	201	11,0	12,8	269	133,8	14,2	14,7	12.905	64,20	35,31	7,07	4,53	47,97	24,88	2,99%	14,59%
L - Farmaci antineoplastici ed immunomodulatori	11	0,6	0,7	25	227,3	1,4	1,4	16.205	1.473,22	504,58	8,67	3,48	648,22	250,32	0,96%	3,10%
M - Sistema muscolo-scheletrico	79	4,3	5,8	96	125,3	8,4	5,4	1.179	14,92	23,03	0,65	1,34	11,91	15,98	33,42%	24,37%
N - Sistema nervoso	91	5,0	4,9	198	217,6	12,4	10,8	5.584	61,37	84,21	3,09	4,15	28,20	33,46	39,88%	28,43%
R - Sistema respiratorio	60	3,3	4,3	120	200,0	8,3	6,6	3.865	64,42	61,83	2,12	2,67	32,21	39,31	6,57%	5,41%
Altri ATC (D + P + S + V + Non rilevati)	31	1,7	1,3	71	229,0	2,6	3,9	1.432	46,20	57,17	0,78	0,76	20,17	29,08	14,17%	12,31%
Totale	608	33,3	34,3	2.365	389,0	151,3	129,5	94.045	154,68	130,16	51,50	44,68	39,77	29,53	9,75%	12,64%



Tabella II

RICOVERI ORDINARI DAY HOSPITAL

Indici di quantità		Indici di quantità	
(Controre ASL)		(Controre ASL)	
Numero ricoveri	43	Numero ricoveri	17
Ricoveri/1.000 ass. censati	23,6	Ricoveri/1.000 ass. censati	9,3
		Ricoveri/1.000 ass. censati	11,2

Indici di prezzo	
Prezzo medio ricovero	1,3
Media ad dimissione / ric.	4,1
	1,7

Indici di spesa	
Totale pesi	57
Prezzo medio / 1.000 ass. cens.	31,2
Totale ore degenza	70
Costo medio / 1.000 ass. censati	38,3
	18,7

RICOVERI IN DAY HOSPITAL

RICOVERI OSPEDALIERI (MDC - Categoria diagnostica principale)	RICOVERI ORDINARI				RICOVERI IN DAY HOSPITAL			
	Numero ricoveri	Di cui disposti dal curante	Ricoveri / 1.000 ass. pesati	Confronto ASL	Numero ricoveri	Di cui disposti dal curante	Ricoveri DH/ 1.000 assistiti pesati	Confronto ASL
01 - Malattie e disturbi del sistema nervoso	3		1,6	2,3				0,8
02 - Malattie e disturbi dell'occhio	1		0,5	0,8	2	1	1,1	1,8
03 - Malattie e disturbi dell'orecchio, del naso, della bocca e della gola	2	1	1,1	1,4				0,6
04 - Malattie e disturbi dell'apparato respiratorio	1	1	0,5	2,0				0,1
05 - Malattie e disturbi dell'apparato cardiovascolare	6	1	3,3	4,6				0,8
06 - Malattie e disturbi dell'apparato digerente	9	4	4,9	2,5				0,4
07 - Malattie e disturbi epatobiliari e del pancreas	2	1	1,1	1,2				0,2
08 - Malattie e disturbi dell'apparato muscolo-scheletrico e del tessuto connettivo	6	2	3,3	5,1				1,2
09 - Malattie e disturbi della pelle, del tessuto sotto-cutaneo e della mammella				1,0				1,0
10 - Malattie e disturbi endocrini, nutrizionali e metabolici				0,6	1		0,5	0,3
11 - Malattie e disturbi del rene e delle vie urinarie	3	1	1,6	1,4	2	1	1,1	0,2
12 - Malattie e disturbi dell'apparato riproduttivo maschile				0,5	2	2	1,1	0,5
13 - Malattie e disturbi dell'apparato riproduttivo femminile	1		0,5	1,0	3	1	1,6	1,0
14 - Gravidanza, parto e puerperio	6		3,3	3,0				0,0
15 - Malattie e disturbi del periodo neonatale				0,1				0,0
16 - Malattie e disturbi del sangue, degli organi emopoietici e del sistema immunitario	1		0,5	0,2				0,1
17 - Malattie e disturbi mieloproliferativi e neoplasie scarsamente differenziate				0,9	7	1	3,8	1,2
18 - Malattie infettive e parassitarie (sistemiche o di sedi non specificate)	2	2	1,1	0,2				0,0
19 - Malattie e disturbi mentali				0,6				0,0
20 - Abuso di alcool / farmaci e disturbi mentali organici indotti				0,1				0,0
21 - Traumatismi, avvelenamenti ed effetti tossici dei farmaci				0,2				0,0
22 - Uterini				0,0				0,0
23 - Fattori che influenzano lo stato di salute e il ricorso ai servizi sanitari				0,4				0,2
24 - Traumatismi multipli ricoverati				0,0				-
25 - Infezioni da HIV				0,1				0,1
Totale ricoveri	43	13	23,5	30,3	17	6	9,3	11,2
Totale pesi (ord.), gg. degenza (D. H.)	57,00				70			

RICOVERI OSPEDALIERI (per struttura di erogazione)	Numero ricoveri ordinari	Numero ricoveri DH
AO Chiari - H Chiari	5	1
AO Chiari - H Iseo	13	4
AO Chiari - H Orzinuovi		
AO Desenzano - H Desenzano		
AO Desenzano - H Garavoldo		
AO Desenzano - H Leno		
AO Desenzano - H Lonato		
AO Desenzano - H Mantovano		
AO Desenzano - H Salò		
AO Speciali Civili - H Bambini		1
AO Speciali Civili - H BS	6	6
AO Speciali Civili - H Fasano		
AO Speciali Civili - H Galdone VT		
AO Speciali Civili - H Montichiari	2	1
C. C. Città di BS		
C. C. Domus Salutis BS	7	1
C. C. Poliambulanza BS		
C. C. Armi Azzurri	2	1
C. C. S. Anna BS		
C. C. S. Clemente BS	1	
C. C. S. Rocco - Orme		
C. C. Villa Gemma - Galdone R	2	
Fondazione Miugueti - Quastello	1	
Fondazione Micro-Cirelli BS		
Opediate S. Cecilia BS		
S. Giovanni di Dio - BS		
C. C. Villa Barbarano	4	2
Ospedali lombardi fuori ASL		
Totale	43	17

SPECIALISTICA AMBULATORIALE

Indici di quantità		(Confronto ASL)
Treatati	409	
Treatati / 1000 assistiti pesati	224,0	282,7
Prestazioni	3.654	
(% prestazioni prescritte dal curante)	65,3%	77,6%
Prestazioni / 1000 assistiti pesati	2.110,6	2.804,3

Indici di prezzo		(Confronto ASL)
Importo medio prestazione	9,16	10,16

Indici di spesa		(Confronto ASL)
Importo	37.693	
(% importo prescritto dal curante)	60,0%	75,6%
Importo / trattato	92,89	100,73
Importo / ass pesato	20,31	28,46

DISCIPLINE (U.O. dove si eroga la prestazione)												
	Treatati	Treatati / 1000 ass pesati	(Confronto ASL)	Visite	Altre prestazioni	Tot prestazioni / trattato	(Confronto ASL)	Prestazioni tot / 1000 ass pesati	(Confronto ASL)	Importo tot trattato	(Confronto ASL)	Importo / ass pesato
Laboratorio	252	136,0	163,5	3.052	12,1	11,9	1.671,4	1.943,9	18,240	72,42	57,01	9,99
Diagnostica per Immagini	104	57,0	98,9	134	1,3	1,7	73,4	196,7	8,962	86,37	93,20	4,92
Allergologia	3	1,6	2,4	28	9,3	4,3	15,3	10,0	102	34,00	32,45	0,06
Cardiologia	32	17,5	26,5	19	41	2,1	32,9	54,8	1,571	49,09	62,20	0,86
Chirurgia generale	9	4,9	11,0	10	3	1,5	7,1	17,0	241	25,78	35,58	0,13
Chirurgia specialistiche	15	8,2	9,5	5	35	4,1	22,5	14,1	1,120	74,67	39,86	0,61
Dermatologia	8	4,4	12,0	8	1	2,0	4,9	24,4	131	16,38	23,28	0,07
Ematologia	1	0,5	3,9	4	8	1,2	12,0	4,1	73	73,00	39,15	0,04
Endocrinologia	33	18,1	7,1	45	24	1,9	37,8	13,8	670	20,58	21,03	0,37
Gastroenterologia	4	2,2	6,5	4	4	1,1	2,2	7,4	240	60,00	74,69	0,13
Immunologia											47,61	0,07
Malattie infettive e tropicali	14	7,7	2,6	24	10	34	2,4	18,6	555	39,64	25,02	0,30
Medicina interna	2	1,1	12,0	2	2	1,0	1,1	17,9	87	43,50	35,22	0,05
Neurologia	10	5,5	8,4	2	45	4,7	27,8	51,1	511	51,10	44,42	0,28
Oculistica	39	21,4	27,6	29	55	1,4	30,7	36,1	1,397	35,82	32,85	0,77
Odontoiatria e stomatologia	9	4,9	4,7	10	29	3,9	21,4	12,7	595	65,11	50,83	0,33
Oncologia	2	1,1	2,9	1	1	1,0	3,0	8,4	16	8,00	35,17	0,01
Ortopedia e traumatologia	10	8,8	17,7	22	26	4,8	26,3	34,2	947	40,44	36,59	0,35
Otorinolaringoiatria	18	9,9	11,8	11	17	28	15,3	22,8	867	37,06	58,80	0,37
Oftalmologia	6	3,3	11,5	8	2	10	1,7	2,4	143	23,63	28,08	0,08
Pneumologia	6	3,3	5,2	3	6	9	1,5	2,2	270	45,00	52,41	0,15
Psichiatria	12	6,6	5,6	8	18	26	2,4	14,2	447	37,25	40,04	0,24
Ricovero e riabilitazione funzionale	8	4,4	17,1	4	121	125	15,6	17,8	1.140	142,50	103,02	0,62
Urologia	5	2,7	5,7	4	1	5	1,0	1,4	118	23,60	30,62	0,06

PRONTO SOCCORSO												
	Accessi	Di cui non urgente (codice bianco)	Cod bianco / 100 accessi	(Confronto ASL)	Visite	Altre prestazioni	Tot prestazioni	Prestazioni tot / 1000 ass pesati	(Confronto ASL)	Importo tot	(Confronto ASL)	Importo / ass pesato
	96	4	4,2	2,5	146	394	540	295,7	370,3	9,266	95,83	87,20
												5,62



La doppia inibizione della sintesi e dell'assorbimento del colesterolo: un'opzione efficace per ridurre il rischio vascolare

Riducendo contemporaneamente la sintesi epatica e l'assorbimento intestinale del colesterolo un maggior numero di pazienti raggiunge l'obiettivo terapeutico

Parole chiave

Colesterolo • Lipoproteine • Aterosclerosi

Key words

Cholesterol • Lipoproteins • Atherosclerosis

Introduzione

Negli ultimi decenni si sono rapidamente evolute le conoscenze circa i meccanismi patogenetici dell'aterosclerosi e delle sue complicanze d'organo. In particolare si è partiti dalle prime osservazioni epidemiologiche circa i fattori di rischio di infarto miocardico generate dai dati dello studio

di Framingham per arrivare ad affermare con buona certezza che le concentrazioni plasmatiche di colesterolo costituivano un importante fattore di rischio di aterosclerosi. La documentazione che le lipoproteine LDL avevano un ruolo causale nello sviluppo delle lesioni aterosclerotiche, mentre le HDL avevano un ruolo protettivo, aveva spinto a ricercare mezzi idonei per ridurre le concentrazioni delle prime (ed eventualmente aumentare quelle delle seconde). Le statine si sono dimostrate efficaci nell'ottenere significative riduzioni delle LDL e al tempo stesso nel ridurre l'incidenza degli eventi vascolari.

Queste dimostrazioni hanno ovviamente portato alla ricerca di effetti sempre maggiori sulle LDL e si è iniziato a prendere atto che non sempre le statine portavano a valori auspicabili di colesterolo LDL, soprattutto in pazienti ad alto rischio e quindi bisognosi di una maggiore riduzione di queste lipoproteine.

La ricerca farmacologica è riuscita a venire incontro a queste nuove esigenze individuando un farmaco, l'ezetimibe, in grado di ridurre l'assorbimento intestinale del colesterolo e con questo di potenziare l'effetto ipocolesterolemizzante delle statine. L'uso combinato di simvastatina ed ezetimibe si pone quindi oggi come una valida alternativa all'uso della statina da sola per il raggiungimento degli obiettivi terapeutici, in particolare nei pazienti che richiedono una maggiore riduzione delle LDL.

L'aterosclerosi

Un tempo considerata una patologia eminentemente dovuta al deposito di colesterolo, la malattia aterosclerotica è oggi vista come il risultato dell'interazione tra diversi fattori di rischio, tra i quali giocano un ruolo significativo le cellule presenti nella parete arteriosa, alcune componenti ematiche e alcune proteine che scambiano "messaggi" tra le cellule. In questi processi gli aspetti infiammatori sono molto importanti¹.

In presenza di iperlipidemia, di ipertensione, dei prodotti della glico-ossidazione associati al diabete o di

Enzo Manzato

Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche, Università di Padova



citochine proinfiammatorie (spesso derivate da un eccesso di tessuto adiposo) la parete arteriosa produce molecole di adesione che facilitano l'aderenza delle cellule bianche ematiche all'endotelio. La successiva infiltrazione delle cellule ematiche nell'endotelio dipende dalla ulteriore produzione di citochine con capacità chemiotattiche.

Una volta giunte nello spazio sottoendoteliale queste cellule ematiche modulano la loro attività grazie a una serie di proteine che vanno a influenzare non solo il loro comportamento ma anche quello delle cellule muscolari lisce presenti nella parete e quello delle stesse cellule endoteliali. Queste modificazioni sono regolate da mediatori tipici dell'infiammazione e dell'immunità, come per esempio prostanoidei, leucotrieni, citochine varie e componenti del complemento.

Per effetto di questi processi le cellule muscolari lisce presenti nella media migrano nello spazio sottoendoteliale, proliferano e producono metalloproteinasi, enzimi che influenzano il processo dell'aterogenesi, perché modulano le caratteristiche biologiche dell'endotelio, l'attivazione e proliferazione cellulare, la morte cellulare e le caratteristiche della matrice extracellulare. È in questa fase che si producono le modificazioni e le ossidazioni delle lipoproteine che concorrono a mantenere attivo questo processo infiammatorio. Nel corso della progressione di queste lesioni si può formare una calcificazione oppure si formano dei depositi lipidici extracellulari che portano alla placca aterosclerotica ricca di lipidi e con un centro necrotico.

Da un punto di vista clinico le lesioni aterosclerotiche si possono schematizzare in due grandi categorie. Quelle che producono una stenosi del lume e che, presentando un piccolo centro formato da depositi lipidici con una ricca componente fibrosa e con calcificazioni, hanno uno spesso cappuccio fibroso e si accompagnano a un minore allargamento compensativo del vaso.

L'altra grande categoria è formata da lesioni con minore capacità stenosante, un più ricco deposito centrale lipidico, un cappuccio fibroso più sottile e più facilmente lacerabile e quindi fonte di trombosi. Questo secondo tipo di lesioni porta più facilmente a un rimodellamento con allargamento vasale per cui all'esame angiografico non sembrano limitare il flusso, ma in realtà si tratta delle lesioni più numerose e più facilmente soggette a complicazioni: sono in definitiva le lesioni che portano alle sindromi coronariche (o vascolari in genere) acute.

Metabolismo delle lipoproteine

Nel plasma i lipidi sono trasportati all'interno delle lipoproteine, dove si associano a proteine idrofiliche chiamate apolipoproteine. Sulla base della loro densità,

diametro, composizione e mobilità elettroforetica, le lipoproteine possono essere suddivise in quattro classi principali: chilomicroni, VLDL, LDL, HDL².

I chilomicroni, le lipoproteine di maggiori dimensioni, sono costituite principalmente da trigliceridi esogeni e sono presenti nel plasma solo nella fase post-prandiale. Le VLDL sono lipoproteine ricche di trigliceridi endogeni. Le LDL sono più piccole delle VLDL e trasportano circa i due terzi del colesterolo presente normalmente nel plasma. Le HDL sono le lipoproteine più piccole e dense.

I lipidi nel plasma seguono tre vie principali: una, detta via esogena, riguarda il metabolismo dei lipidi introdotti con la dieta; la seconda, o via endogena, inizia con la secrezione delle VLDL da parte del fegato; la terza è quella del trasporto del colesterolo dalla periferia al fegato attraverso le HDL (trasporto inverso del colesterolo).

La via esogena comprende l'assorbimento dei lipidi a livello intestinale e la secrezione dei chilomicroni dall'epitelio intestinale nel sistema linfatico. I chilomicroni, passando nei capillari, subiscono l'azione della lipasi lipoproteica che idrolizza i trigliceridi a glicerolo e acidi grassi liberi. In seguito a lipolisi mediata dalla lipasi i chilomicroni si trasformano in particelle più piccole, definite *remnants* dei chilomicroni, che vengono captati dal fegato attraverso l'interazione con recettori.

La via endogena ha inizio con la secrezione di VLDL da parte del fegato. Una volta in circolo le VLDL, come i chilomicroni, sono soggette all'azione della lipasi, che idrolizza i trigliceridi trasformando queste in particelle più piccole e più dense: le VLDL *remnants* o IDL. La grande maggioranza di questi *remnants* sono rimossi dal fegato. Dalla ulteriore lipolisi delle IDL si generano le LDL, ricche in colesterolo e con un minore contenuto di trigliceridi rispetto alle VLDL. I recettori per le LDL, presenti sulla superficie di tutte le cellule, ma attivi soprattutto nel fegato, sono i responsabili del catabolismo finale delle LDL.

Esiste un trasporto inverso del colesterolo che riporta il colesterolo dalla periferia al fegato attraverso le HDL. Le HDL nascenti possono mediare l'efflusso di colesterolo da numerose cellule (per esempio i macrofagi e gli epatociti) oppure possono essere internalizzate e riscrete come lipoproteine arricchite in colesterolo. Una volta associato alle HDL il colesterolo libero viene esterificato dalla lecitina-colesterolo acil-transferasi (LCAT).

La concentrazione plasmatica delle LDL dipende da numerosi fattori, tra i più importanti vi sono la sintesi epatica di colesterolo, il catabolismo delle LDL stesse e l'assorbimento intestinale del colesterolo. Alterazioni delle concentrazioni lipidiche possono poi essere provocate da specifiche malattie metaboliche³.

Le iperlipoproteinemie possono essere classificate in pri-

Tabella I. Effetto dei farmaci ipolipidemizzanti sui lipidi (%).

	<i>Trigliceridi</i>	<i>Colesterolo LDL</i>	<i>Colesterolo HDL</i>
Statine	↓ 20-30	↓ 25-45	↑ 2-8
Fibrati	↓ 20-70	↓ 10-30	↑ 10-30
Resine	↑ 5-10	↓ 10-40	↑ 2-8
Acido nicotinico	↓ 20-50	↓ 10-30	↑ 10-20
Acidi omega-3	↓ 10-40	↓ 5-10	↑ 5-15
Ezetimibe	↓ 5-15	↓ 15-20	↑ 2-8
Ezetimibe + simvastatina	↓ 25-30	↓ 35-61	↑ 7-9

marie o secondarie. Le prime sono causate da alterazioni metaboliche ereditarie di tipo genetico con influenze ambientali. Le secondarie sono dipendenti da malattie (diabete mellito, ipotiroidismo, obesità, alcolismo, colestasi, sindrome nefrosica, insufficienza renale) che non riguardano primariamente il metabolismo lipidico, ma che solo secondariamente provocano un'alterazione dei valori lipidici.

Tra le ipercolesterolemie familiari monogeniche quella più grave è provocata dalle mutazioni nel gene per il recettore delle LDL. Si trasmette in modo autosomico dominante, la sua frequenza in forma eterozigote è di 1:500. Patognomonica per la diagnosi è la presenza di xantomatosi tendinea nel paziente o nei parenti. La forma più frequente di ipercolesterolemia è comunque quella familiare poligenica, nella quale più alterazioni genetiche concorrono ad aumentare le concentrazioni plasmatiche di colesterolo. La forma più frequente di dislipidemia tra i pazienti infartuati resta però l'iperlipidemia familiare combinata che si manifesta con valori alterati di colesterolo e/o trigliceridi, con analoghi variabili valori nei familiari. Meno aterogena pare essere l'ipertrigliceridemia, se non si accompagna ad alterazioni delle LDL o delle HDL.

Farmaci ipolipidemizzanti

Per la correzione delle iperlipidemie si deve fare ricorso a modificazioni dello stile di vita (attività fisica, alimentazione ipolipidica, controllo del peso corporeo) e, quando necessario, aggiungere un farmaco. Esistono diversi farmaci ipolipidemizzanti: alcuni con prevalente azione ipocolesterolemizzante e altri a prevalente azione ipotrigli-

ceridemizzante. Tra i primi si possono includere le resine a scambio anionico, l'acido nicotinico, gli inibitori della sintesi del colesterolo o statine e l'ezetimibe (inibitore dell'assorbimento intestinale del colesterolo). Tra i secondi sono da considerare i fibrati e gli oli di pesce o acidi grassi poli-insaturi della serie omega-3 (Tab. I)⁴.

