

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

Diabete e psicosi

C. Fraticelli..... 61

Sezione formativa – Articolo 1

I tiaminozolidindioni (glitazoni): indicazioni all'uso nella pratica clinica. Monoterapia o associazione?

M.A. Comaschi, V. Borzi 69

Sezione formativa – Articolo 2

Le nuove note AIFA 13 e 79

D. Parretti..... 77

Sezione formativa – Articolo 3

Il percorso assistenziale integrato dell'assistito affetto da diabete tipo 2 non complicato o complicato stabilizzato nell'ASL 3 di Genova

P.C. Brasesco, A. Canepa, P. Scarrone, A. De Micheli, A. Cattaneo,
A. Corsi, R. Cordera, I. Valle, M.A. Comaschi 85

Valutazione della modificazione degli indicatori di performance del diabete mellito in Medicina Generale

A. Bozzani, S. Grignani, R. Caldarini, G. Mascheroni, I. Mottadelli,
G. Palombi, A. Rossi, G. Strada, G. Usuelli, A. Caimi, C. Vazzoler,
F. Selvini..... 93

Articoli di aggiornamento

Carboidrati e diabete: pochi o molti?

D. Fedele, R. Toniato 97

L'utilizzo dei protocolli infusionali insulinici negli ospedali del Piemonte e della Valle d'Aosta: indagine conoscitiva

C. Cusaro, M. Gallo, G. Morone, M. Comoglio, D. D'Avanzo, G. Magro,
P. Modina, G. Grassi, C.B. Giorda..... 105

Caso clinico

Diabete e depressione: questo matrimonio non s'ha da fare

M. Piccinelli, C. Fraticelli..... 113

Notizie dal web

FAD in Diabetologia per il Medico di Medicina Generale ...

(... e non solo)

G. Medea 119

Pagina per il paziente

Controllo domiciliare della pressione arteriosa

I. Paolini 121

Notizie dal mondo del farmaco

Fisiopatologia delle cellule alfa e beta nel diabete mellito di tipo 2

P. Marchetti, R. Lupi, M. Bugliani, S. Del Guerra 123

Trattamento farmacologico della polineuropatia diabetica sintomatica: efficacia e sicurezza d'uso dell'acido α -lipoico (studio SYDNEY 2)

G. Medea 131

Sezione di autovalutazione

Risposte ai precedenti questionari 137

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: *Il Duomo di Prato*

Finito di stampare presso le Industrie Grafiche della Pacini Editore S.p.A. - Pisa - Giugno 2007

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

Diabete e psicosi

L'associazione tra diabete e patologie psichiatriche è un dato da tempo presente nella letteratura scientifica, tanto che già nel corso nella seconda metà dell'Ottocento se ne trova traccia. Sir Henry Maudsley, un pioniere della psichiatria inglese, in *The Pathology of Mind* (1879) commenta come "il diabete è una malattia che si presenta spesso nelle famiglie in cui prevale la patologia mentale".

La rilevanza della correlazione tra diabete, ridotta tolleranza glucidica e insulino-resistenza nei pazienti affetti da psicosi a evoluzione cronica propone la necessità di un approfondimento della tematica da parte dei sanitari che, a titolo diverso, vi entrano in contatto. La comorbidità rappresenta un peggioramento complessivo della prognosi sia della patologia mentale, sia del diabete; il dato assume particolare rilevanza se si considera come il numero delle persone con diabete sia drammaticamente aumentato negli ultimi 20 anni e quale appaia il *trend* per gli anni a venire ¹.

Le psicosi croniche rappresentano condizioni psichiatriche ad andamento progressivo, o intermittente, o episodico, caratterizzate da alterazione del rapporto di realtà, deliri, allucinazioni, alterazioni dell'affettività e delle emozioni, disturbi comportamentali, deficit cognitivi e compromissione del funzionamento sociale e relazionale. La schizofrenia, nelle sue diverse varietà cliniche, è considerata la patologia psicotica più importante e disabilitante, in relazione alla gravità dell'espressione sintomatologica, alla prevalente giovane età di insorgenza, all'andamento nel tempo *life-long*, ai costi personali e sociali ad essa riconducibili.