Le *resine* a scambio anionico, colestiramina e colestipol, legando gli acidi biliari nell'intestino, aumentano l'attività dei recettori per le LDL e quindi provocano una riduzione del colesterolo LDL. Queste resine, per quanto utili, sono poco piacevoli al gusto e i loro effetti collaterali più frequenti sono i disturbi gastrointestinali e in particolare la stipsi.

L'*acido nicotinico* riduce la lipolisi nel tessuto adiposo e la sintesi epatica dei trigliceridi, producendo un effetto ipotrigliceridemizzante, ipocolesterolemizzante delle LDL e un aumento delle HDL. Un comune effetto collaterale dell'acido nicotinico è la vasodilatazione cutanea, che lo rende difficilmente tollerato e quindi scarsamente utilizzabile. Altri suoi effetti collaterali sono il peggioramento della tolleranza glucidica, i disturbi gastrointestinali e l'aumento delle transaminasi.

Le *statine* sono i farmaci con la più potente azione di riduzione del colesterolo LDL; a questa si accompagna un modesto incremento del colesterolo HDL e una riduzione dei trigliceridi. L'enzima che regola la sintesi del colesterolo è l'idrossi-metil-glutaril-coenzima-A (HMG-CoA) reduttasi. Le statine sono analoghi strutturali dell'HMG-CoA e quindi inibiscono in maniera competitiva l'enzima HMG-CoA reduttasi. A seguito della ridotta disponibilità intracellulare di colesterolo si attivano i recettori che legano le LDL con una maggiore rimozione di LDL dal plasma.

L'entità dell'effetto ipocolesterolemizzante è variabile tra il 20 e il 60% ed è in parte legata al dosaggio delle statine stesse: il raddoppio della dose di statina porta a un maggior effetto ipocolesterolemizzante dell'ordine del 5-7%. Il mancato raddoppio dell'efficacia delle statine al raddoppiare del loro dosaggio viene in parte

spiegato dal fatto che l'organismo mette in atto un meccanismo compensatorio alla riduzione della sintesi di colesterolo nel fegato. Questo meccanismo compensatorio si estrinseca in un aumento dell'assorbimento intestinale del colesterolo stesso, che in parte vanifica l'effetto del maggiore dosaggio della statina⁵.

Gli effetti collaterali più frequenti osservati con le statine sono gli aumenti delle transaminasi (in circa l'1% dei trattati), che sono per lo più modesti e transitori; inoltre si possono verificare (con frequenza molto inferiore rispetto a quella con la quale si osservano aumenti delle transaminasi) effetti collaterali a carico dei muscoli: aumenti di CPK, mialgia, miosite o, molto di rado, rhabdomiolisi, con possibile secondaria insufficienza renale.

L'ezetimibe, inibitore dell'assorbimento intestinale del colesterolo, riduce selettivamente l'assorbimento dello stesso, lasciando inalterato l'assorbimento di tutti gli altri composti (lipidi compresi) presenti nell'intestino⁶. La riduzione dell'assorbimento intestinale del colesterolo comporta una riduzione della colesterolemia (dell'ordine del 15-20%)⁷. Questo farmaco trova però il suo impiego di elezione nell'associazione con una statina, venendo così a ottenere una duplice inibizione della sintesi e dell'assorbimento intestinale del colesterolo⁸. Questa duplice inibizione ottiene un potenziamento dell'effetto ipocolesterolemizzante dei singoli farmaci.

I fibrati agiscono soprattutto riducendo i trigliceridi e aumentando il colesterolo HDL. Con i fibrati si riducono i trigliceridi dal 20-30% fino al 60-70% e il colesterolo HDL aumenta del 10-30%. I fibrati attivano nel fegato alcuni recettori nucleari (*Peroxisome-Proliferator-Activated Receptor*, PPAR) che regolano l'attività di diversi geni con il risultato che viene stimolata la produzione di enzimi che ossidano gli acidi grassi e la produzione di lipasi lipoproteica, che aumenta la lipolisi dei trigliceridi circolanti. Gli effetti collaterali più frequentemente osservabili con questi farmaci sono gli aumenti delle transaminasi.

Gli oli di pesce o *acidi grassi poli-insaturi della serie omega-3* alla dose di 2-4 g al giorno hanno un effetto ipotrigliceridemizzante riducendo la sintesi dei trigliceridi nel fegato e aumentando l'ossidazione lipidica; possono essere usati in associazione con le statine quando si voglia incrementare l'effetto di riduzione della trigliceridemia.

Colesterolo e rischio vascolare

La relazione fra LDL colesterolo ed eventi coronarici costituisce oggi una dimostrazione ormai acquisita⁹. Questa relazione trova delle giustificazioni prima sul piano sperimentale di laboratorio e poi in ambito clinico. In-

fatti, esistono ormai numerosissimi lavori che hanno dimostrato come in presenza di elevate concentrazioni di LDL, ancora di più se si tratta di LDL modificate in qualche modo, si verificano delle abnormi risposte cellulari che sono interpretabili come gli eventi iniziali legati al processo aterosclerotico.

Le dimostrazioni sperimentali sono state poi confermate dai dati sugli animali resi ipercolesterolemici con interventi dietetici e più recentemente a seguito di modificazioni del loro patrimonio genetico. In questi animali la progressione delle lesioni aterosclerotiche appare tanto più precoce ed estesa quanto maggiore è l'alterazione delle concentrazioni delle lipoproteine LDL. A questi studi si accompagnavano già da tempo le osservazioni che in alcuni particolari pazienti con grave ipercolesterolemia si verificavano precoci episodi di coronaropatia. Questi pazienti sono oggi chiaramente inquadrabili tra quelli affetti da ipercolesterolemia familiare con deficit recettoriale più o meno grave (etero- od omo-zigoti)³.

A queste osservazioni si sono poi aggiunti i risultati di diverse indagini di popolazione. Primo tra tutti è stato lo studio di Framingham, che ha documentato la relazione esistente tra colesterolo totale ed eventi coronarici. Nel successivo studio MRFIT (*Multiple Risk Factor Intervention Trial*) si evidenziò che il rischio di eventi coronarici iniziava ad aumentare già a partire da valori di colesterolemia totale vicini a 150 mg/dl⁹.

A queste osservazioni sul colesterolo totale si sono poi aggiunte, con l'estendersi dei dosaggi delle differenti frazioni lipoproteiche (in particolare con il dosaggio del colesterolo HDL), le valutazioni specifiche del valore differenziale di LDL rispetto ad HDL. Si venne così ad apprezzare il ruolo protettivo delle seconde a fronte del ruolo aterogeno delle prime (Tab. II)¹⁰.

Questi rilievi sono stati effettuati anzitutto in soggetti sani, cioè esenti da patologia vascolare. Ma il ruolo delle lipoproteine quali fattori di rischio o protettivi nei confronti degli eventi vascolari non si limita a questi soggetti; infatti diversi studi hanno confermato che anche in soggetti già affetti da patologia vascolare (in particolare coronarica) i valori lipoproteici continuano a mantenere un importante significato in termini di prognosi cardiovascolare¹¹.

Sulla scorta di queste informazioni di tipo osservazionale era logico che si cercasse di prevenire gli eventi vascolari con interventi atti a ridurre i valori lipidemici. I primi lavori di tale tipo avevano utilizzato interventi di tipo dietetico oppure farmaci (come le resine o i fibrati) dotati di una limitata capacità di riduzione del colesterolo plasmatico, ottenendo peraltro risultati abbastanza incoraggianti. In uno studio venne utilizzato anche il bypass ileale parziale in soggetti coronaropatici al fine di ridurre la colesterolemia, ottenendo significativi benefici.

Tabella II. Classificazione dei valori lipidici (mg/dl) secondo le linee guida NCEP ATP III²⁵.

Colesterolo LDL	
< 100	ottimale
100-129	quasi ottimale o sopra-ottimale
130-159	moderatamente alto
160-189	alto
≥ 190	molto alto
Colesterolo totale	
> 200	desiderabile
200-239	moderatamente alto
≥ 240	alto
Colesterolo HDL	
< 40	basso
≥ 60	alto

I risultati in termini sia di riduzione del colesterolo sia di prevenzione cardiovascolare sono notevolmente migliorati con l'introduzione delle statine nell'uso clinico¹².

La prima dimostrazione di efficacia delle statine è venuta con lo studio 4S (*Scandinavian Simvastatin Survival Study*), studio di prevenzione secondaria con simvastatina verso placebo in soggetti con malattia cardiovascolare ed ipercolesterolemia: in 4.444 soggetti la simvastatina dopo un follow-up di 5,4 anni ha ridotto significativamente oltre che tutte le cause di mortalità, anche la mortalità cardiovascolare, gli eventi coronarici maggiori e l'infarto del miocardio non fatale¹³.

Nello studio WOSCOPS (*West Of Scotland Coronary Prevention Study*) 6595 uomini di età compresa tra 45 e 64 anni e con colesterolo medio di 272 mg/dl sono stati trattati con placebo o con 40 mg di pravastatina al giorno per un periodo medio di 4,9 anni e si è osservata una significativa riduzione del rischio relativo di eventi coronarici maggiori, con risultati simili per quanto riguardava gli infarti fatali e quelli non fatali e la mortalità totale cardiovascolare¹⁴.

In un altro dei primi studi di prevenzione primaria condotto con statine, AFCAPS/TexCAPS (*Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study*), è stata usata la lovastatina al dosaggio di 20-40 mg al giorno o il placebo su un totale di 6605 soggetti che avevano un colesterolo totale medio di 221 mg/dl. Dopo un periodo medio di follow-up di 5,2 anni si è osservata una significativa riduzione del rischio relativo di eventi coronarici maggiori, di infarto e degli interventi di rivascolarizzazione coronarica¹⁵.

Nel CARE (*Cholesterol and Recurrent Events*) Trial, studio di prevenzione secondaria con pravastatina verso placebo in soggetti con pregresso infarto del miocardio e livelli di colesterolo totale inferiori a 240 mg/dl, su un totale di 4159 soggetti, dopo 5 anni di follow-up la pravastatina ha ridotto significativamente la mortalità cardiovascolare, gli eventi coronarici maggiori, la rivascolarizzazione coronarica e l'ictus cerebrale¹⁶. Nel LIPID (*Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease*), studio di prevenzione secondaria, la pravastatina ha ridotto gli eventi attribuibili alla coronaropatia fatale e gli infarti¹⁷.

L'HPS (*Heart Protection Study*) ha scelto soggetti con un elevato rischio cardiovascolare globalmente considerato (ma con valori di colesterolo totale comunque superiori a 135 mg/dl) e ha dimostrato una significativa riduzione del rischio cardiovascolare nei soggetti trattati con statina rispetto a quelli trattati con placebo¹⁸. L'HPS ha dimostrato che la simvastatina 40 mg è in grado di ridurre il colesterolo LDL in modo significativo e costante e ha dimostrato il vantaggio in termini di prevenzione cardiovascolare indipendentemente dai livelli basali di colesterolo nei pazienti trattati¹⁸.

Lo studio PROSPER (*Pravastatin in Elderly Individuals at Risk of Vascular Disease*) è stato destinato esclusivamente agli anziani con storia di malattia cardiovascolare o fattori di rischio, che hanno ricevuto pravastatina o placebo per un follow-up medio di 3,2 anni. La statina ha ridotto significativamente l'*end-point* primario costituito da morte per coronaropatia, incidenza di infarto miocardico non fatale e ictus fatale e non fatale²⁰.

L'ASCOT-LLA (*Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid Lowering Arm*) è uno studio di prevenzione primaria condotto in ipertesi nei quali la terapia con ipocolesterolemizzanti non fosse chiaramente indicata e cioè con un colesterolo totale fino a 251 mg/dl. I soggetti arruolati sono stati trattati con 10 mg di atorvastatina, e dopo un follow-up medio di 3,3 anni tale terapia ha permesso di ridurre l'infarto fatale e non fatale in maniera statisticamente significativa, con un beneficio che è emerso già nel primo anno di trattamento²¹.

Negli ultimi anni si sono conclusi alcuni studi interessanti nei quali veniva confrontata l'efficacia in termini di prevenzione vascolare di una riduzione più aggressiva della colesterolemia rispetto a una terapia meno intensa. I risultati di questi studi hanno in genere dimostrato l'utilità di una maggiore riduzione del colesterolo^{22 23}.

Anche gli ultimi studi di intervento con statine hanno quindi confermato con coerenza l'utilità di questi farmaci nella prevenzione cardiovascolare. Certamente i valori di colesterolemia, per i quali le statine hanno dimostrato di portare un effetto di riduzione degli eventi vascolari,

sono ben al di sotto di quanto solo fino a qualche anno fa si poteva ipotizzare²⁴.

Per concludere queste considerazioni è opportuno ricordare come una recente meta-analisi di questi studi abbia confermato il messaggio che la riduzione del colesterolo con le statine risulta utile in ampi strati di pazienti e che il beneficio è proporzionale all'entità della riduzione del colesterolo LDL ottenuta nel corso di questi studi¹². Questi ulteriori dati permettono di affermare che la colesterolemia resta il parametro ancora più strettamente legato agli eventi anche in soggetti sottoposti a terapia.

L'obiettivo terapeutico

L'obiettivo terapeutico per il colesterolo è il valore che in un singolo paziente (tenuto conto delle sue caratteristiche cliniche) deve essere raggiunto in seguito a interventi di tipo comportamentale e/o farmacologico (Tab. III)²⁴. Per quanto riguarda il colesterolo sono stati citati alcuni dei numerosi studi di intervento, e loro meta-analisi, che documentano l'utilità del raggiungimento di determinati obiettivi. Questi studi sono stati effettuati

usando diversi tipi di intervento: dieta, by-pass ileale parziale, resine sequestranti gli acidi biliari, fibrati, statine. È noto come i risultati di questi studi abbiano influenzato la revisione delle linee guida per il trattamento dell'ipercolesterolemia, nelle quali è stato definito il concetto di rischio cardiovascolare e sono stati rivisti gli obiettivi terapeutici per i valori di colesterolemia^{24 25}.

Il raggiungimento degli obiettivi terapeutici per quanto riguarda la colesterolemia è facilitato da quando sono a disposizione le statine. Con questi farmaci, infatti, il raggiungimento dell'obiettivo terapeutico nella maggior parte dei pazienti è condizionato dal dosaggio della statina, dal momento che (come già ricordato) un raddoppio del dosaggio della stessa si accompagna in genere a un incremento dell'attività ipocolesterolemizzante dell'ordine del 5-7%.

La convenienza di ottenere valori di colesterolemia più bassi in determinati pazienti ad alto rischio rende necessario un più intensivo intervento farmacologico per la riduzione del colesterolo. Proprio in questi pazienti però meno frequentemente vengono raggiunti gli obiettivi terapeutici. Questo è stato dimostrato in diverse osservazioni ed è stato in parte ascritto o a una scarsa attenzione del medico nei confronti della terapia ipocolesterolemizzante, che anche se prescritta non era poi adeguatamente modulata per raggiungere l'obiettivo terapeutico²⁶, o alla scarsa efficacia

Tabella III. Obiettivi terapeutici (mg/dl) in gruppi di soggetti secondo le linee guida NCEP ATP III²⁴.

Obiettivi terapeutici del colesterolo LDL

Rischio alto:	in presenza di malattia coronarica o di equivalente di malattia coronarica (rischio a 10 anni > 20%)	LDL < 100 mg/dl (opzionale < 70)
Rischio moderatamente alto:	in presenza di 2 o più fattori di rischio (rischio a 10 anni 10-20%)	LDL < 130 mg/dl
Rischio moderato:	in presenza di 2 o più fattori di rischio (rischio a 10 anni < 10%)	LDL < 130 mg/dl
Rischio basso:	da 0 a 1 fattore di rischio	LDL < 160 mg/dl
Fattori di rischio:	fumo di sigaretta, ipertensione ($\geq 140/90$ mmHg o terapia antipertensiva), basso colesterolo HDL (< 40 mg/dl), storia familiare di cardiopatia ischemica precoce (nei parenti uomini di primo grado prima di 55 anni e prima di 65 anni nelle parenti donne di primo grado), età (≥ 45 anni negli uomini e ≥ 55 anni nelle donne)	
Fattori di rischio equivalenti alla presenza di malattia coronarica:	manifestazioni cliniche di malattia aterosclerotica in distretti non coronarici (arteriopatia degli arti inferiori, aneurisma dell'aorta addominale e malattia delle carotidi (attacco ischemico transitorio o ictus di origine carotidea o stenosi > 50% di una carotide) diabete e presenza di 2 o più fattori di rischio con un rischio a 10 anni di eventi coronarici > 20%)	

delle statine, anche quando usate ad alti dosaggi. A queste possibili cause deve essere aggiunto il fatto che l'incremento del dosaggio della statina non risulta sempre possibile.

Infatti, un aspetto da considerare nell'uso delle statine, soprattutto ai dosaggi più alti, sta nell'incidenza degli effetti collaterali. L'incidenza di effetti collaterali da statine è bassa, ma è dimostrato che con l'aumento del dosaggio di questi farmaci vi è anche un incremento degli eventi avversi, soprattutto aumento delle transaminasi e delle complicanze muscolari²⁷. È necessario valutare quando sia più conveniente un'ulteriore riduzione del colesterolo, aumentando il dosaggio di statina, quando sia più conveniente accettare il livello di colesterolemia raggiunto (considerando di aver ottenuto così un buon compromesso tra costi e benefici) oppure quando non sia da intraprendere un'associazione di farmaci ipocolesterolemizzanti. In quest'ultimo caso l'uso associato di ezetimibe e di simvastatina costituisce una nuova interessante opportunità.

Ezetimibe

Le principali fonti del colesterolo plasmatico sono la biosintesi epatica e l'assorbimento intestinale (Fig. 1). Ogni giorno si introducono con l'alimentazione circa 300-500 mg di colesterolo che nell'intestino si mescolano con i circa 1000 mg di colesterolo che è contenuto nella bile. Circa il 50% del colesterolo presente nell'intestino tenue viene assorbito ed il rimanente viene perso con le feci.

Il nostro organismo ha poche possibilità di eliminare l'eventuale colesterolo presente in eccesso: ciò può avvenire o mediante la trasformazione del colesterolo in acidi biliari oppure attraverso la eliminazione di cellule. Nelle cellule, in particolare nelle membrane cellulari, si trova una quantità significativa di colesterolo. Coleste-

Figura 1. Schema dei principali momenti metabolici del colesterolo nell'organismo. La sintesi epatica e l'assorbimento del colesterolo presente nell'intestino contribuiscono a incrementare il patrimonio di colesterolo dell'organismo. La maggior parte del colesterolo presente nell'intestino è di origine biliare. Il colesterolo può essere eliminato dall'organismo come tale nelle feci (dove si trova assieme ad altri steroli neutri) o previa trasformazione in acidi biliari (che solo in parte vengono persi con le feci, perché vengono in parte assorbiti e riutilizzati nel ricircolo entero-epatico).

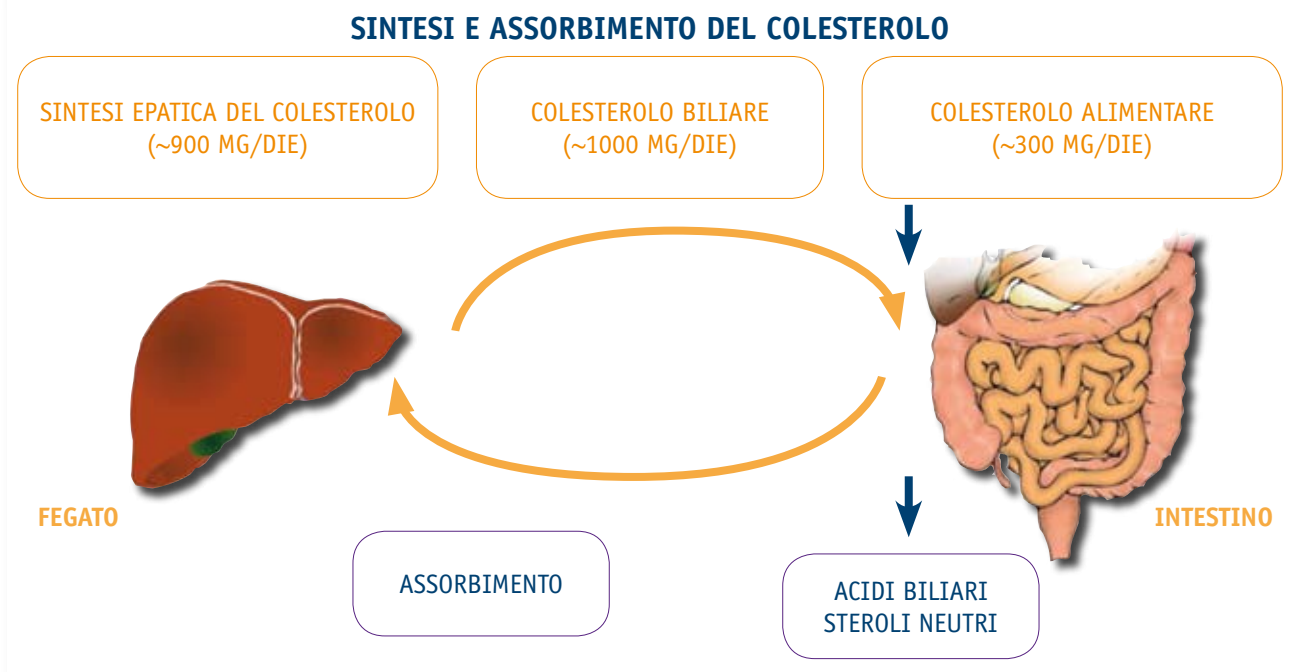
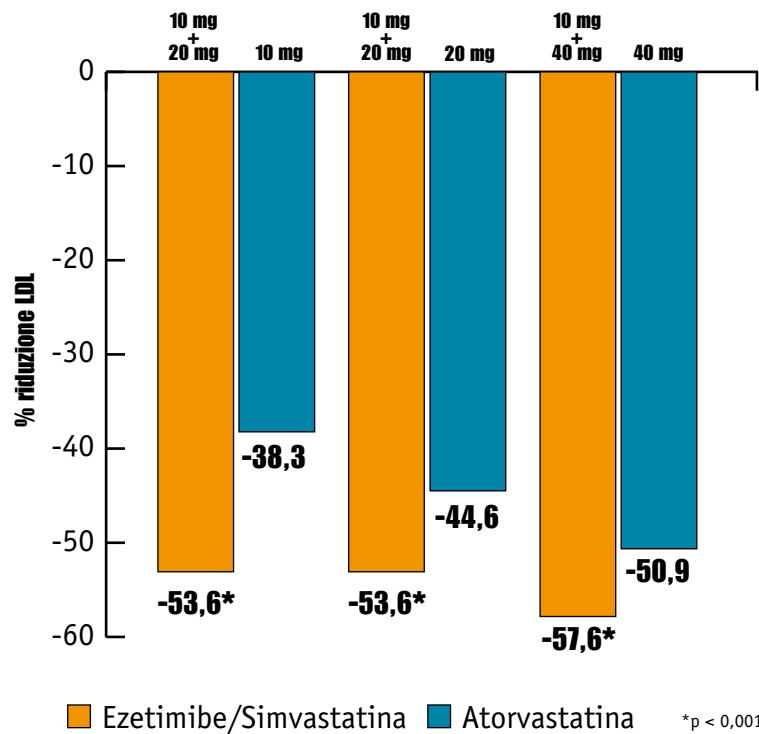


Figura 2. Riduzioni medie del colesterolo LDL nel corso di trattamento con dosaggi variabili di atorvastatina (da 10 a 40 mg/die) confrontati con le riduzioni osservate nel corso di trattamento con ezetimibe (10 mg/die) associato a simvastatina (20/40 mg) in pazienti diabetici²⁸.



rolo può quindi essere perso con la desquamazione cellulare cutanea (in quantità peraltro molto limitate, se si eccettuano i rari casi di pazienti con forme floride di psoriasi in fase desquamativa); una quantità significativa di colesterolo viene persa con la perdita continua delle cellule dell'epitelio intestinale, e parte di questo colesterolo si rende però disponibile per essere nuovamente assorbito dall'intestino.

Il mantenimento di una quantità stabile di colesterolo nell'organismo *in toto* viene assicurato da uno stretto bilancio tra la quantità di colesterolo quotidianamente sintetizzata *ex novo* o assorbita dall'intestino e quella che invece viene persa a seguito della trasformazione in acidi biliari o con la perdita di cellule.

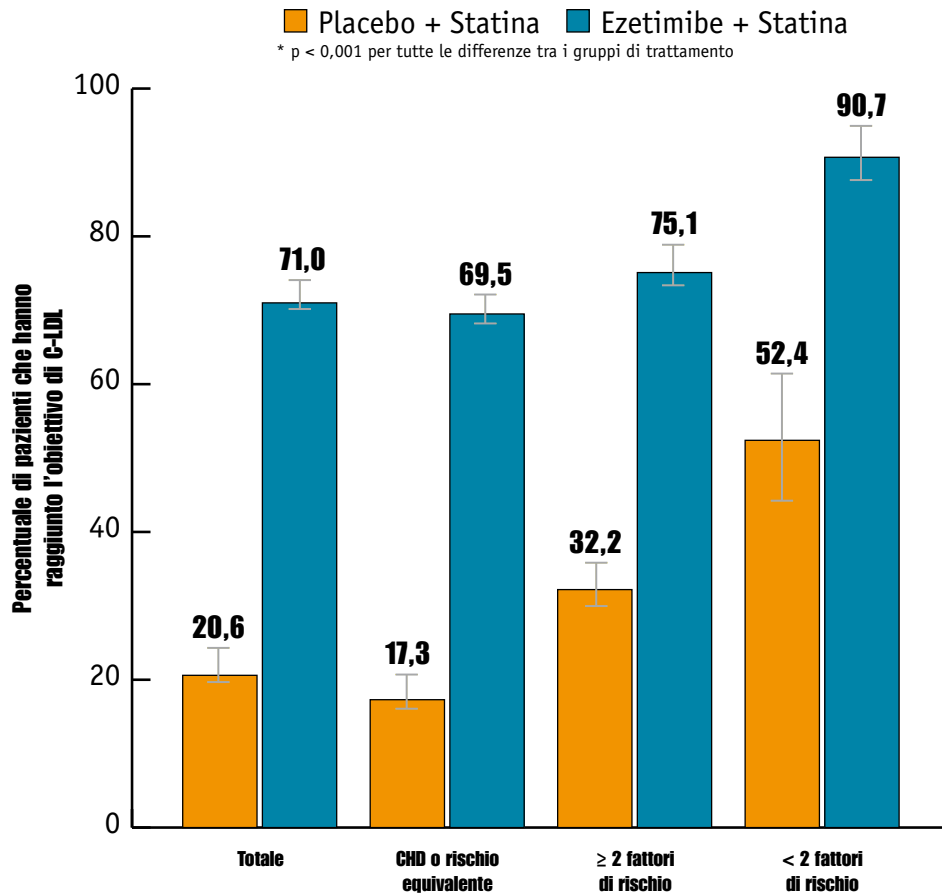
Il colesterolo viene assorbito dalla mucosa intestinale grazie a un meccanismo specifico che coinvolge una proteina trasportatrice, che si trova nell'orletto a spazzola delle cellule intestinali²⁹. Questa proteina (*Niemann-pick C1 Like 1*, NPC1L1) è fondamentale nel controllare le concentrazioni di colesterolo nell'enterocita, in quanto la sua espressione aumenta se il colesterolo nella cellula si riduce e viceversa. Un ridotto assorbimento intestina-

le di colesterolo comporta una minore disponibilità epatica dello stesso. In condizioni di ridotta disponibilità di colesterolo l'epatocita tende a incrementarne la sintesi e al tempo stesso aumenta la captazione delle LDL, con una riduzione delle concentrazioni ematiche del colesterolo LDL.

Ezetimibe, legandosi alla proteina NPC1L1 nell'enterocita, produce una riduzione dell'assorbimento intestinale del colesterolo di circa il 50%³⁰. Questo farmaco, se utilizzato da solo, porta a una riduzione del colesterolo delle LDL di circa il 15-20%. La riduzione del colesterolo LDL prodotta da ezetimibe si verifica anche in assenza di colesterolo introdotto con la dieta. È stato infatti dimostrato che in soggetti vegetariani (soggetti che quindi non introducono colesterolo con l'alimentazione) ezetimibe risulta efficace nel ridurre la colesterolemia: ciò è spiegabile con il fatto che ezetimibe in questi soggetti

MEDIA
 Aggiornamento e Formazione in Diabetologia e Malattie Metaboliche

Figura 3. Percentuale di pazienti che raggiungono il loro obiettivo terapeutico quando sono trattati solo con statine rispetto alla percentuale di pazienti che raggiungono tali obiettivi quando sono trattati con ezetimibe più una statina³⁴.



riduce l'assorbimento intestinale del colesterolo presente nella bile (che è in genere una quantità doppia di quella introdotta con la dieta)³¹.

Ezetimibe trova però la sua applicazione di elezione quando viene associato con una statina, perché ne potenzia l'azione grazie a una duplice inibizione sia della sintesi sia dell'assorbimento del colesterolo³². La duplice inibizione dell'assorbimento del colesterolo operata da ezetimibe e della sintesi epatica dello stesso operata dalla statina genera un effetto cooperativo, dato che i meccanismi d'azione si influenzano vicendevolmente,

potenziando l'effetto ipocolesterolemizzante. La combinazione di queste due classi di farmaci con meccanismi diversi, ma che influenzano entrambi i meccanismi di controllo della colesterolemia, può rappresentare quindi l'approccio ottimale per il raggiungimento dell'obiettivo terapeutico in pazienti a rischio vascolare o nei quali non sia opportuno l'uso della statina da sola^{33 34}.

Diversi studi hanno valutato la capacità ipocolesterolemizzante di ezetimibe in monoterapia e dello stesso in associazione con statina. Con questa associazione sono stati riportati notevoli risultati in termini di raggiungimento di obiettivi terapeutici. Lo studio multicentrico EASE (*Ezetimibe Add-on to Statin for Effectiveness*) ha valutato l'effetto di ezetimibe associato alla statina in pazienti che non raggiungevano i valori di LDL indicati dalle linee guida dell'ATP III³⁵. Nei pazienti trattati con

statina più ezetimibe l'ulteriore riduzione delle LDL prodotta da ezetimibe (risultata di circa il 26%) ha permesso di raggiungere gli obiettivi di LDL stabiliti dalle linee guida nel 71% dei pazienti (rispetto al 21% di quelli trattati con sola statina) avendo il gruppo a più alto rischio cardiovascolare raggiunto il proprio obiettivo nel 69% dei pazienti (rispetto al 17%).

Per quanto riguarda il profilo di sicurezza, le percentuali di effetti collaterali di ezetimibe più statine sono sostanzialmente sovrapponibili a quelle delle sole statine e non sono state finora osservate significative interazioni con farmaci di impiego comune³⁶.

Diversi studi in corso intendono valutare l'effetto di ezetimibe sulle patologie vascolari, tra questi l'ENHANCE (*Ezetimibe and simvastatin in Hypercholesterolemia enhance atherosclerosis regression*), che valuta la regressione dello spessore medio-intimale carotideo in 725 pazienti con ipercolesterolemia familiare eterozigote trattati con simvastatina 80 mg più ezetimibe 10 mg o placebo.

Lo studio SEAS (*Simvastatin and Ezetimibe in patients with Aortic Stenosis*) prevede il coinvolgimento di 1400 pazienti a elevato rischio coronarico trattati con simvastatina 40 mg + ezetimibe 10 mg o placebo, valutando la progressione della stenosi e soprattutto la prevenzione degli eventi cardiovascolari.

Uno studio su pazienti con insufficienza renale cronica (ad alto rischio di complicanze vascolari) ha dimostrato l'utilità e la sicurezza di 20 mg di simvastatina + 10 di ezetimibe nella riduzione delle LDL. A questo è seguito lo studio SHARP (*Study of Heart And Renal Protection*) in pazienti nefropatici cronici che sono trattati con le stesse modalità, con l'intento di valutare l'eventuale protezione nei confronti di eventi cerebro- e cardiovascolari maggiori.

Infine, lo studio IMPROVE-IT (*Improved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial*) valuta, su circa 10.000 pazienti con sindrome coronarica acuta, l'efficacia nel ridurre morte, infarto del miocardio e riospedalizzazione per sindrome coronarica acuta o rivascolarizzazione, di ezetimibe 10 mg più simvastatina 40 mg verso simvastatina 40 mg in monoterapia.

Conclusioni

In conclusione, è ormai ben dimostrata l'utilità della riduzione della colesterolemia ai fini di un'efficace prevenzione cardiovascolare. L'introduzione di ezetimibe tra i farmaci ipocolesterolemizzanti costituisce un'importante novità, perché questo farmaco, riducendo l'assorbimento intestinale del colesterolo, comporta una significativa riduzione dei valori di colesterolo LDL se usato in associazione con una statina, dal momento che questa associazione produce un vicendevole potenziamento

dell'effetto ipocolesterolemizzante. Ezetimibe, che si è dimostrato efficace in tutte le forme di ipercolesterolemia, presenta un elevato profilo di sicurezza e, quando associato alla statina, permette ad una percentuale molto maggiore di pazienti di ottenere i valori di colesterolo suggeriti dalle attuali linee guida per la prevenzione cardiovascolare.

Bibliografia

- Libby P, Theroux P. *Pathophysiology of coronary artery disease*. *Circulation* 2005;111:3481-8.
- Fellin R, Vigna G, Zuliani G, Manzato E. *Disordini del metabolismo delle lipoproteine*. In: Crepaldi G, Baritussio A, eds. *Trattato di medicina interna*. Padova: Piccin 2002: 1433-62.
- Durrington P. *Dyslipidaemia*. *Lancet* 2003;362:717-31.
- Pahan K. *Biomedicine and diseases: lipid-lowering drugs*. *Cell Mol Life Sci* 2006;64:745-52.
- Thompson GR, O'Neill F, Seed M. *Why some patients respond poorly to statins and how this might be remedied*. *Eur Heart J* 2002;23:200-6.
- Darkes MJ, Poole RM, Goa KL. *Ezetimibe*. *Am J Cardiovasc Drugs* 2003;3:67-76.
- Goldberg AC, Sapre A, Liu J, Capece R, Mitchel YB. *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.
- Harris M. *Ezetimibe*. *Drugs Today* 2003;39:229-47.
- Martin MJ, Hulley SB, Browner WS, Kuller LH, Wentworth D. *Serum cholesterol, blood pressure, and mortality: implications from a cohort of 361 662 men*. *Lancet* 1986;2:933-6.
- Ansell BJ, Watson KE, Fogelman AM, Navab M, Fonarow GC. *High-density lipoprotein function. Recent advances*. *J Am Coll Cardiol* 2005;46:1792-8.
- Pekkanen J, Linn S, Heiss G, Suchindran CM, Leon A, Rifkin BM, et al. *Ten-year mortality from cardiovascular disease in relation to cholesterol level among men with and without preexisting cardiovascular disease*. *N Engl J Med* 1990;322:1700-7.
- Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators. *Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90 056 participants in 14 randomised trials of statins*. *Lancet* 2005;366:1267-78.
- The Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. *Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S)*. *Lancet* 1994;344:1383-9.
- Shepherd J, Cobbe SM, Ford I, Isles CG, Lorimer AR, Macfarlane PW, et al. *Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia*. *N Engl J Med* 1995;333:1301-7.

- ¹⁵ Downs JR, Clearfield M, Weis S, Whitney E, Shapiro DR, Beere PA, et al. *Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with average cholesterol levels: results of the AFCAPS/TexCAPS. Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study.* JAMA 1998;279:1615-22.
- ¹⁶ Sacks FM, Pfeffer MA, Moyé LA, Rouleau JL, Rutherford JD, Cole TG, et al. *The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. Cholesterol and Recurrent Events Trial Investigators.* N Engl J Med 1996;335:1001-9.
- ¹⁷ The Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischemic Disease (LIPID) Study Group. *Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels.* N Engl J Med 1998;339:1349-57.
- ¹⁸ 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.
- ¹⁹ Jain MK, Ridker PM. *Anti-inflammatory effects of statins: clinical evidence and basic mechanisms.* Nature Drug Discovery 2005;4:977-85.
- ²⁰ Shepherd J, Blauw GJ, Murphy MB, Bollen EL, Buckley BM, Cobbe SM, et al. *Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (PROSPER): a randomised controlled trial.* Lancet 2002;360:1623-30.
- ²¹ Sever PS, Dahlof B, Poulter NR, Wedel H, Beevers G, Caulfield M, et al. *Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial – Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomised controlled trial.* Lancet 2003;361:1149-58.
- ²² Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, Rader DJ, Rouleau JL, Belder R, et al. *Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes.* N Engl J Med 2004;350:1495-504.
- ²³ La Rosa JC, Grundy SM, Waters DD, Shear C, Barter P, Fruchart J-C, et al. *Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease.* N Engl J Med 2005;352:1425-35.
- ²⁴ Grundy SM, Cleeman JI, Merz CN, Brewer HB Jr, Clark LT, Hunninghake DB, et al. *Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III Guidelines.* J Am Coll Cardiol 2004;44:720-32.
- ²⁵ 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.
- ²⁶ Van Ganse E, Laforest L, Alemao E, Davies G, Gutkin S, Yin D. *Lipid-modifying therapy and attainment of cholesterol goals in Europe: the Return on Expenditure Achieved for Lipid Therapy (REALITY) study.* Curr Med Res Opin 2005;21:1389-99.
- ²⁷ McKenney JM, Michael H, Davidson MH, Jacobson TA, Guyton JR. *Final conclusions and recommendations of the national lipid association statin safety assessment task force.* Am J Cardiol 2006;97(Suppl.):C89-94.
- ²⁸ Mazzone T, Goldberg RB, Guyton JR, et al. *Ezetimibe/simvastatin (E/S) vs. atorvastatin in hypercholesterolemic patients with type 2 diabetes.* EASD meeting 2006, Copenhagen (Denmark).
- ²⁹ Altmann SW, Davis HR Jr, Zhu LJ, Yao X, Hoos LM, Tetzloff G, et al. *Niemann-Pick C1 Like 1 protein is critical for intestinal cholesterol absorption.* Science 2004;303:1201-4.
- ³⁰ Sudhop T, Lütjohann 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.
- ³¹ Clarenbach JJ, Reber M, Lütjohann D, von Bergmann K, Sudhop T. *The lipid-lowering effect of ezetimibe in pure vegetarians.* J Lipid Res published September 11, 2006, doi:10.1194/jlr.P600009-JLR200.
- ³² Mauro VF, Tuckerman CE. *Ezetimibe for management of hypercholesterolemia.* Ann Pharmacother 2003;37:839-48.
- ³³ Ballantyne CM, Abate N, Yuan Z, King TR, Palmisano J. *Dose-comparison study of the combination of ezetimibe and simvastatin (Vytorin) versus atorvastatin in patients with hypercholesterolemia: the Vytorin Versus Atorvastatin (VYVA) Study.* Heart J 2005;149:464-73.
- ³⁴ Cruz-Fernandez JM, Bedarida GV, Adgey J, Allen C, Johnson-Levonas AO, Massaad R. *Efficacy and safety of ezetimibe co-administered with ongoing atorvastatin therapy in achieving low-density lipoprotein goal in patients with hypercholesterolemia and coronary heart disease.* Int J Clin Pract 2005;59:619-27.
- ³⁵ Pearson TA, Denke, 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.
- ³⁶ Kosoglou T, Statkevich P, Amy O, Levonas AO, John F, Paolini JF, et al. *Ezetimibe. A review of its metabolism, pharmacokinetics and drug interactions.* Clin Pharmacokinet 2005;44:467-94.

Realizzato con il sostegno non condizionato di Merck Sharp & Dohme (Italia) S.p.A.



Merck Sharp & Dohme (Italia) S.p.A. – Via G. Fabbroni 6 – 00191 Roma
www.univadis.it

Parole chiave

Diabete mellito • Rischio cardiovascolare • Prevenzione

Key words*Diabetes mellitus • Cardiovascular risk • Prevention*

La prevalenza di diabete mellito è in aumento nelle popolazioni occidentali e questo fenomeno ha fatto addirittura parlare di "epidemia diabete". Pur evitando qualsiasi allarmismo, rimane il fatto incontrovertibile che più del 6% dei nostri pazienti è affetto da questa malattia (approssimativamente ≥ 90 soggetti per ogni Medico di Medicina Generale [MMG] "massimalista") e che questi malati, ad alto rischio per patologia cardiovascolare (CV), richiedono adeguati interventi preventivi. Gli obiettivi ideali sono sintetizzati nella Tabella I.

È del tutto evidente come nella realtà quotidiana la situazione ideale sia assolutamente eccezionale e come, di conseguenza, centinaia di migliaia di diabetici in Italia siano esposti a un rischio superiore a quello teoricamente ottenibile sfruttando in pieno tutti gli strumenti preventivi. Le domande che inevitabilmente ci si pongono sono le seguenti:

- Lo sforzo deve essere uguale per tutti i pazienti, o è possibile individuare sottogruppi con rischio CV differente?
- Quali sono gli ostacoli principali per il medico?
- L'attuale normativa consente di assistere in modo adeguato questi malati?

Non è certo possibile esaminare questi problemi in dettaglio, ma può essere utile una riflessione focalizzata sugli aspetti essenziali

Tutti i diabetici hanno lo stesso rischio CV?

Tutte le linee guida considerano la presenza di diabete mellito di tipo 2 come equivalente alla presenza di malattia coronarica. Sicuramente questa patologia compor-

Rischio cardiovascolare globale: diabete e normative

ta un rischio CV aumentato, come chiaramente documentato da tutti gli studi epidemiologici. Fino a non molto tempo fa, però, la presenza di diabete veniva utilizzata, insieme agli altri "classici fattori di rischio", nell'ambito di algoritmi predittivi o carte del rischio, per stimare il rischio individuale. Questo approccio è stato poi abbandonato dalle linee guida europee¹ e statunitensi², che hanno inserito direttamente tutti i diabetici nel gruppo ad alto rischio, mentre è stato mantenuto da altri, come ad esempio dalle linee guida neozelandesi³ e dall'Istituto Superiore di Sanità (ISS)⁴. Nelle linee guida neozelandesi, solo i diabetici con danno renale vengono inclusi direttamente nell'alto rischio, mentre per gli altri è previsto l'utilizzo delle carte del rischio. Nell'ambito italiano del Progetto Cuore, il rischio è calcolabile in apposite carte per i pazienti diabetici, o introducendo il fattore di rischio "diabete" nell'algoritmo di calcolo. Utilizzando l'algoritmo o le carte ISS (Figg. 1, 2) è quindi possibile stratificare il livello di rischio all'interno della popolazione dei pazienti diabetici. Questa possibilità

Tabella I. Obiettivi "ideali" nel paziente diabetico.

1.	Raggiungimento e mantenimento del peso ideale
2.	Attività fisica regolare
3.	Pressione arteriosa < 130/80 mmHg
4.	Colesterolo LDL < 100mg/dl
5.	Emoglobina glicata < 7 mg/dl

Alessandro FilippiResponsabile Area Cardiovascolare,
Società Italiana di Medicina Generale



Figura 1. Carta del rischio cardiovascolare - Uomini.

Carta del rischio cardiovascolare

uomini diabetici rischio cardiovascolare a 10 anni

Come utilizzare la carta

- Posizionarsi nella zona fumatore / non fumatore.
- Identificare il decennio di età.
- Collocarsi sul livello corrispondente a pressione arteriosa sistolica e colesterolemia.
- Identificato il colore, leggere nella legenda a fianco il livello di rischio.

[clicca qui](#) per maggiori informazioni

livello di rischio a 10 anni		
rischio MCV VI		oltre 30%
rischio MCV V		20% - 30%
rischio MCV IV		15% - 20%
rischio MCV III		10% - 15%
rischio MCV II		5% - 10%
rischio MCV I		meno 5%

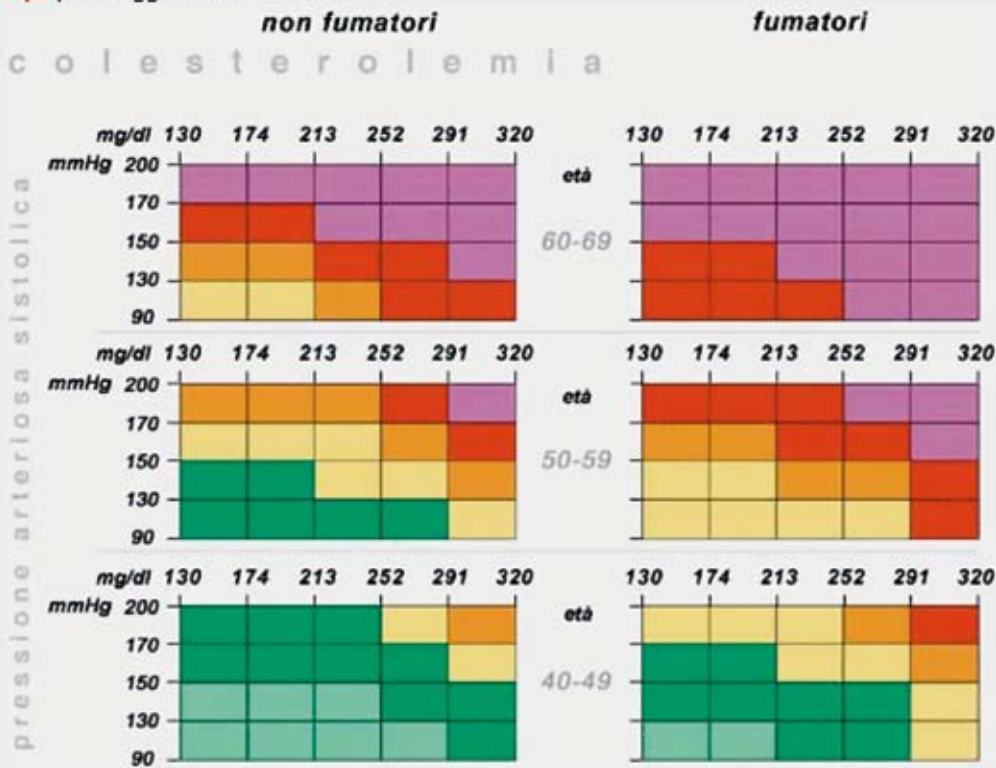


Figura 2. Carta del rischio cardiovascolare - Donne.

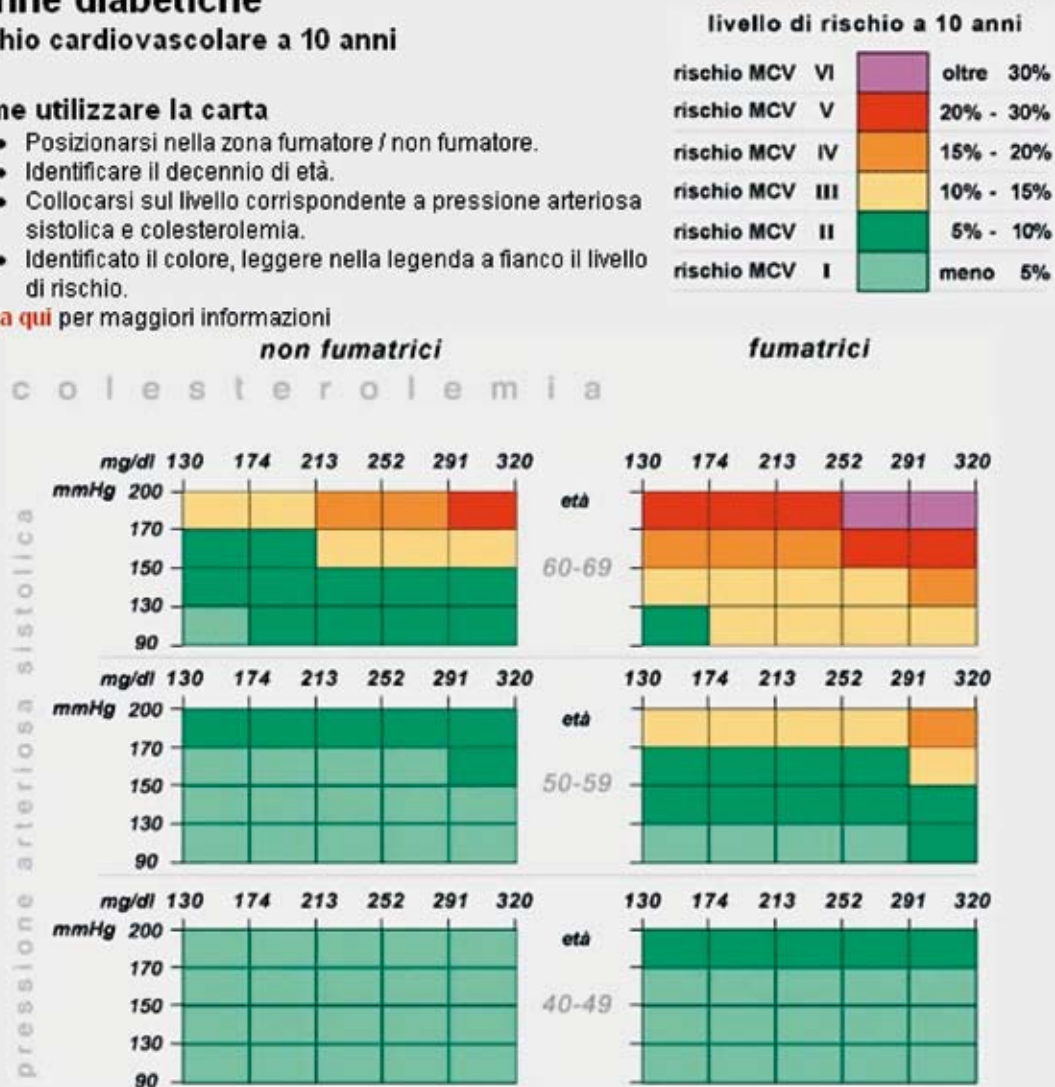
Carta del rischio cardiovascolare

donne diabetiche rischio cardiovascolare a 10 anni

Come utilizzare la carta

- Posizionarsi nella zona fumatore / non fumatore.
- Identificare il decennio di età.
- Collocarsi sul livello corrispondente a pressione arteriosa sistolica e colesterolemia.
- Identificato il colore, leggere nella legenda a fianco il livello di rischio.

[clicca qui](#) per maggiori informazioni



può risultare particolarmente utile quando, non avendo raggiunto gli obiettivi "ideali", è necessario concordare con il paziente l'intensificazione delle misure preventive, soprattutto se farmacologiche: è evidente come ulteriori sforzi siano particolarmente indicati per chi presenta rischio più elevato. La valutazione individuale può anche essere utilizzata per monitorare nel tempo il livello di rischio sia del singolo paziente, sia dell'intera popolazione assistita. Può essere utile ricordare che l'utilizzo dell'algoritmo di rischio è semplice e perfettamente compatibile con l'usuale attività clinica; l'algoritmo può essere scaricato da internet dal sito del Progetto Cuore o può essere inserito direttamente in alcuni software di gestione delle cartelle cliniche, consentendo il calcolo e la registrazione automatica dello stesso.

Come ben noto, il calcolo del rischio è possibile per la fascia d'età 35-69 anni, anche se, nel prossimo futuro, sarà possibile ampliare questi limiti. Per età ≥ 70 anni diventa particolarmente importante ricordare che il "peso" del diabete è differente per uomini e donne. Il rischio di morte coronarica negli uomini diabetici è risultato doppio rispetto agli uomini non diabetici (*hazard ratio* 2,1 IC 95% 1,3-3,3)⁵, mentre le donne diabetiche presentano un rischio quasi quattro volte superiore rispetto alle donne non diabetiche (*hazard ratio* 3,8 IC 95% 2,2-6,6). Questi risultati sono stati sostanzialmente confermati da una successiva metanalisi che ha evidenziato un rischio relativo di morte coronarica di 3,50 (IC 95% 2,70-4,53) per le donne diabetiche rispetto a 2,06 (IC 95% 1,81-2,34) per gli uomini rispetto ai soggetti dello stesso sesso, ma senza diabete⁶. Se questa differenza può essere di poco conto nelle fasce più giovani, dove la coronaropatia è relativamente rara nelle donne rispetto agli uomini, tutto cambia per le fasce d'età più avanzate, quando le differenze tendono a scomparire. Un esempio numerico (assolutamente astratto) può chiarire ulteriormente il concetto: se la probabilità di avere un infarto in dieci anni in un uomo di mezza età è del 10%, divenire diabetico lo porta al 21%, differenza importante in termini assoluti; per una donna di mezza età, con probabilità del 2%, divenire diabetica moltiplicando per 3,5 porta il rischio al 7%. L'aumento di rischio, in termini assoluti, è quindi inferiore a quello di un uomo (+5% contro +11%). In età più avanzate le probabilità di infarto si avvicinano: ad esempio se fossero 20% per gli uomini e 15% per le donne, divenire diabetici comporterebbe un passaggio al 42% per i primi e al 52,5% per le seconde, rispettivamente +22% per i maschi e +37,5% per le femmine.

Ricordiamo inoltre che anche per l'ictus il diabete rappresenta un fattore di rischio e, ancora una volta, il pe-

so di questa patologia è superiore nelle donne rispetto agli uomini, soprattutto nei soggetti anziani⁷. Queste differenze tra diabetici di diverso sesso devono essere considerate quando si stabiliscono le strategie preventive nelle donne anziane che, nella pratica, ricevono interventi preventivi meno intensi/adequati rispetto agli uomini.

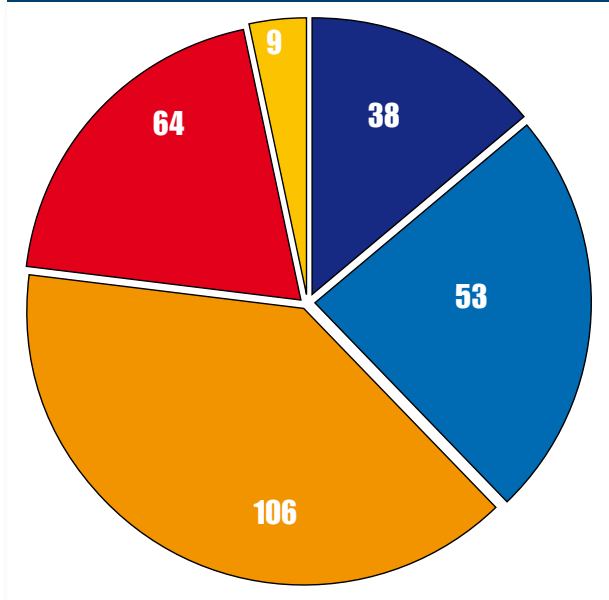
Quali ostacoli nel raggiungere gli obiettivi delle linee guida?

L'adozione di uno stile di vita sano, l'esercizio regolare dell'attività fisica e il raggiungimento (e mantenimento) del peso ideale sono obiettivi difficili da raggiungere nella gran parte dei pazienti. Le motivazioni sono complesse e presentano aspetti che riguardano i medici, l'organizzazione sanitaria, il paziente, il suo ambiente socio/economico/lavorativo, la struttura della nostra società, i media ecc. Non è possibile affrontare qui un argomento di tale complessità; può essere invece più utile focalizzare l'attenzione sulla terapia farmacologica, dove il ruolo del medico e l'interazione medico-paziente giustificano la quasi totalità del problema.

Il controllo della pressione arteriosa (PA) è di grande rilevanza per i pazienti diabetici e l'obiettivo da raggiungere particolarmente ambizioso. Una delle cause dell'insufficiente riduzione della pressione è rappresentato dal sotto-utilizzo della terapia farmacologica. Anche se è ben noto che è necessario utilizzare più farmaci contemporaneamente (solitamente almeno tre, nei diabetici, secondo le linee guida)⁸, l'uso della poli-terapia è largamente inferiore alle attese. Purtroppo questo è vero anche per i soggetti ad altissimo rischio: a titolo d'esempio si riporta (Fig. 3) il numero di farmaci antipertensivi in presenza di valori pressori non controllati in pazienti diabetici che avevano già subito un infarto miocardico. Anche se è possibile che, in alcuni casi, vi sia il rifiuto da parte del paziente di aumentare il numero delle "pillole" o anche l'effettiva controindicazione/intolleranza all'uso di più farmaci, nella gran parte il sotto-utilizzo della politerapia è dovuto alla semplice non prescrizione da parte del medico. Si tratta di un fenomeno denominato "inerzia terapeutica": pur sapendo che il paziente non è "a target", nulla viene fatto per migliorare la situazione. Le motivazioni di questo atteggiamento sono molteplici e sono schematizzate nella Tabella II.

Può essere utile ricordare che l'insufficienza renale non è rara in pazienti con diabete mellito; purtroppo, soprattutto nei soggetti anziani, può non essere rilevata se il medico si basa solo sui valori della creatininemia: un valore ai limiti superiori della norma può essere presente anche in caso di compromissione rilevante della filtrazione glo-

Figura 3. Numero di farmaci antipertensivi in 270 pazienti con infarto miocardico e diabete mellito e pressione arteriosa sistolica non controllata (dati Health Search).



merulare; per questo motivo è utile stimare la creatinina *clearance* utilizzando la formula di Cockcroft & Gault:

- per gli uomini: $\text{creatinina clearance (ml/min)} = [(140 - \text{età in anni}) \times \text{peso (in kg)}] / [\text{creatininemia} \times 0,814 \text{ (se creatininemia in } \mu\text{mol/L)} \text{ o } \times 7,2 \text{ (se creatininemia espressa in mg/L)}]$;
- per le donne moltiplicare il risultato per 0,85.

Questa formula è inserita in alcuni software utilizzati in medicina generale e consente il calcolo automatico una volta che i parametri siano presenti nella cartella clinica. Il riscontro di ridotto filtrato glomerulare ha importanti ripercussioni sulla gestione della terapia, non solo sotto il profilo della sicurezza, ma anche per quanto riguarda la scelta dei farmaci antipertensivi. In particolare, l'uso di diuretici tiazidici risulta di ridotta/scarsa efficacia per *clearance* inferiori ai 60/40 ml/min; in questi casi, di grande utilità possono invece risultare i diuretici dell'ansa. Oltre a ciò, la presenza di danno renale indica l'opportunità di raggiungere valori pressori ancora più bassi, obiettivo particolarmente difficile dato che l'insufficienza renale rende più difficoltoso il controllo della PA.

L'inadeguato utilizzo della terapia si riscontra anche per quanto riguarda l'iperlipemia: si mantengono dosaggi inferiori a quelli possibili, non si utilizzano farmaci più "potenti", non si ricorre alle associazioni. Oltre alle cause sintetizzate nella Tabella II, per quanto riguarda la

dislipidemia un ulteriore ostacolo è rappresentato dalla scarsa abitudine a valutare il colesterolo LDL (lipoproteine a bassa densità). In assenza di questo dato è impossibile avere un punto di riferimento affidabile e si può avere la falsa impressione di aver raggiunto gli obiettivi ideali, soprattutto in presenza di valori "non alti" di colesterolo totale, ma in presenza di HDL (lipoproteine ad alta densità) basso (cosa non infrequente nei soggetti diabetici con sindrome metabolica).

Anche per il controllo glicemico un ruolo importante, accanto agli scorretti stili di vita, è giocato dal sotto-utilizzo della terapia. A solo titolo di esempio si può citare il fatto che solo una minoranza dei pazienti con diabete di tipo 2 utilizza metformina, farmaco di prima scelta nella stragrande maggioranza dei casi.

È purtroppo vero che, anche se utilizzassimo pienamente tutti i mezzi farmacologici a nostra disposizione, non otterremmo sempre risultati ideali; è però altrettanto vero che il margine di miglioramento possibile è così ampio che non affrontare il problema priva centinaia di migliaia di diabetici della possibilità di sfruttare appieno la terapia preventiva, con le conseguenze facilmente immaginabili. Un'altra importante causa del mancato raggiungimento di risultati in realtà possibili è rappresentata dall'inadeguata *compliance*. I principali determinanti di questo fenomeno da parte del paziente e gli interventi da porre in atto da parte del medico sono sintetizzati rispettivamente nelle Tabelle III e IV.

Anche in questo caso, nonostante la *compliance* perfetta risulti irraggiungibile, miglioramenti molto importanti si sono dimostrati possibili anche nell'usuale pratica quotidiana.

Tabella II. Principali cause di "inerzia terapeutica".

- Sottovalutazione del vantaggio che potrebbe derivare da un'ulteriore riduzione di un fattore di rischio
- Sopravalutazione dei possibili effetti collaterali della terapia
- Sopravalutazione del "disturbo" recato al paziente da ulteriori "pillole"
- Scarso desiderio di "riaprire" il problema terapia in pazienti già stabili da tempo
- Semplice dimenticanza
- Scarso chiarezza sui ruoli nel caso il paziente sia seguito da più medici (MMG, diabetologo, cardiologo ecc.): ognuno pensa che spetti all'altro modificare la terapia

Tabella III. Motivi di non *compliance*.

- Non sapere come assumere i farmaci (quante volte, quando durante la giornata, a stomaco pieno ecc.)
- Non comprendere l'importanza del farmaco per la gestione della malattia
- Timore dell'assunzione di molti farmaci contemporaneamente
- Timore di possibili effetti indesiderati
- Comparsa di effetti indesiderati
- Dimenticanza
- Handicap fisici e/o mentali

Tabella IV. Come migliorare la *compliance*.

- Comunicare in modo rispettoso
- Motivare le proposte in modo semplice ma chiaro
- Chiedere l'opinione del paziente e facilitare la comunicazione di eventuali dubbi
- Se necessario, coinvolgere anche familiari/*caregivers*
- Ridurre il più possibile il numero di "pillole" e semplificare lo schema posologico
- Fornire istruzioni chiare, scritte (leggibili per il paziente) sull'assunzione della terapia
- Se possibile, incrementare gradualmente i dosaggi per limitare i possibili effetti indesiderati
- Se possibile, aumentare gradualmente il numero dei farmaci
- Illustrare i più frequenti effetti indesiderati e concordare il da farsi nel caso si manifestino
- Valutare eventuali disabilità che ostacolano l'assunzione di farmaci
- Se necessario, utilizzare dispenser o altri supporti che aiutino il paziente
- Se necessario, coinvolgere familiari/*caregivers*
- Verificare periodicamente l'assunzione della terapia
- Verificare periodicamente la comprensione dello schema posologico
- Verificare periodicamente l'assenza di effetti indesiderati

La normativa è adeguata?

Per quanto riguarda la terapia dell'ipertensione arteriosa non vi sono limitazioni di sorta ed è quindi possibile utilizzare ogni tipo di terapia/politerapia adeguata.

Per quanto riguarda i farmaci antidiplidemici, la nota 13 dell'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) consente l'utilizzo delle statine nei soggetti affetti da diabete mellito, rispecchiando la posizione delle linee guida europee e statunitensi che equiparano questa patologia alla presenza di eventi CV. Al di là di questa considerazione, può essere utile ricordare come il trattamento con antidiplidemici consenta risultati molto favorevoli in presenza di diabete. Una recente metanalisi⁹ ha dimostrato che, dopo aggiustamento per il livello di rischio basale, i pazienti diabetici beneficiavano maggiormente della terapia rispetto ai non diabetici, a parità di riduzione dei livelli lipidici; questo risultato era presente sia in prevenzione primaria sia in prevenzione secondaria. Anche alla luce di questa osservazione, un problema può essere costituito dalla necessità, in base alla nota 13, di ricorrere al piano terapeutico in caso sia opportuno utilizzare alte dosi di atorvastatina e di rosuvastatina, oltre che per le associazioni ezetimibe-sinvastatina. Questi farmaci possono infatti essere necessari per raggiungere i target terapeutici proposti dalle linee guida o, comunque, per garantire un'ulteriore riduzione del rischio CV globale in soggetti caratterizzati da elevata incidenza di eventi. Se consideriamo inoltre che il MMG è la figura sanitaria che meglio di ogni altra è in grado di rilevare effetti negativi e di monitorare le terapie croniche, questa limitazione, che tende a de-responsabilizzare il medico di famiglia, non appare pienamente condivisibile in termini di gestione clinica del paziente.

Un altro aspetto è rappresentato dal frequente riscontro di ipertrigliceridemia, non sempre totalmente trattabile con il solo miglioramento del controllo glicemico e, comunque, spesso presente proprio nei soggetti in cui il diabete è di oggettivo difficile controllo. In questi casi può essere utile l'utilizzo di fibrati (con le dovute cautele nel caso si associno a terapia con statina; non deve comunque essere utilizzato il bezafibrato) o gli omega 3-PUFA. L'attuale nota 13 non consente la prescrizione a carico del Servizio Sanitario Nazionale (SSN). Nel caso di livelli estremamente elevati (> 1000 mg/dl) il rischio è rappresentato dalla possibilità di pancreatite. Se l'ipertrigliceridemia si conferma di questa entità e non è giustificabile dal solo cattivo controllo del diabete o da altre cause identificabili, è ipotizzabile la presenza di una dislipidemia familiare. In presenza di questa patologia è possibile utilizzare qualsiasi farmaco antidiplidemico ai sensi della nota AIFA 13.

Può essere utile ricordare che, in presenza di alto rischio CV, è indicato l'utilizzo di acido acetil-salicilico (ASA) a basso dosaggio, previo adeguato controllo dei valori pressori se il paziente è iperteso.

Conclusioni

All'interno della popolazione ad alto rischio per diabete può essere clinicamente utile una stratificazione del rischio individuale quando vi siano dubbi in merito all'opportunità di aumentare l'intensità delle misure preventive.

L'attuale normativa non pone limiti insormontabili al pieno utilizzo della terapia farmacologica; nonostante ciò, l'uso dei farmaci raccomandati è inferiore a quanto richiesto dal livello di rischio dei pazienti diabetici.

Bibliografia

- ¹ De Backer G, for European Association for the Study of Diabetes (EASD), International Diabetes Federation Europe (IDF-Europe), European Atherosclerosis Society (EAS), European Heart Network (EHN), European Society of Cardiology (ESC), European Society of Hypertension (ESH), International Society of Behavioural Medicine (ISBM), European Society of General Practice/Family Medicine (ESGP/FM). *European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. Third Joint Task Force of European and other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice.* Eur Heart J 2003;24:1601-10.
- ² Adult Treatment Panel III. *Executive summary of the third report of the national cholesterol education program (NCEP) expert panel on detection, evaluation and treatment of high blood pressure in adults.* JAMA 2001;285:2486-93.
- ³ New Zealand Guidelines Group. *The assesment and management of Cardiovascular Risk.* www.nzgg.org.nz
- ⁴ Sito cuore "Il Progetto Cuore": www.cuore.iss.it
- ⁵ Natarayan S, Liao Y, Cao G, Lipsitz SR, McGee DL. *Sex differences in risk for coronary heart disease mortality associated with diabetes and established coronary heart disease.* Arch Intern Med 2003;163:1735-40.
- ⁶ Huxley R, Barzi F, Woodward M. *Excess risk of fatal coronary heart disease associated with diabetes in men and women: meta-analysis of 37 prospective cohort studies.* BMJ 2006;332:73-8.
- ⁷ Goldstein LB, Adams R, Alberts MJ, Appel LJ, Brass LM, Bushnell CD, et al. *Primary prevention of ischemic stroke: a guideline from the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council.* Stroke 2006;37:1583-633.
- ⁸ Arauz-Pacheco C, Parrott MA, Raskin P. *The treatment of hypertension in adult patients with diabetes.* Diabetes Care 2002;25:134-47.
- ⁹ Costa J, Borges M, David C, Vaz Carneiro A. *Efficacy of lipid lowering drug treatment for diabetic and non-diabetic patients: meta-analysis of randomised controlled trials.* BMJ 2006;332:1115-24.

L'ipotiroidismo subclinico di Martina. Terapia "sostitutiva" ...?

Caso clinico: 1° step

Martina, 59 anni, ha sempre goduto buona salute. Accede all'ambulatorio del Medico di Medicina Generale (MMG) molto raramente, sempre per flogosi acute, quasi esclusivamente nel periodo invernale. Sposata con 2 figli di ormai 28 e 25 anni rispettivamente. È una stimata insegnante di lingua inglese al Liceo. Non assume farmaci in modo cronico.

Si presenta in ambulatorio manifestando l'intenzione di dimagrire e segnalando che negli ultimi anni ha incrementato, seppur lentamente ma progressivamente, il suo peso corporeo, riconoscendo, però, l'altrettanto progressiva riduzione dell'attività fisica. Non rimarca altro. All'esame obiettivo: 66 kg di peso, altezza 166 cm, BMI (*Body Mass Index*) 24 kg/m²; pressione arteriosa: 132/86 mmHg; frequenza cardiaca: 76 ritmico; circonferenza addominale: 77 cm.

Il MMG, dopo averla tranquillizzata sul fatto che è classificabile ancora come normopeso, così come normale è il dato della circonferenza addominale, coglie l'occasione per suggerire degli esami ematochimici visto che Martina non li esegue da circa 10 anni. Tra questi, ricordandosi che la sorella maggiore soffre di ipotiroidismo primitivo secondario a tiroidite, inserisce la determinazione della tireotropina (TSH) e della tiroxina libera (FT4).

Dopo 7 giorni, Martina torna con i risultati degli accertamenti che mostrano, come unico dato alterato, un TSH di 7,5 mU/l, FT4 nella norma come i valori dei parametri relativi all'assetto lipidi, glicemia, funzionalità epatica e renale.



Il MMG pone la diagnosi di ipotiroidismo subclinico.

Domanda

La diagnosi del MMG è corretta? Il suggerimento del dosaggio del TSH e FT4, una sorta di *screening* dell'ipotiroidismo subclinico, è stato, in questo caso, appropriato?

Risposta

La più recente review e linea guida per la diagnosi e il trattamento delle condizioni tiroidee subcliniche è stata pubblicata nel 2004¹. L'ipotiroidismo subclinico viene definito come una diagnosi di laboratorio caratterizzata da valori di TSH superiori ai limiti di riferimento con FT4 nel *range* della normalità. Alla luce di questa definizione la diagnosi di ipotiroidismo subclinico posta dal MMG è corretta.

Il *panel* di esperti non raccomanda uno *screening* per la popolazione, ma sottolinea che è ragionevole considerare la determinazione del TSH nelle seguenti categorie di soggetti: nelle donne con una familiarità positiva per patologie della tiroide; in soggetti con precedenti "thyroid dysfunction"; in soggetti con sintomi o segni clinici suggestivi per ipotiroidismo; in soggetti con anomalie tiroidee alla palpazione del collo; nei pazienti con diabete mellito tipo 1; nei soggetti con storia di disordini autoimmuni.

In considerazione dell'anamnesi positiva per malattie tiroidee della sorella, la richiesta del TSH, fatta dal MMG a Martina, è appropriata.

Caso clinico: 2° step

Il MMG, a conoscenza delle "nuove interpretazioni" cliniche che vedono il superamento dell'interpretazione dell'ipotiroidismo subclinico come una condizione di uno stato di ipotiroidismo "compensato" e il TSH aumentato come espressione di un meccanismo di adatta-

Marco Passamonti

Medico di Medicina Generale;
Collaboratore Area Metabolica
Società Italiana di Medicina Generale



mento atto a stimolare la tiroide a produrre una normale quantità di ormoni con conseguente raggiungimento dell'eutiroidismo, nota l'acquisizione di giudicare la condizione come un vero stato patologico caratterizzato da una lieve insufficienza tiroidea che, se non corretta, è in grado di peggiorare la qualità e la durata della vita del paziente interessato ^{2,3}. Si pone il problema della necessità di sottoporre Martina a ulteriori accertamenti (Ab anti-perossidasi, ecografia tiroidea ecc.) e all'eventuale trattamento. Suggerisce quindi a Martina una consulenza endocrinologica. L'endocrinologo consiglia di non eseguire alcun ulteriore accertamento, ma di controllare ogni 6-12 mesi il valore di TSH.

Domanda

Il consiglio dell'endocrinologo è consono?

Risposta

La risposta è affermativa. Infatti, il *panel* di esperti ¹ non raccomanda il trattamento con tiroxina (L-T4) per i pazienti con ipotiroidismo subclinico e livelli di TSH compresi tra 4,5 e 10 mU/L. Sebbene in questa popolazione di pazienti la probabilità di progressione verso l'ipotiroidismo franco sia più alta rispetto ai soggetti con valori di TSH < 4,5 mU/L, un trattamento precoce con L-T4 non modifica la storia naturale della patologia, anche se potrebbe prevenire i sintomi e i segni dell'ipotiroidismo primitivo. I dati disponibili non confermano un beneficio per il trattamento precoce, in questa popolazione di pazienti, rispetto all'intraprenderlo quando i sintomi di ipotiroidismo si presentano ^{4,5}. Per monitorare l'andamento del TSH, come indicato dal consulente endocrinologo, viene suggerita una determinazione del TSH ogni 6-12 mesi. Inoltre le evidenze sono insufficienti circa la raccomandazione del dosaggio degli Ab anti-perossidasi di routine, sebbene la loro presenza possa predire un più alto rischio di sviluppo di ipotiroidismo primitivo. Di fatto, la presenza o l'assenza degli anticorpi non "cambia" la diagnosi di ipotiroidismo subclinico o l'attesa dell'efficacia del trattamento ¹.

Caso clinico: 3° step

Dopo circa 10 mesi, Martina si presenta in ambulatorio con la nuova determinazione del TSH che si è alzato a 11,5 mU/L, mentre l'FT4 persiste nel *range* di normalità. Martina, però, fa presente la comparsa di astenia e di un'irregolarità dell'alvo caratterizzata da stipsi. Il MMG interpreta i sintomi come secondari al peggioramento dell'ipotiroidismo subclinico e decide di intraprendere

un trattamento con L-T4 (75 mcg/die). Invita Martina a un controllo del TSH dopo 2 mesi. Puntualmente Martina esegue l'accertamento e lo mostra al MMG: 3,8 mU/L.

Il MMG, non soddisfatto, consiglia un aumento del dosaggio della L-T4 a 100 mcg/die.

Domanda

Cosa pensare delle decisioni del MMG?

Risposta

Ancora una volta, il MMG ha agito correttamente. Il *panel* di esperti ¹, alla luce dei dati di evidenza medica, considera utile il trattamento nei pazienti con valori di TSH > 10 mU/L, come nel caso di Martina. Infatti, in questa situazione si realizza una significativa correlazione con un aumento del rischio di progressione della malattia e di alterazione dell'assetto lipidico in senso aterogeno. Corretto, anche, il non giudicare sufficiente il livello di TSH di 3,8 mU/L, sebbene rientri nel *range* di normalità (v.n. del TSH 0,45-4,5 mU/L). Scopo della terapia sostitutiva dovrebbe essere quello di ristabilire un valore di TSH compreso tra 0,5-2,5 mU/L ².

Commento finale sul caso clinico

La prevalenza dell'ipotiroidismo subclinico è stimata essere del 4-8% nella popolazione generale e sale vertiginosamente, nelle donne con età > 60 anni, fino al 20% ⁶. Il MMG deve allora saper interpretare i valori degli indici di funzionalità tiroidea e deve conoscere che le principali conseguenze, nell'ipotiroidismo subclinico, non sono rappresentate soltanto dalla possibilità di progressione verso l'ipotiroidismo conclamato, ma anche dall'aumento del rischio cardiovascolare ². Numerose sono le evidenze che indicano la correlazione tra ipotiroidismo subclinico e l'aterosclerosi con meccanismo fisiopatologico non ancora perfettamente chiarito, ma certamente un ruolo importante è svolto dalla dislipidemia, dall'aumento delle resistenze periferiche responsabili di aumento della pressione arteriosa, da un aumentato stato di coagulabilità e, infine, come recentemente provato, dalla disfunzione endoteliale che si sviluppa nella condizione di patologia tiroidea. È stato inoltre provato ² che le alterazioni indotte dal deficit ormonale sull'apparato cardiovascolare e sulla funzione endoteliale sono presenti anche per valori di TSH compresi tra 5 e 10 mU/L e possono essere corrette dopo normalizzazione del TSH mediante terapia con L-T4. Tali considerazioni inducono a suggerire, da parte di alcuni autori ², il trattamento dell'ipotiroidismo subclinico anche in pazienti con TSH inferiore a 10 mU/L in presenza di fattori di rischio cardiovascolari.

MEDIA

Aggiornamento e Formazione in Diabetologia e Malattie Metaboliche

Nel caso di Martina il binomio MMG e consulente endocrinologo ha seguito con accuratezza le raccomandazioni degli esperti che hanno stilato le linee guida per la diagnosi e il management delle malattie subcliniche della tiroide.

Bibliografia

- ¹ Surks MI, Ortiz E, Daniels GH, Sawin CT, Col NF, Cobin RH, et al. *Subclinical thyroid disease. Scientific review and guidelines for diagnosis and management.* JAMA 2004;291:228-38.
- ² Biondi B, Pagano L, Pulcrano M, Lombaldi G. *Ipotiroidismo subclinico: indicazioni al trattamento.* L'Endocrinologo 2005;6:36-41.
- ³ McDermott MT, Ridgway EC. *Clinical perspective: subclinical hypothyroidism is mild thyroid failure and should be treated.* J Clin Endocrinol Metab 2001;86:4585-90.
- ⁴ Meier C, Staub JJ, Roth CB, Guglielmetti M, Kunz M, Miserez AR, et al. *TSH-controlled L-thyroxine therapy reduces cholesterol levels and clinical symptoms in subclinical hypothyroidism: a double-blind, placebo-controlled trial (Basel Thyroid Study).* J Clin Endocrinol Metab 2001;86:4860-6.
- ⁵ Kong WM, Sheikh MH, Lumb PJ, Naoumova RP, Freedman DB, Crook M, et al. *A 6-month randomized trial of thyroxine treatment in women with mild subclinical hypothyroidism.* Am J Med 2002;112:348-54.
- ⁶ Canaris GJ, Manowitz NR, Mayor G, Ridgway EC. *The Colorado Thyroid Disease Prevalence Study.* Arch Intern Med 2000;160:526-34.



Dal 14 al 17 settembre 2006 si è tenuto a Copenhagen il 42° Congresso della *European Association for the Study of Diabetes* (EASD).

Al di là dei contenuti scientifici presentati, di cui vedremo i dettagli negli articoli seguenti, due fatti meritano una segnalazione particolare: la presentazione dell'iniziativa per la dichiarazione delle Nazioni Unite sul diabete e la presentazione delle future linee guida EASD/ESC (*European Association for the Study of Diabetes / European Association of Cardiology*) su diabete, prediabete e malattia cardiovascolare. L'iniziativa dell'*International Diabetes Federation* per una dichiarazione delle Nazioni Unite sul diabete (<http://www.unitefordiabetes.org/>) è stata presentata in una conferenza stampa dedicata. Tutte le associazioni professionali e di pazienti del mondo stanno sostenendo attivamente questa iniziativa per un impegno mondiale per la consapevolezza del carico umano, sanitario e assistenziale del diabete nel mondo occidentale e soprattutto nei paesi in via di sviluppo. Questi ultimi, infatti, per la prevista epidemia di diabete, corrono il rischio di dover sostenere pesanti costi sanitari collegati allo sviluppo e ai conseguenti cambiamenti dello stile di vita. Senza un intervento preventivo adeguato, tali costi potrebbero frenare lo sviluppo stesso.

EASD e ESC hanno sviluppato per la prima volta insieme delle linee guida per il trattamento della malattia cardiovascolare nel diabete. I contenuti riguarderanno definizione, classificazione, *screening* ed epidemiologia del diabete e prediabete, identificazione dei soggetti a rischio di diabete e patologia cardiovascolare, fisiopatologia, trattamento dei fattori di rischio, trattamento della malattia cardiovascolare, insufficienza cardiaca e diabete, aritmie e morte improvvisa, malattia vascolare periferica e cerebrovascolare, terapia intensiva, economia sanitaria e diabete. Entro il mese di novembre 2006 è prevista la pubblicazione del testo integrale on-line sui siti delle due associazioni.

Grande interesse hanno suscitato i risultati dello studio DREAM (*Diabetes Reduction Assessment with Ramipril and*

42° Congresso dell'EASD Copenhagen

Rosiglitazone Medication), che indicano che il rosiglitazone, assunto per 3 anni alla dose di 8 mg, è in grado di ridurre del 60% l'incidenza del diabete di tipo 2 negli adulti con livelli glicemici basali alterati (*Impaired Fasting Glucose*, IFG), con ipotolleranza ai carboidrati (*Impaired Glucose Tolerance*, IGT) o entrambe le alterazioni e che per ogni 1000 pazienti trattati con questo glitazone si ottiene la prevenzione di 144 nuovi casi di diabete mellito. Il trattamento con l'ACE-inibitore ramipril, invece, non ha ridotto la probabilità di progressione verso il diabete.

Commentando i risultati dello studio DREAM, nel corso del meeting il dott. Nicholas Wareham (Cambridge University, UK), autore dell'editoriale di accompagnamento alla pubblicazione dei risultati del trial su *Lancet*, ha osservato che, nonostante l'impressionante riduzione del rischio di progressione verso il diabete, l'assenza di dati sui benefici a lungo termine e gli elevati costi del trattamento indicano che è improbabile che chi finanzia l'assistenza sanitaria possa vedere nel rosiglitazone, al momento, un farmaco appropriato per i soggetti con IGT, ma a basso rischio cardiovascolare assoluto. Inoltre, i maggiori benefici nei soggetti ad alto rischio sono da controbilanciare con l'incremento del rischio di scompenso cardiaco.

Durante il congresso sono stati presentati i dati riguardanti una nuova classe di antidiabetici orali, dove sia la vildagliptina sia la sitagliptina hanno mostrato risultati positivi nella riduzione dell'emoglobina glicata (HbA_{1c}) in assenza di aumento del peso o di effetti collaterali gastrointestinali. Sia la vildagliptina sia la sitagliptina

Antonino Cimino

U.O. Diabetologia, Spedali Civili, Brescia

tina appartengono a una nuova classe di antidiabetici orali nota come inibitori della dipeptidil peptidasi-IV (DPP-IV). I farmaci agiscono inibendo la DPP-IV, un enzima che inattiva il peptide-1 glucagone-simile (GLP-1). Ritardando la degradazione del GLP-1, queste molecole sono in grado di prolungare l'azione insulinica e di sopprimere il rilascio di glucagone, determinando una riduzione dell'iperglicemia.

Durante il congresso sono stati presentati i risultati dello studio IDEA (*International Day for the Evaluation of Abdominal obesity*), che è stato realizzato nell'arco di un'unica giornata su oltre 170.000 soggetti presentatisi presso ambulatori dell'assistenza di base; il trial ha evidenziato, su scala mondiale, l'elevata prevalenza dell'obesità addominale nella popolazione dei pazienti dei Medici di Medicina Generale, la correlazione tra tale incremento della circonferenza addominale e la prevalenza di diabete di tipo 2 e l'indipendenza di questo nuovo

fattore di rischio rispetto all'indice di massa corporea (BMI).

Durante il congresso sono stati presentati i risultati di uno studio olandese, *Diabetes Care System*, secondo il quale l'implementazione di un sistema di gestione integrata del diabete è efficace per migliorare alcune caratteristiche dei soggetti diabetici: ad esempio, per migliorare i livelli di colesterolo totale o di HbA_{1c}, o per ridurre il tasso dei fumatori.

Numerosi sono stati altri studi di grande interesse scientifico presentati durante le giornate congressuali, riguardanti l'ottimizzazione della terapia insulinica, lo sviluppo e il trattamento delle complicanze della malattia diabetica, la terapia con microinfusori e il loro legame con il monitoraggio continuo della glicemia.

Informazioni più approfondite sulle singole giornate congressuali potranno essere trovate sul sito www.congressomedico.it

Dal 12 al 14 ottobre 2006 si è tenuto ad Ancona il terzo Convegno del Centro Studi e Ricerche di AMD (Associazione Medici Diabetologi).

Ciascun gruppo operante in AMD, a cui è stato affidato uno spazio da gestire autonomamente, ha potuto presentare quanto sta facendo, confrontandosi con esperti esterni e raccogliere idee, critiche e spunti di lavoro che permetteranno ad AMD di migliorare quanto sta realizzando.

Il gruppo "Comunicazione" ha presentato l'architettura e la veste grafica del nuovo portale www.aemmedi.it, ma soprattutto ha potuto presentare la Consensus Conference che si terrà a Frascati l'8-9 novembre per presentare gli standard di cura italiani per il diabete realizzati in comune con la Società Italiana di Diabetologia. L'obiettivo del progetto è di condividere con i diabetologi italiani degli standard comuni di assistenza nella nostra concreta realtà nazionale, che dovranno costituire il riferimento scientifico condiviso per la creazione di percorsi diagnostico-terapeutici volti alla più efficace ed efficiente cura del paziente diabetico.

Per quanto riguarda il gruppo "Percorsi Assistenziali", che ha potuto presentare i risultati dei corsi di metodologia realizzati a livello nazionale e regionale e il pratico manuale sulla costruzione dei percorsi assistenziali, che presto verrà distribuito a tutti i soci, grande interesse ha suscitato la relazione della dott.ssa Paola Pisanti, in rappresentanza del Ministero della Salute, che ha presentato i futuri scenari dell'assistenza alle patologie croniche, con particolare attenzione al diabete, dove appare sempre più importante la realizzazione di una rete assistenziale con una forte integrazione tra le strutture specialistiche e i Medici di Medicina Generale.

Lo spazio dedicato all'agenzia della qualità ha permesso un confronto con la SiQuAS sui processi di accreditamento professionale. Ampio spazio è stato

3° Convegno Centro Studi e Ricerche AMD

dedicato alle problematiche della misurazione della performance professionale con un'illustrazione delle finalità della raccolta dei dati per la realizzazione degli annali AMD.

La Scuola Formazione AMD ha evidenziato i risultati raggiunti per quanto riguarda la formazione dei soci, e come essa sia indispensabile per omogeneizzare i comportamenti e le modalità assistenziali nei confronti dei pazienti diabetici.

Il congresso è stato anche occasione per poter presentare ai soci i principali studi che sta realizzando AMD in ambito di nefropatia diabetica (Demand) e di organizzazione dell'assistenza diabetologica (Quasar) e le attività dei gruppi sull'educazione e sull'attività fisica.

Questa iniziativa, che ormai è entrata nella tradizione di AMD, ha mantenuto la sua impostazione di fondo: permettere un'occasione per condividere con i soci attivi di AMD le iniziative che l'associazione ha sviluppato negli ultimi due anni.

Antonino Cimino

U.O. Diabetologia, Spedali Civili, Brescia

Corrispondenza

cimino@spedalicivili.brescia.it

Aggiornamento e Formazione in Diabetologia e Malattie Metaboliche

MEDIA

Convegno Fondazione AMD

Giornata della prevenzione nel diabete di tipo 2

Il target glicemico ottimale: utopia o realtà?

Il primo evento organizzato dalla Fondazione AMD (Associazione Medici Diabetologi) ha avuto luogo il 26 settembre 2006 a Roma presso l'Istituto Superiore della Sanità, con un programma molto ricco di interventi e che ha visto il susseguirsi di altrettanti relatori.

L'argomento trainante è stato il controllo metabolico nel paziente con diabete di tipo 2, con l'obiettivo di stimolare una discussione che portasse a identificare un algoritmo terapeutico.

L'apertura e il benvenuto da parte del dott. Arcangeli, presidente della Fondazione AMD, e del dott. Valentini, presidente nazionale di AMD, hanno introdotto gli interventi della mattina, che sono stati moderati dal prof. Comaschi e dal dott. Meloncelli.

La dott.ssa Maggini dell'Istituto Superiore della Sanità ha presentato la prima relazione della mattinata illustrando alcuni dati epidemiologici relativi al diabete di tipo 2.

In particolare ha mostrato la preoccupante crescita della patologia, che si stima raggiungerà gli oltre 300 milioni di casi nel mondo nel 2025, e il continuo aumento della mortalità per cause connesse al diabete.

Il dott. Giorda, nel suo intervento sui target terapeutici del diabete di tipo 2, ha evidenziato che deve essere posta maggiore importanza per il raggiungimento di un controllo stretto della glicemia, condizione essenziale per garantire la riduzione delle complicanze micro- e macrovascolari.

In particolare è stata sottolineata più volte la necessità di adeguare la pratica clinica per il raggiungimento dei target glicemici indicati dalle recenti linee guida IDF,

che indicano come accettabili valori di emoglobina glicata < 6,5% e valori di glicemia capillare prima del pasto < 110 mg/dl e 2 ore dopo il pasto inferiori a 145 mg/dl (Tab. I).

Inoltre, le stesse linee guida affermano che valori di emoglobina glicata intorno al 7% devono indurre a modificare la terapia.

Attualmente, come evidenziato dagli Annali AMD 2006, in Italia i pazienti con diabete di tipo 2 hanno valori compresi tra 7 e 8,3% (Fig. 1): di conseguenza è auspicabile un maggiore sforzo per adeguare il controllo metabolico ai target proposti.

Il prof. Ceriello, introducendo il concetto di memoria metabolica, ha aggiunto che il controllo della glicemia è una strategia terapeutica da mettere in atto non solo quanto più precocemente possibile, ma quanto più aggressivamente possibile, dal momento che il danno endoteliale indotto dall'iperglicemia non è mai completamente reversibile.

Infine, per poter raggiungere valori di HbA_{1c} < 6,5% non si può prescindere dal controllo dell'iperglicemia postprandiale.

Infatti, sempre maggiori evidenze dimostrano come il contributo maggiore alla genesi dell'emoglobina glicata sia proprio la quota di glicemia postprandiale. Quindi, se vogliamo raggiungere valori bassi di emoglobina glicata dovremmo andare ad aggredire più incisivamente l'iperglicemia postprandiale (Fig. 2).

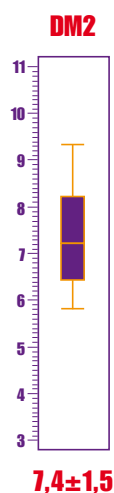
Gli interventi dei dott. Corigliano a proposito del trattamento non farmacologico, del dott. Leotta sull'alimentazione e del dott. Agrusta sull'educazione terapeutica, hanno ribadito l'importanza che il medico utilizzi tutti gli strumenti a propria disposizione per il raggiungimento di

Tabella I. Linee Guida IDF 2006 ¹.

HbA _{1c}	< 6,5%
Glicemia prima del pasto	< 110 mg/dl
Glicemia 2 ore dopo il pasto	< 145 mg/dl

Francesco Galeone
Fondazione AMD

Figura 1. Valori medi di HbA_{1c} dei pazienti con diabete di tipo 2².



un adeguato controllo glico-metabolico.

La sessione pomeridiana, moderata dal dott. Galeone e dal dott. Mannino, ha approfondito la terapia farmacologica.

L'intervento del dott. Mannucci ha riepilogato i dati di efficacia in monoterapia di insulino-sensibilizzanti e insulino-secretagoghi.

Hanno suscitato interesse i dati secondo i quali questi farmaci, quando utilizzati in associazione, possono dare risultati atipici sugli eventi cardiovascolari. Infatti, in alcuni studi si è osservato un aumento di mortalità associato alla terapia di combinazione metformina + sulfaniluree, in particolare con alcuni farmaci della classe delle sulfaniluree.

La parte relativa alla terapia insulinica, tenuta dal dott. De Cosmo, ha messo in evidenza la possibilità di ricorrere all'utilizzo di questo farmaco non solo quando i valori di emoglobina glicata sono particolarmente insoddisfacenti, ma anche e soprattutto quando la sola terapia orale non sia sufficiente a raggiungere i target proposti.

Particolare interesse ha suscitato la presentazione del prof. Gentile, che ha riassunto in modo esaustivo le evidenze scientifiche su acarbose, farmaco che, nonostante sia molto studiato e utilizzato in tutto il mondo, in Italia non ha ancora un'adeguata diffusione, verosimilmente a causa della mancanza di rimborsabilità da parte del Servizio Sanitario Nazionale (SSN).

D'altra parte, il fatto che nei pazienti con valori di glicata compresi tra 7 e 8% l'iperglicemia postprandiale sia il principale determinante dell'emoglobina glicata, rende

acarbose uno strumento particolarmente utile per consentire il raggiungimento dei target glicemici, soprattutto in aggiunta alle altre terapie. Infatti, i risultati di un recente studio postmarketing condotto su quasi 28.000 pazienti hanno dimostrato che acarbose, quando aggiunto alla terapia in corso, risulta in grado di ridurre l'emoglobina glicata di almeno 1 punto, anche nei soggetti con glicata compresa tra 7 e 8%.

Per quello che riguarda la premessa secondo cui acarbose sia sottoutilizzato a causa del costo, il prof. Gentile ha fatto una riflessione. L'analisi della diffusione dell'utilizzo di acarbose in Campania ha permesso di osservare che non esiste una correlazione con le condizioni socio-economiche dei pazienti. Infatti, nelle aree a più basso reddito pro capite, l'utilizzo di acarbose è risultato superiore rispetto a quanto osservato in aree più ricche, a indicare che non è la mancanza di rimborsabilità a impedire la prescrizione di questa molecola.

Una tavola rotonda dal titolo "È possibile costruire un algoritmo terapeutico per il trattamento del diabete di tipo 2?", moderata dal prof. Cucinotta e dal dott. Perrone, ha concluso la giornata.

In quest'ambito, il dott. Vespasiani ha fornito il contributo del file dati AMD che raccoglie le informazioni di 86 strutture specialistiche di diabetologia distribuite su tutto il territorio nazionale, per un totale di circa 120.000 pazienti. Risulta però che solo il 43% di pazienti seguiti da diabetologi ha valori di HbA_{1c} inferiori a 7%.

È evidente, ancora una volta, la necessità di un maggiore sforzo per il raggiungimento di valori più bassi di emoglobina glicata.

Il dott. Medea ha fornito un interessante contributo del Medico di Medicina Generale (MMG), mettendo in evidenza un'altrettanta difficoltà nel raggiungimento degli obiettivi terapeutici nel paziente con diabete di tipo 2. La gestione integrata è l'approccio più adeguato per l'ottenimento di questo obiettivo, ma considerato l'aumento del numero di pazienti diabetici è necessario trovare nuovi strumenti che consentano di ottimizzare il rapporto tra MMG e diabetologo. La teleconsulenza tra le due figure professionali potrebbe essere la risposta a questa esigenza.

Per quello che riguarda l'economia sanitaria, la relazione è stata tenuta dal dott. Nicolucci, che ha affrontato il problema dei costi economici e sociali: il paziente diabetico costa al SSN il doppio della media nazionale, a causa dei costi generati dalle complicanze cardiovascolari.

Quindi, un approccio del controllo metabolico più aggressivo, più precoce e più attento, è importante non solo da un punto di vista clinico, ma anche da un punto di vista di risparmi in termini economici.

In conclusione, il prof. Ceriello ha illustrato il contributo dell'esperto, affermando che non c'è possibilità di

MEEDIA

Aggiornamento e Formazione in Diabetologia e Malattie Metaboliche

raggiungere un target ottimale di emoglobina glicata se non si interviene sulla glicemia postprandiale (Fig. 2). Ha sottolineato come oggi si parli sempre più di terapia tripla nel diabete di tipo 2, intendendo la necessità di agire con più farmaci per il raggiungimento dell'obiettivo terapeutico. Infatti, da una parte si può ottenere il controllo della glicemia basale sia agendo sull'insulina resistenza con metformina e/o glitazoni, sia stimolando la secrezione di insulina con una sulfanilurea.

A questo punto l'aggiunta di acarbose, che agisce specificatamente sulla glicemia postprandiale, risulta una strategia terapeutica per aiutarci a raggiungere il target glicemico.

Tra l'altro, la possibilità di ottenere questi risultati era stata dimostrata già dall'UKPDS (*United Kingdom Prospective Diabetes Study*).

In questo noto studio, in pazienti in terapia multipla (che comprendeva anche l'utilizzo contemporaneo di ADO e insulina) e in trattamento da lungo tempo, ovvero soggetti in cui tutti sappiamo quanto sia difficile ottenere ulteriori riduzioni di glicata, l'aggiunta di acarbose ha dimostrato la possibilità di ridurre ulteriormente l'emoglobina glicata e di poter mantenere tale riduzione per 3 anni.

L'importanza che riveste il controllo dell'iperglicemia postprandiale è dimostrato dall'interesse da parte del-

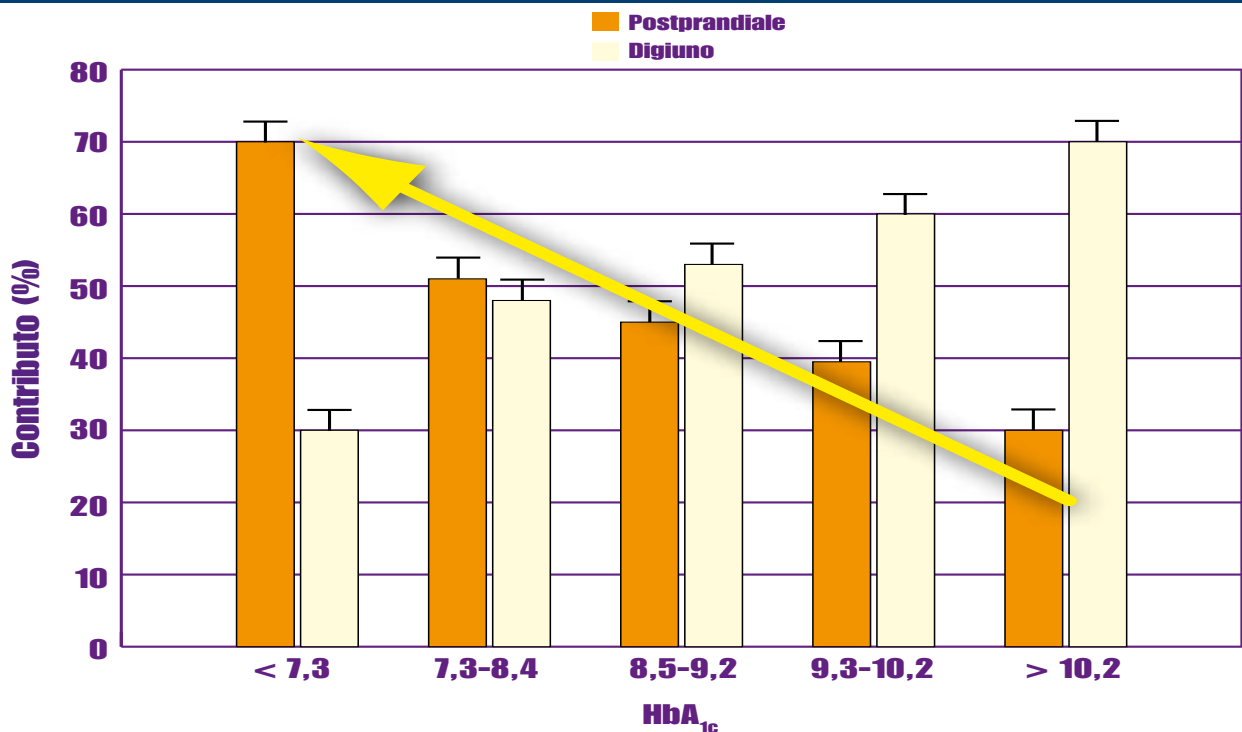


l'International Diabetes Federation che ha dato incarico ad un gruppo di studio internazionale di occuparsi della stesura di linee guida specifiche per il trattamento della glicemia postprandiale. Queste saranno basate su una fortissima evidenza scientifica e indicheranno chiaramente non solo i target dell'iperglicemia postprandiale, ma anche come e quando monitorarla, e le strategie terapeutiche da attuare.

Bibliografia

- 1 IDF Clinical Guidelines Task Force. *Global Guideline for type 2 diabetes: recommendations for standard, comprehensive, and minimal care*. Diabet Med 2006;23:579-93.
- 2 AMD. *Annali 2006. Indicatori di qualità dell'assistenza diabetologica in Italia*.
- 3 Monnier L, Lapinski H, Colette C. *Contributions of fasting and postprandial plasma glucose increments to the overall diurnal hyperglycemia of type 2 diabetic patients*. Diabetes Care 2003;26:881-5.

Figura 2. Contributo della glicemia a digiuno e della glicemia postprandiale al valore di HbA_{1c}³.



<http://www.cuore.iss.it/>



Le malattie cardiovascolari sono la causa più importante di mortalità, morbosità e invalidità nella popolazione italiana. Le pagine di questo sito contengono i risultati del "Progetto Cuore": è possibile consultare le carte di rischio cardiovascolare e il punteggio individuale, due strumenti utili per valutare la probabilità di essere colpiti da un evento cardiovascolare maggiore (infarto del miocardio, ictus) nei successivi 10 anni conoscendo il valore dei propri fattori di rischio. Sono disponibili i dati relativi alla distribuzione dei fattori di rischio e alla frequenza delle malattie cardiovascolari negli uomini e nelle donne di età media.

<http://www.simg.it/areacv/>



L'area cardiovascolare e metabolica della SIMG contengono interessanti documenti (letteratura, linea guida) sulla valutazione e interpretazione del rischio cardiovascolare.

<http://www.pnlg.it/LG/005colest/0-base.htm>



Tra le diverse linee guida disponibili anche quelle sull'uso delle carte del rischio cardiovascolare.

Gerardo Medea

Area metabolica Società Italiana di
Medicina Generale, Brescia

Corrispondenza

medea.gerry@numerica.it

Web e rischio cardiovascolare

<http://www.riskscore.org.uk/>

A Risk Score Calculator for Cardiovascular Disease

All values are required for the risk score to be calculated, except **Creatinine** and **Height**, for which if not known the average sex specific levels will be used instead. Note that you must specify the units for Total Cholesterol (mmol/l or mg/dl), Height (cms or inches) and Creatinine (μmol/l or mg/dl).

Age: 50 years
Sex: Male Female
Current cigarette smoker: No Yes
Systolic blood pressure: 135 mm Hg
Total cholesterol: 202 mmol/l mg/dl
Creatinine if known: 1.2 μmol/l mg/dl
Height: 168 cms inches

Il sito permette di calcolare (anche ai non addetti ai lavori) il rischio cardiovascolare a 5 anni. La particolarità dell'algoritmo (anglosassone!) è che esso include alcuni fattori di rischio non sempre considerati quali la creatinina e l'ipertrofia ventricolare sinistra. I risultati sono presentati anche con ottimi grafici esplicativi.

<http://www.jcardiovascularrisk.com/>



L'European Journal of Cardiovascular Prevention & Rehabilitation si interessa di tutte le discipline che in qualche modo coinvolgono le cause e la prevenzione della ma-

MEDIA
Aggiornamento e Formazione in Diabetologia e Malattie Metaboliche

lattia cardiovascolare ed è destinato a cardiologi, diabetologi, internisti, MMG, esperti di aterosclerosi e di medicina comportamentale. Il giornale, inoltre, cerca di promuovere i collegamenti tra l'*European Heart Network* e le fondazioni non governative e governative che si occupano di malattie cardiache e l'Unione Europea.

<http://www.prevenzione-cardiovascolare.it/>



Sito ufficiale dell'ANPC (Associazione Nazionale Prevenzione Cardiovascolare). Sostenuto da un efficientissimo motore di ricerca, il sito contiene numerosi e interessanti articoli (in italiano!) sulla prevenzione soprattutto primaria del rischio cardiovascolare. Un esempio: sapevate che il fenomeno del mobbing è causa di patologia cardiovascolare?



- Lavare i denti almeno tre volte al giorno in modo da limitare fortemente la formazione della placca batterica.
- Usare spazzolini in nylon con setole arrotondate avendo cura di sostituirli ogni tre mesi o prima se si danneggiano precocemente. L'uso di spazzolini elettrici e di idropulsori è utile soprattutto per i pazienti che non riescono ad avere un buon controllo della placca con gli spazzolini convenzionali. Anche in questo caso è opportuno sostituire periodicamente il puntale.
- Nell'uso dello spazzolino è importante usare la tecnica giusta, che deve essere insegnata al paziente dall'odontoiatra. Si consiglia la tecnica sulcolare di Bass, caratterizzata da movimenti regolari dal rosso al bianco, ossia dal margine gengivale alle superfici dentali. In questa maniera si asporta facilmente la placca che si deposita all'interno del solco gengivale con il risultato di limitare fortemente il sanguinamento gengivale.
- Usare regolarmente un filo interdentale non cerato, che permette di raggiungere zone che lo spazzolino spesso non raggiunge.
- Usare un dentifricio preferibilmente al fluoro, salvo diverse indicazioni del dentista, tenendo presente che la placca batterica orale è principalmente rimossa dall'azione meccanica di spazzolamento, più che dal dentifricio. La pasta dentifricia svolge l'importante funzione di rimuovere i pigmenti superficiali che spesso macchiano lo smalto e rilascia agenti specifici quali il fluoro o la clorexidina che esercitano una qual certa azione di prevenzione sulle più comuni malattie della bocca.
- L'uso dei colluttori deve essere riservato solo a casi particolari. Questi presidi devono essere prescritti per brevi periodi, in occasione di avulsioni dentarie complicate o in concomitanza di altri interventi di chirurgia orale o parodontale o nel caso di gravi episodi flogistici

Consigli per una buona igiene orale

Paziente diabetico prima del trattamento odontoiatrico.



Stesso paziente un mese dopo il trattamento odontoiatrico.



Sebastiano Ferlito

Cattedra di Patologia Speciale
Odontostomatologica, Corso di Laurea
Specialistica in Odontoiatria e Protesi
Dentaria, Università di Catania

gengivali. Anche il medico curante deve limitarne l'uso ed è bene che il collutorio sia consigliato solo esclusivamente dall'odontoiatra, visto l'uso smodato che se n'è fatto negli ultimi anni anche sotto forma di auto-prescrizione. Il collutorio è infatti un farmaco e anche se è dotato di una buona attività antiplacca non può essere usato come un comune dentifricio.

- Visite periodiche con frequenza preferibilmente trimestrale presso uno studio odontoiatrico caratteriz-

zate da accurate sedute di igiene orale che non si dovranno limitare alla sola ablazione del tartaro ma dovranno prevedere *courettage* delle eventuali tasche e la levigatura delle radici.

Aspetti generali della malattia diabetica

Epidemiologia

Il diabete mellito ha assunto negli ultimi decenni un andamento epidemico. Sulla base dei dati disponibili si prevede che il numero delle persone affette da diabete nel mondo sfiorerà i 400 milioni di unità nell'anno 2025. Tale fenomeno interessa soprattutto il diabete di tipo 2 ed è fondamentalmente legato allo stile di vita prevalente nella società attuale, caratterizzato da una riduzione dell'attività fisica, da una maggiore disponibilità alimentare con consumi impropri di grassi di origine animale e di zuccheri semplici con conseguente incremento dell'obesità e delle alterazioni del metabolismo dei carboidrati. Un ulteriore elemento in grado di favorire tale fenomeno è rappresentato dall'aumentata aspettativa di vita della popolazione in generale con una sempre maggiore consistenza delle fasce di età avanzata in cui la prevalenza del diabete raggiunge percentuali superiori al 30%¹.

Prevenzione

In relazione all'alta morbilità dei soggetti affetti da diabete soprattutto per patologie cardiovascolari, si viene a determinare una condizione di emergenza sanitaria che impone dei provvedimenti correttivi urgenti. Si ravvede la necessità di intervenire sugli stili di vita della popolazione generale favorendo l'attività fisica e un'alimentazione più equilibrata, e ove vi siano dei fattori di rischio per lo sviluppo del diabete si impone un'appropriate attività di screening e di successivo intervento sui soggetti in cui viene posta diagnosi di diabete o di prediabete. È stato ampiamente dimostrato come misure di prevenzione per il diabete di tipo 2 possono essere efficaci e come sia possibile un ritorno alla normalità anche quando sia già presente un'alterata tolleranza al glucosio²⁻⁴. Vi sono altresì evidenze che indicano che la storia natu-

Gli inibitori dell'enzima dipeptidil-peptidasi-4 (DPP-4) nella terapia del diabete

rale del diabete di tipo 2 è caratterizzata da un progressivo deterioramento della funzionalità β -cellulare che in tempi più o meno lunghi è destinata a esaurirsi⁵. È stato dimostrato, peraltro, che può essere possibile agire in senso positivo su tale progressivo decadimento della funzionalità pancreatica arrestando o ritardando con appropriati interventi farmacologici l'apoptosi β -cellulare. Tali interventi possono agire tramite la riduzione dell'effetto glico e lipotossico⁶ o tramite un'azione diretta sulla cellula beta⁷.

Sulla base di queste considerazioni e sulla dimostrata possibilità che un controllo metabolico accurato può determinare una significativa riduzione delle complicanze croniche del diabete e in particolare degli eventi cardiovascolari, si è assistito negli ultimi anni a un fiorire di ricerche finalizzate alla produzione di nuovi farmaci attivi sull'equilibrio glicemico e sviluppati sulla base delle nuove conoscenze patogenetiche della malattia diabetica. Tra questi particolare interesse sembrano rivestire le incretine e i farmaci attivi sul loro metabolismo.

Le incretine: GLP-1 e GIP

Fisiologia

La secrezione insulinica che si osserva dopo un pasto è determinata per circa il 60% da ormoni gastrointestinali quali il *Glucose-dependent Insulinotropic Peptide* (GIP), conosciuto anche come *Gastric Inhibitory Polipeptide*, e il *Glucagon Like Peptide-1* (GLP-1)⁸. Il GIP è sintetizzato e secreto dalle cellule K del duodeno primariamente

Massimo Massi Benedetti

Istituto di Medicina Interna
e Scienze Endocrine e Metaboliche,
Università di Perugia

in risposta all'ingestione di glucosio o di grassi, mentre il GLP-1 è secreto dalle cellule L dell'ileo e del colon in risposta all'ingestione di glucosio o di un pasto misto; entrambi gli ormoni potenziano la secrezione insulinica stimolata dal glucosio sia attraverso l'inibizione dei canali del potassio ATP-sensibili con conseguente depolarizzazione della membrana cellulare, incremento del calcio intracellulare e dismissione dei granuli secretori di insulina, sia attraverso un'interazione diretta con i geni deputati alla sintesi di insulina. Inoltre, entrambi gli ormoni up-regolano i "sensori" per il glucosio della cellula beta quali i *glucose transporters* e la glocokinasi. Il GLP-1, ma non il GIP, inibisce, a livelli fisiologici, la secrezione di glucagone, la secrezione acida e lo svuotamento dello stomaco indotti dal pasto e, passando attraverso la barriera ematoencefalica, induce il senso di sazietà mediante un'interazione diretta con i centri ipotalamici. Entrambi gli ormoni promuovono la proliferazione e inibiscono l'apoptosi della cellula beta determinando un incremento delle cellule beta e una normalizzazione del rapporto tra cellule alfa e beta pancreatiche ⁹.

Le incretine e il diabete di tipo 2

In presenza di diabete la produzione post-prandiale di GLP-1 risulta compromessa, mentre i livelli di GIP sono normali o elevati, ma perdono la capacità di agire a livello della cellula beta per una cronica desensibilizzazione dei recettori specifici ¹⁰. Al contrario, i livelli plasmatici sovrafisiologici di GLP-1 terapeutamente indotti mantengono la specifica capacità di regolare la secrezione insulinica e di agire a livello del trofismo β -cellulare anche in presenza di iperglicemia ¹¹. L'azione del GLP-1 è strettamente dipendente dal livello glicemico aumentando con l'aumentare della glicemia e riducendosi parallelamente alla sua riduzione ¹². Questo comportamento omeostatico fisiologico rappresenta un elemento di grande interesse per la potenzialità di proteggere dalla possibile insorgenza di crisi ipoglicemiche in corso di trattamento farmacologico.

Utilizzo terapeutico delle incretine

La capacità di stimolare la secrezione insulinica in risposta a un pasto e di ridurre contestualmente la secrezione di glucagone con l'effetto di favorire il flusso del glucosio nel muscolo e nel fegato e di bloccare la produzione epatica di glucosio senza il rischio di ipoglicemie, fanno del GLP-1 un farmaco ideale per la normalizzazione della glicemia nel diabete di tipo 2. Inoltre la capacità del GLP-1 di stimolare la sensazione di sazietà e di ridurre l'apporto calorico determina nel soggetto obeso trattato a lungo termine una riduzione del peso corporeo

con conseguente effetto positivo sulla sindrome da resistenza insulinica ¹³. Peraltro, la somministrazione per via orale del GLP-1 è risultata impraticabile a causa della degradazione dell'ormone a livello gastrico ed egualmente la somministrazione per via venosa o sottocutanea dell'ormone nativo è seguita da una sua rapida inattivazione ¹⁴. Per tale motivo sono stati sintetizzati degli agonisti dei recettori del GLP-1 ad azione ritardata da somministrare per via parenterale (liraglutide, exanatide), che sono già disponibili per uso clinico o in fase di sperimentazione avanzata ¹⁵⁻¹⁷. Si deve comunque registrare come, nonostante gli effetti metabolici positivi, la terapia con analoghi del GLP-1 sia resa difficoltosa dalla necessità di somministrazioni sottocutanee multiple e dagli effetti collaterali a livello gastroenterico, soprattutto la nausea.

Gli inibitori della dipeptidil-peptidasi-4 (DPP-4)

Razionale per lo sviluppo degli inibitori della DPP-4

In considerazione di tali difficoltà è stato rivolto l'interesse verso farmaci con caratteristiche tali da renderne più semplice la somministrazione, privi di effetti collaterali di rilievo e in grado di garantire un elevato livello di azione del GLP-1. A tale scopo è stata esplorata la possibilità di intervenire sul catabolismo del GLP-1 per ritardarne la degradazione.

Catabolismo del GLP-1

Il GLP-1 viene rapidamente inattivato attraverso la degradazione enzimatica ad opera di una proteasi serinica, la dipeptidil-peptidasi-4 (DPP-4), che in natura inattiva l'ormone nell'arco di 1-2 minuti con la formazione di un metabolita inattivo, l'amide GLP-1 (9-36) ^{18 19}. Tale metabolita ha la caratteristica di legarsi ai recettori per il GLP-1 senza attivarli, agendo, di fatto, come un antagonista del GLP-1 ²⁰ anche se la sua affinità di legame è solo dell'1% rispetto al GLP-1 intatto e non sembra, quindi, avere un ruolo metabolico di rilievo ²¹.

Gli inibitori della DPP-4

Una serie di sostanze è in grado di inibire il clivaggio del GLP-1 dalla sua forma attiva (7-36) alla forma inattiva (9-36) in forma sia irreversibile (fosfonati) sia reversibile (nitrili, acidi boronici) ²². I farmaci che ad oggi sembrano mostrare le caratteristiche più promettenti sono rappresentati da sitagliptina ²³, vildagliptina ²⁴ e saxagliptina ²⁵.

Azione degli inibitori della DPP-4

Recenti studi hanno confermato che gli effetti metabolici indotti dagli inibitori del DPP-4 sono dovuti all'incremento dei livelli plasmatici della forma integra del GLP-1 e non alla riduzione dell'effetto antagonista dei suoi cataboliti²⁶. Tale condizione viene determinata dall'inibizione della degradazione del GLP-1 e non dall'incremento della secrezione²⁷. Nell'animale l'inibizione di circa l'80% dell'attività plasmatica del DPP-4 determina un incremento di circa 2-3 volte del livello di GLP-1 accompagnato dalla massima riduzione dell'escursione glicemica seguente a un carico orale di glucosio²⁸. Inoltre la secrezione insulinica stimolata dal glucosio viene potenziata dagli inibitori del DPP-4 solo se è mantenuta la capacità della cellula beta di reagire allo stimolo del glucosio in presenza di recettori per il glucosio integri²⁹ e della capacità di esprimere il fattore nucleare-1alfa (HNF-1alfa) in assenza del quale si osserva una ridotta risposta della cellula beta al glucosio³⁰. In considerazione del fatto che la DPP-4 inattiva una serie di peptidi bioattivi, fra i quali anche il GHRH, è stato valutato il possibile effetto sull'asse GH (*Growth Hormone*) / IGF-1 (*Insulin-like Growth Factor-1*) della somministrazione di inibitori della DPP-4 ed è stato rilevato nel maiale che non vi è alcun effetto a tale livello³¹.

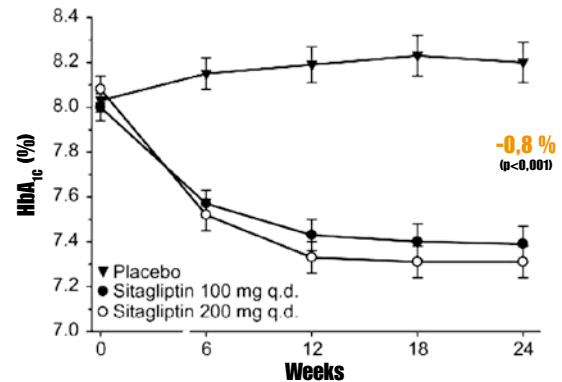
Farmacocinetica e farmacodinamica degli inibitori della DPP-4

La valutazione della farmacocinetica e della farmacodinamica degli inibitori del DPP-4, sia nel soggetto sano sia nel diabetico, indicano che l'effetto metabolico è dose-dipendente per quanto riguarda la capacità sia di inibire l'attività plasmatica del DPP-4, sia di aumentare i livelli di GLP-1 attivo e che le caratteristiche dinamiche dei farmaci sono tali da mantenere l'effetto terapeutico per 24 ore rendendo la monosomministrazione giornaliera il regime terapeutico più appropriato³²⁻³⁵.

Valutazione clinica degli inibitori della DPP-4

Al momento attuale sono disponibili studi della durata massima di 24 settimane per la valutazione dell'effetto terapeutico in monoterapia nei soggetti affetti da diabete (Fig. 1, 2). Nei soggetti precedentemente trattati con sola dieta ed esercizio fisico³⁶⁻³⁸ è stato dimostrato che gli inibitori della DPP-4 sono in grado di determinare un miglioramento del controllo metabolico caratterizzato da un significativo decremento del livello di emoglobina glicata. In tali studi, inoltre, veniva messo in evidenza un significativo recupero della funzione secretiva β -cellulare rispetto ai soggetti di controllo. Tale risultato era più marcato nei soggetti con livelli di emoglobina glicata

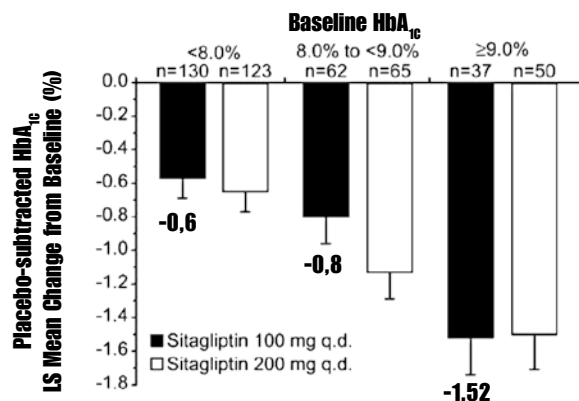
Figura 1. Efficacia HbA_{1c} di sitagliptin (100 e 200 mg) in monoterapia.



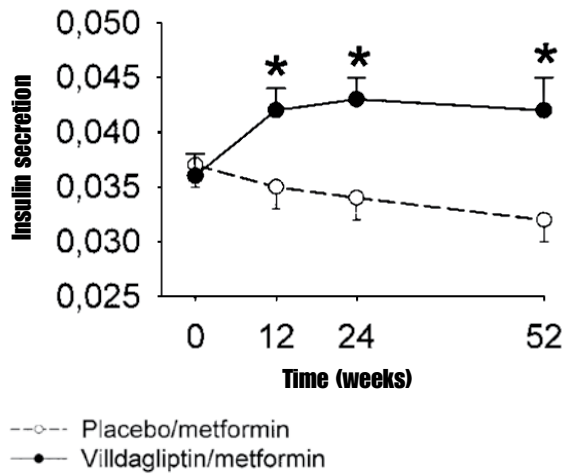
(da Aschner et al., 2006, mod.)⁴².

più elevati. Nei soggetti trattati con metformina il trattamento aggiuntivo con inibitori della DPP-4 ha dimostrato un miglioramento della funzione β -cellulare e della sensibilità insulinica postprandiale per un periodo di 52 settimane³⁹. In tutti gli studi effettuati nei soggetti diabetici non sono stati osservati effetti collaterali degni di nota, e in particolare il trattamento con inibitori della DPP-4 (Fig. 3) non ha determinato effetti a livello del tratto gastroenterico, né è stato osservato un incremento del numero di episodi ipoglicemici o un incremento del peso corporeo a fronte di un equilibrio metabolico migliore ri-

Figura 2. Efficacia incrementale di sitagliptin in monoterapia in funzione di diversi livelli di HbA_{1c} al basale.



(da Aschner et al., 2006, mod.)⁴².

Figura 3. Secrezione insulinica a un anno con vildagliptin/metformina vs. metformina da sola.

(da Ahren et al., 2005, mod.)³⁹.

petto ai gruppi di controllo. Recentemente è stato infine osservato che il trattamento con inibitori della DPP-4 è in grado di migliorare il profilo lipidico postprandiale dopo un pasto ricco in grassi riducendo il livello dei trigliceridi totali, dei trigliceridi presenti nei chilomicroni insieme a una riduzione dell'apolipoproteina B-48 attraverso un meccanismo che non è ancora stato chiarito⁴⁰.

Sintesi degli effetti clinici degli inibitori della DPP-4

Le evidenze fino ad ora acquisite, sia nell'animale sia nell'uomo sano e affetto da diabete, indicano che i farmaci inibitori della DPP-4:

- hanno un effetto trofico sulla cellula beta ritardandone l'apoptosi e stimolando la rigenerazione cellulare⁴¹;
- stimolano la secrezione di insulina solo in presenza di iperglicemia mettendo al riparo dal rischio di ipoglicemia;
- inibiscono la secrezione postprandiale di glucagone bloccando l'output di glucosio epatico che nel diabete di tipo 2 rappresenta uno dei meccanismi patogenetici più importanti alla base della iperglicemia postprandiale;
- migliorano il controllo metabolico nel diabete di tipo 2 senza effetti collaterali di rilievo e senza determinare un aumento del peso corporeo;
- sembrano avere un effetto positivo sulle alterazioni lipidiche caratteristiche del diabete;
- possono essere assunti per via orale con monosomministrazione.

Per tali motivi gli inibitori della DPP-4 potranno rappresentare uno strumento importante il cui uso potrebbe essere utile:

- nella prevenzione del diabete nei soggetti con alterazioni della tolleranza glucidica;
- come farmaco di prima scelta nel diabete di tipo 2 al fine di garantire un controllo glicemico adeguato e un arresto o ritardo dell'esaurimento della funzione β -cellulare;
- in associazione con analoghi del GLP-1;
- in combinazione con altri farmaci ipoglicemizzanti orali e forse anche nei diabetici di tipo 2 trattati con insulina al fine di preservare una funzione pancreatica residua in grado di rendere più stabile il controllo glicemico.

Bibliografia

- 1 International Diabetes Federation. *Diabetes Atlas*. 2nd ed. Brussels: IDF 2003.
- 2 Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, Hamman RF, Lachin JM, Walker EA, et al. *Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin*. N Engl J Med 2002;346:393-403.
- 3 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.
- 4 Pan XR, Li GW, Hu YH, Wang JX, Yang WY, An ZX, et al. *Effects of diet and exercise in preventing NIDDM in people with impaired glucose tolerance: the Da Qing IGT and Diabetes Study*. Diabetes Care 1997;20:537-44.
- 5 UK Prospective Diabetes Study Group. *UK Prospective Diabetes Study 16: overview of 6 years' therapy of type II diabetes: a progressive disease*. Diabetes 1995;44:1249-58.
- 6 Robertson RP, Harmon J, Tran PO, Tanaka Y, Takahashi H. *Glucose toxicity in β -cells: type 2 diabetes, good radicals gone bad, and the glutathione connection*. Diabetes 2003;52:581-7.
- 7 Unger RH. *Lipotoxicity in the pathogenesis of obesity-dependent NIDDM: genetic and clinical implications*. Diabetes 1995;44:863-70.
- 8 Gallwitz B. *Therapies for the treatment of type 2 diabetes mellitus based on incretin action*. Minerva Endocrinol 2006;31:133-47.
- 9 Drucker DJ. *The glucagon-like peptides*. Diabetes 1998;47:159-69.
- 10 Toft-Nielsen MB, Damholt MB, Madsbad S, Hilsted LM, Hughes TE, Michelsen BK, et al. *Determinants of the impaired secretion of glucagon-like peptide-1 in type 2 diabetic patients*. J Clin Endocrinol Metab 2001;86:3717-23.
- 11 Gutzwiller JP, Drewe J, Goke B, Schmidt H, Rohrer B, Lareida J, et al. *Glucagon-like peptide-1 promotes satiety and reduces*

- food intake in patients with diabetes mellitus type 2. *Am J Physiol* 1999;276:R1541-4.
- 12 Nauck MA, Heimsaat MM, Behle K, Holst JJ, Nauck MS, Ritzel R, et al. *Effects of glucagons-like peptide 1 on counter-regulatory hormone responses, cognitive functions, and insulin secretion during hyperinsulinemic, stepped hypoglycaemic clamp experiments in healthy volunteers.* *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:1239-46.
 - 13 Zander M, Madsbad S, Madsen JL, Holst JJ. *Effect of 6-week course of glucagons-like peptide 1 on glycaemic control, insulin sensitivity, and beta-cell function in type 2 diabetes: a parallel-group study.* *Lancet* 2002;359:824-30.
 - 14 Deacon Cf, Nauck MA, Toft-Nielsen M, Pridal L, Willms B, Holst JJ. *Both subcutaneously and intravenously administered glucagons-like peptide I are rapidly degraded from the NH₂-terminus in type II diabetic patients and in healthy subjects.* *Diabetes* 1995;44:1126-31.
 - 15 Agerso H, Jensen LB, Elbrond B, Rolan P, Zdravkovic M. *The pharmacokinetics, pharmacodynamics, safety and tolerability of NN2211, a new long-acting GLP-1 derivative, in healthy men.* *Diabetologia* 2002;45:195-202.
 - 16 Juhl CB, Hollingdal M, Sturis J, Jakobsen G, Agerso H, Veldhuis J, et al. *Bedtime administration of NN2211, a long-acting GLP-1 derivative, substantially reduces fasting and postprandial glycemia in type 2 diabetes.* *Diabetes* 2002;51:424-9.
 - 17 Drucker DJ. *Development of glucagons-like peptide-1-based pharmaceuticals as therapeutic agents for the treatment of diabetes.* *Curr Pharm Des* 2001;7:1399-412.
 - 18 Hansen L, Deacon CF, Orskov C, Holst JJ. *Glucagon-like peptide-1-(7-36)amide is transformed to glucagon-like peptide-1-(9-36)amide by dipeptidyl peptidase IV in the capillaries supplying the L cells of the porcine intestine.* *Endocrinology* 1999;140:5356-63.
 - 19 Mentlein R. *Dipeptidyl-peptidase IV (CD26) - role in the inactivation of regulatory peptides.* *Regul Pept* 1999;85:9-24.
 - 20 Wettergren A, Wojdemann M, Holst JJ. *The inhibitory effect of glucagon-like peptide-1 (7-36)amide on antral motility is antagonized by its N-terminally truncated primary metabolite GLP-1 (9-36)amide.* *Peptides* 1998;19:877-82.
 - 21 Deacon CF, Plamboeck A, Moller S, Holst JJ. *GLP-1-(9-36) amide reduces blood glucose in anesthetized pigs by a mechanism that does not involve insulin secretion.* *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2002;282:E873-9.
 - 22 Augustyns K, Veken PVV, Haemers A. *Inhibitors of proline specific dipeptidyl peptidase: DPP-4 inhibitors as a novel approach for the treatment of type 2 diabetes.* *Expert Opin Ther Patents* 2005;15:1387-407.
 - 23 Kim D, Wang L, Beconi M, Eiermann GJ, Fisher MH, He H, et al. *2R)-4-oxo-4-[3-(trifluoromethyl)-5,6-dihydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrazin-7(8H)-yl]-1-(2,4,5-trifluorophenyl)butan-2-amine: a potent, orally active dipeptidyl peptidase IV inhibitor for the treatment of type 2 diabetes.* *J Med Chem* 2005;48:141-51.
 - 24 Villhauer EB, Brinkman JA, Naderi GB, Burkey BF, Dunning BE, Prasad K, et al. *1-[[[(3-hydroxy-1-adamantyl)amino]acetyl]-2-cyano-(S)-pyrrolidine: a potent, selective, and orally bioavailable dipeptidyl peptidase IV inhibitor with antihyperglycemic properties.* *J Med Chem* 2003;46:2774-89.
 - 25 Augeri DJ, Robl JA, Betebenner DA, Magnin DR, Khanna A, Robertson JG, et al. *Discovery and preclinical profile of Saxagliptin (BMS-477118): a highly potent, long-acting, orally active dipeptidyl peptidase IV inhibitor for the treatment of type 2 diabetes.* *J Med Chem* 2005;48:5025-37.
 - 26 Zander M, Madsbad S, Deacon CF, Holst JJ. *The metabolite generated by dipeptidyl-peptidase 4 metabolism of glucagon-like peptide-1 has no influence on plasma glucose levels in patients with type 2 diabetes.* *Diabetologia* 2006;49:369-74.
 - 27 Deacon CF, Plamboeck A, Moller S, Holst JJ. *GLP-1-(9-36) amide reduces blood glucose in anesthetized pigs by a mechanism that does not involve insulin secretion.* *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2002;282:E873-9.
 - 28 Kim D, Wang L, Beconi M, Eiermann GJ, Fisher MH, He H, et al. *(2R)-4-oxo-4-[3-(trifluoromethyl)-5,6-dihydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrazin-7(8H)-yl]-1-(2,4,5-trifluorophenyl)butan-2-amine: a potent, orally active dipeptidyl peptidase IV inhibitor for the treatment of type 2 diabetes.* *J Med Chem* 2005;48:141-51.
 - 29 Hansotia T, Baggio LL, Delmeire D, Hinke SA, Yamada Y, Tsukiyama K, et al. *Double incretin receptor knockout (DIRKO) mice reveal an essential role for the enteroinsular axis in transducing the glucoregulatory actions of DPP-IV inhibitors.* *Diabetes* 2004;53:1326-35.
 - 30 Ahren B, Sorhede Winzell M, Burkey B, Hughes TE. *Ceta-cell expression of a dominant-negative HNF-1alpha compromises the ability of inhibition of dipeptidyl-peptidase-4 to elicit a long-term augmentation of insulin secretion mice.* *Eur J Pharmacol* 2005;521:164-8.
 - 31 Faidley TD, Leiting B, Pryor KD, Lyons K, Hickey GJ, Thompson DR. *Inhibition of dipeptidyl-peptidase IV does not increase circulating IGF-1 concentrations in growing pigs.* *Exp Biol Med (Maywood)* 2006;231:1373-8.
 - 32 Herman GA, Stevens C, Van Dyck K, Bergman A, Yi B, De Smet M, et al. *Pharmacokinetics and pharmacodynamics of sitagliptin, an inhibitor of dipeptidyl peptidase IV, in healthy subjects: results from two randomized, double-blind, placebo-controlled studies with single oral doses.* *Clin Pharmacol Ther* 2005;78:675-88.
 - 33 Ristic S, Byiers S, Foley J, Holmes D. *Improved glycaemic control with dipeptidyl peptidase-4 inhibition in patients with type 2 diabetes: vildagliptin (LAF237) dose response.* *Diabetes Obes Metab* 2005;7:692-8.
 - 34 Barnett A. *DPP-4 inhibitor and their potential role in the management of type 2 diabetes.* *Int J Clin Pract* 2006;60:1454-70.
 - 35 Bergaman AJ, Stevens C, Zhou Y, Yi B, Laethem M, De Smet M, et al. *Pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of multiple oral doses of sitagliptin, a dipeptidyl peptidase-IV inhibitor: a double-blind, randomized, placebo-controlled*

study in healthy male volunteers. Clin Ther 2006;28:55-72.

- ³⁶ Pratley RE, Jauffret-Kamel S, Galbreath E, Holmes D. Twelve-week monotherapy with the DPP-4 inhibitor vildagliptin improves glycemic control in subjects with type 2 diabetes. Horm Metab Res 2006;38:423-8.
- ³⁷ Raz I, Hanefeld M, Xu L, Caria C, Williams-Herman D, Khataami H, et al. Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin as monotherapy in patients with type 2 diabetes mellitus. Diabetologia 2006;49:2564-71.
- ³⁸ Ristic S, Bates PC. Vildagliptin: a novel DPP-4 inhibitor with pancreatic islet enhancement activity for treatment of patients with type 2 diabetes. Drugs Today (Barc) 2006;42:519-31.
- ³⁹ Ahren B, Pacini G, Foley JE, Schweizer A. Improved meal-related β -cell function and insulin sensitivity by the dipeptidyl peptidase-IV inhibitor vildagliptin in metformin-treated patients with type 2 diabetes over 1 year. Diabetes Care 2005;28:1936-40.
- ⁴⁰ Matikainen N, Manttari S, Schweizer A, Ulvestad A, Mills D, Dunning BE, et al. Vildagliptin therapy reduces postprandial intestinal triglyceride-rich lipoprotein particles in patients with type 2 diabetes. Diabetologia 2006;49:2049-57.
- ⁴¹ Mu J, Woods J, Zhou YP, Roy RS, Li Z, Zycband E, et al. Chronic inhibition of dipeptidyl Peptidase-4 with a sitagliptin analog preserves pancreatic β -cell mass and function in a rodent model of type 2 diabetes. Diabetes 2006;55:1695-704.
- ⁴² Aschner P, KIPNES MS, Lunceford JK, Sanchez M, Mickel C, Williams-Herman ME, for the Sitagliptin Study 021 Group. Effect of the Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitor Sitagliptin as Monotherapy on Glycemic Control in Patients With Type 2 Diabetes. Diabetes Care 2006; 29:2632-7.

Accu-Chek Smart Pix raccoglie i dati che provengono dai lettori della glicemia e dai microinfusori Accu-Chek e li visualizza sul monitor del PC permettendo al medico o al paziente di interpretare con maggiore facilità l'andamento glicemico in un dato periodo, evidenziando gli obiettivi raggiunti e le aree di miglioramento. Insomma, Accu-Chek Smart Pix consente di "tenere sott'occhio" letteralmente l'equilibrio glicemico del paziente.

La possibilità di visualizzare attraverso diverse tipologie di grafici i dati memorizzati è utile per il medico che può identificare con maggiore immediatezza le aree sulle quali intervenire e prendere quindi più velocemente le decisioni necessarie per adeguare la terapia all'evoluzione del diabete o al cambiamento negli stili di vita del paziente.

Avere sott'occhio il "film" della glicemia è anche utile in una prospettiva educativa. Le diverse modalità di rappresentazione agevolano il dialogo con il paziente e l'evidenziazione delle situazioni critiche.

Uno dei punti di forza di Accu-Chek Smart Pix è la grande praticità e facilità d'uso.

Una volta inserita, l'icona di Accu-Chek Smart Pix, appare nelle risorse del computer. Un clic e il sistema si avvia, mettendosi automaticamente in contatto con qualunque lettore della glicemia (o microinfusore) Accu-Chek.

Velocemente il glucometro trasferisce su Accu-Chek Smart Pix, attraverso la porta a infrarossi, i dati tenuti in memoria. A questo punto, sul PC appare una scheda che riassume i dati scaricati: il numero di misurazioni memorizzate e l'arco di tempo nel quale sono state effettuate (per esempio 120 misurazioni in 4 settimane), la media di misurazioni per giorno (4 al giorno), il valore più alto registrato, quello minimo e la media, nonché l'intervallo considerato come target. Il medico può quindi scegliere quale tra le diverse opzioni di visualizzazione dei dati utilizzare.

La più semplice è una tabella che rappresenta una sorta di diario glicemico, e contiene data, ora e valore misurato giorno per giorno. Ma soprattutto Accu-Chek Smart Pix permette di rappresentare i dati attraverso una serie di grafici, molti dei quali facilitano la lettura grazie a

Tutto sotto controllo

Analizzare i dati glicemici del paziente con diabete senza dover installare alcun software è oggi possibile. Accu-Chek Smart Pix raccoglie e rielabora graficamente i dati dei lettori della glicemia e dei microinfusori Accu-Chek permettendo decisioni terapeutiche più consapevoli e condivise

Leggera, delle dimensioni di un palmare, Accu-Chek Smart Pix non ha bisogno di nulla per funzionare: né cavi, né batterie, né software. Basta inserirlo nella porta USB di qualunque PC con piattaforma Windows 2000 o superiore (XP, Service Pack 4) e si accende automaticamente. Accu-Chek Smart Pix è attualmente venduta in farmacia al prezzo di 29,90 Euro.



a cura di Roche Diagnostics

soluzioni semplici e di impatto visivo come una banda gialla che indica il *range* ottimale, una rossa che definisce la soglia delle ipoglicemie, o una riga verde che aiuta a distinguere i giorni che cadono di sabato o domenica. Per interpretare meglio, ad esempio, le eventuali ipo e iperglicemie ripetute, il medico può approfondire la sua analisi utilizzando la modalità che gli consente di riportare sullo stesso schema tutti i valori registrati in un dato giorno della settimana (modalità "Andamento settimanale"). In questo modo è possibile vedere in quali giorni della settimana, ad esempio, si segnalano più spesso valori non desiderati. Allo stesso modo si può chiedere ad Accu-Chek Smart Pix di visualizzare l'andamento giornaliero. Le curve della glicemia di ogni giornata risultano sovrapposte (e una linea più marcata rappresenta la media). Con questo grafico è possibile valutare l'efficacia dello schema terapeutico adottato.

Un obiettivo simile può essere raggiunto con il grafico che propone la distribuzione dei valori all'interno di otto fasce orarie. Per ciascuna sono indicate con un numero e visualizzate con un istogramma le percentuali di glicemie troppo alte, adeguate e basse registrate in ogni fascia oraria.

Più sofisticata l'analisi a matrice che associa a ogni valore un punto all'interno di un piano cartesiano. Una ellissi definisce l'insieme dei valori che ricadono in una deviazione standard dal valore medio, un'altra il perimetro entro il quale cadono le glicemie in una doppia deviazione standard dalla media. Lo spazio cartesiano è diviso in quattro aree sulla base dei valori (alti e bassi) e della stabilità (stabile/instabile).

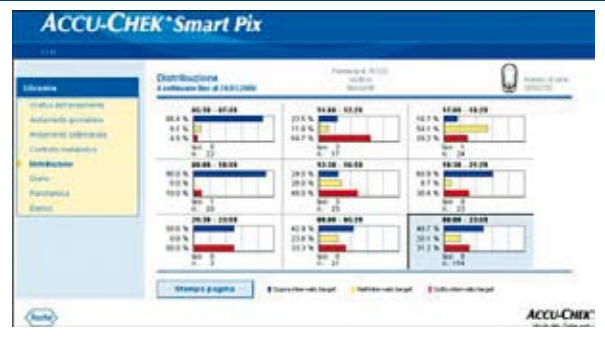
Diario. Il vantaggio principale è costituito dal fatto che tutti i dati sono registrati con lo stesso stile e contengono solo valori "veri".



Andamento giornaliero. L'andamento giornaliero rappresenta una valutazione importante poiché rivela eventuali problemi nello schema di trattamento e nel comportamento del paziente.



Distribuzione. Il grafico a barre illustra nel dettaglio in quale fascia oraria occorre intervenire per un eventuale aggiustamento della terapia.



Accu-Chek Smart Pix è semplice da usare come una chiavetta USB, semplifica al medico l'analisi dei dati glicemici e l'eventuale adeguamento della terapia, e può migliorare nettamente il dialogo tra il medico e il paziente, facilitando in quest'ultimo la presa di responsabilità, la valutazione autonoma delle scelte fatte nella giornata o nella settimana e il loro riflesso sull'equilibrio glicemico: in una parola, l'*empowerment* della persona con il diabete.

L'opinione di chi la utilizza

Alberto Manconi, diabetologo presso il Servizio di Diabetologia dell'Ospedale di Olbia, è uno fra i 20 specialisti italiani che hanno sperimentato per primi Accu-Chek Smart Pix nella loro attività quotidiana. "L'esperienza è stata sicuramente positiva", afferma Manconi, "nell'ambito dei sistemi di gestione informatizzata del diario glicemico, Accu-Chek Smart Pix spicca per la facilità d'uso e la possibilità di essere rapidamente collegata e utilizzata su qualunque computer".

Lei insomma è stato particolarmente colpito dalla facilità d'uso

Sì, lo strumento è dotato di caratteristiche hardware e software che lo rendono di facile e immediato utilizzo. Mi riferisco in particolare alla scelta di unire nello stesso apparecchio la porta infrarossi, la memoria di archiviazione e il software di gestione dei dati. Una scelta che trovo particolarmente azzeccata. Inoltre, il fatto che lo strumento non necessiti di driver, software dedicato o altro da installare e configurare, ne rende possibile l'utilizzo da parte di qualunque figura del team diabetologico, indipendentemente dalle attitudini e capacità informatiche.

Può essere utilizzato da chiunque insomma ...

E dovunque: grazie alla connessione tramite porta USB è possibile l'operazione di scarico dati su qualunque postazione PC, anche in ambulatori periferici non dedicati alla diabetologia. Per esempio ambulatori del territorio dove il computer è condiviso con altri specialisti.

Che vantaggi ci sono per il medico?

La gestione dei dati glicemici con Accu-Chek Smart Pix è semplice, sia per quanto riguarda la modalità "diario" sia per i grafici di tendenza. Entrambi consentono una rapida valutazione dell'andamento delle glicemie e offrono la possibilità di seguire in maniera dinamica il dato glicemico, sia in termini di trend giornaliero sia sul lungo periodo.

E per il paziente?

Io parlerei soprattutto di vantaggio per il dialogo terapeutico. La gestione informatizzata dei dati dell'autocontrollo si rivela utile, oltre che per la decisione terapeutica, anche in una prospettiva educativa, soprattutto su pazienti giovani e di media età con diabete di tipo 1. Il paziente viene in questo modo meglio motivato al raggiungimento degli obiettivi, e le scelte terapeutiche possono essere spiegate, dati alla mano, e assimilate dal paziente in maniera più cosciente e meno passiva.

I dati vengono trasferiti direttamente dal lettore della glicemia o dal microinfusore ad Accu-Chek Smart Pix, questo elimina il rischio di errore che sempre si nasconde nella trascrizione manuale dei dati ...

Certo, si elimina completamente la possibilità di errata trascrizione cartacea dei valori glicemici, sia come errore sia come falsificazione intenzionale. Quest'ultima non è inusuale nei pazienti anziani con diabete di tipo 2, che temendo un giudizio negativo del medico possono "ritoccare" i valori glicemici inducendo in questo modo il diabetologo a condotte terapeutiche non ottimali.

Risposte ai precedenti questionari

n. 3, vol. 6, 2006

Articolo 1

Le disfunzioni tiroidee cosiddette subcliniche – M. Bevilacqua, M. Passamonti, V. Colombo

1. **La prevalenza dell'ipotiroidismo subclinico nelle donne in età post-menopausale è:**
 - a. 5%
 - b. 10%
 - c. 15%
 - d. 20%**

2. **Qual è il range di normalità della tireotropina (TSH)?**
 - a. 0,45-4,5 mcU/ml**
 - b. < 0,25 mcU/ml
 - c. 1,0-5,0 mcU/ml
 - d. 5,0-7,5 mcU/ml

3. **"Il management del paziente con ipotiroidismo subclinico necessita del dosaggio degli Ab-antimicrosomiali e anti tireoglobulina". L'affermazione è corretta?**
 - a. sì
 - b. no**
 - c. sì, e il dosaggio andrà ripetuto ogni 6-12 mesi
 - d. sì, ma solo alla diagnosi

4. **L'ipertiroidismo subclinico si associa a:**
 - a. fibrillazione atriale, riduzione della densità minerale ossea, disfunzioni cardiache di vario tipo, progressione verso l'ipertiroidismo conclamato**
 - b. fibrillazione atriale, diabete mellito tipo 2, disfunzioni cardiache di vario tipo, progressione verso l'ipertiroidismo conclamato
 - c. fibrillazione atriale, riduzione della densità minerale ossea, iperparatiroidismo, progressione verso l'ipertiroidismo conclamato
 - d. fibrillazione atriale e progressione verso l'ipertiroidismo conclamato

5. L'ipotiroidismo subclinico può associarsi a:
- modesto aumento della cortisolemia
 - diminuzione dei livelli di testosterone e modesto aumento della prolattina**
 - aumento della resistenza insulinica
 - aumento dei livelli di paratormone (PTH)
6. Quando si deve intraprendere un trattamento con L-tiroxina nel soggetto con ipotiroidismo subclinico?
- quando il livello di TSH sono $> 4,5$ mcU/ml
 - quando il livello di TSH sono $> 7,5$ mcU/ml
 - quando il livello di TSH sono $> 10,0$ mcU/ml**
 - quando il livello di TSH sono $> 7,5$ mcU/ml e FT3 ai limiti inferiori della norma

Articolo 2

Diabete e comorbidità. È vero che alcune malattie si associano al diabete? – A. De Micheli, M. Comaschi

1. Nelle donne diabetiche in età post-menopausale la frequenza di infezioni urinarie sintomatiche rispetto alle non diabetiche è:
- uguale
 - doppia**
 - tripla
 - quadrupla
 - quintupla
2. La prevalenza degli anticorpi anti-HCV è:
- uguale nei diabetici e nei non diabetici
 - aumentata in tutti i diabetici
 - aumentata solo nel diabete di tipo 1
 - aumentata solo nel diabete di tipo 2**
 - ridotta nei due tipi di diabete
3. La prevalenza della vitiligine:
- non è aumentata nei diabetici
 - è aumentata solo nel diabete di tipo 1
 - è aumentata solo nel diabete di tipo 2
 - è aumentata nei due tipi di diabete**
 - è aumentata soltanto nelle femmine con diabete di tipo 2
4. La celiachia è presente:
- nel 10,3% degli adulti diabetici di tipo 1
 - nel 16,2% degli adulti diabetici di tipo 1**
 - nel 27,6% degli adulti diabetici di tipo 1
 - nel 40,2% degli adulti diabetici di tipo 1
 - nel 50,3% degli adulti diabetici di tipo 1

5. Il diabete aumenta il rischio di neoplasie del pancreas?

- a. no
- b. sì, ogni tipo di diabete
- c. sì, soltanto il diabete di tipo 1
- d. sì, soltanto il diabete di tipo 2
- e. il problema è di difficile soluzione dal punto di vista epidemiologico perché il diabete può essere secondario alle neoplasie pancreatiche**