Presente in tutte le popolazioni con una prevalenza *lifetime* che varia tra 0,4 e 1,4% ², e un'incidenza compresa tra 0,16 e 0,42‰ ³, la schizofrenia, come il diabete, il cancro e l'ipertensione si colloca nel gruppo delle patologie geneticamente complesse, caratterizzate da trasmissione poligenica e contributo ambientale all'espressione sintomatologica.

Vera sfida per i clinici, la schizofrenia associa ai bisogni di cura psichiatrica necessità mediche, che a tutt'og-

gi non sono adeguatamente riconosciute e trattate. Un dato sempre più evidente, da proporre all'attenta riflessione dei medici e degli amministratori, è quello di una significativa riduzione dell'aspettativa di vita dei pazienti con psicosi croniche rispetto alla popolazione di appartenenza. Nel corso di uno ampio studio di follow-up condotto nell'Iowa (USA) da Tsuang et al. ⁴ il periodo di sopravvivenza ridotto ammontava a dieci anni per i pazienti schizofrenici e scendeva a nove per le pazienti schizofreniche, mentre Newman e Bland hanno indicato un'età media di morte nei soggetti schizofrenici di 61 anni vs. i 76 anni della popolazione generale di riferimento ⁵.

Tale esubero di mortalità non può essere attribuito esclusivamente a suicidi, a incidenti e a maggiore esposizione alla violenza altrui per la ridotta capacità di controllo e di previsione delle minacce ambientali; esso va ricondotto nella misura circa dei due terzi a cause di ordine medico. I pazienti con schizofrenia rappresentano infatti una popolazione ad aumentato rischio per obesità (45-55%; 1,5-3x popolazione generale), diabete (10-14%; 2-3x popolazione generale), malattie cardiovascolari ^{6,7}. Se si analizzano le cause di morte nella schizofrenia, si evidenzia un aumento della probabilità di morte, rispetto alla popolazione generale, di 2,7 per diabete e di 2,3 per malattie cardiovascolari (Tab. I).

Carlo Fraticelli

Dipartimento Salute Mentale, Azienda Ospedaliera Universitaria di Varese

Corrispondenza

carlofraticelli@alice.it

Aggiornamento e Formazione in Diabetologia e Malattie Metaboliche

MEDIA

Tabella I. Schizofrenia: cause di morte naturale ⁷.

Maggiore mortalità rispetto alla popolazione generale per:

Diabete	2,7x
Malattie cardiovascolari	2,3x
Malattie respiratorie	3,2x
Malattie infettive	3,4x

Più recentemente si è registrato un aumentato interesse dei clinici e dei ricercatori alla tematica con un significativo incremento di studi e pubblicazioni (Fig. 1) ⁸, in relazione a segnalazioni di aumentata incidenza di disturbi metabolici (in particolare alterazioni del metabolismo glucidico e dislipidemie) associati all'uso di antipsicotici atipici o di seconda generazione (clozapina, risperidone, olanzapina, quetiapina, aripiprazolo, ziprasidone), che renderebbe meno favorevole il loro profilo di sicurezza ⁹. Il termine "atipico" sta ad indicare, rispetto ai neurolettici tradizionali o antipsicotici di prima generazione in uso dagli anni '50 (fra cui sono compresi il composto fenotiazinico clorpromazina e il butirrofenone aloperidolo), la presenza di proprietà caratterizzate da una bassa incidenza di effetti collaterali motori extrapiramidali (distonia, parkinsonismo, acinesia, acatisia, discinesia tardiva), e una migliore efficacia sui sintomi

negativi della schizofrenia (appiattimento emotivo, anedonia, avolizione, tendenza all'isolamento).

Le alterazioni del metabolismo glucidico nei pazienti schizofrenici sono state messe in evidenza già da molti decenni, ben prima dell'avvento dei farmaci antipsicotici (cioè prima dell'introduzione nel 1956 del neurolettico clorpromazina) ^{10 11}, e sono state confermate in più recenti indagini su soggetti al primo episodio *drug-naive* ¹² (che presentano tassi oltre tre volte superiori di obesità viscerale e alterata glicemia a digiuno rispetto ai confronti corrispondenti per età e indice di massa corporea), ma solo negli ultimi anni sono stati messi in atto tentativi seri di comprendere la natura dell'associazione schizofrenia-diabete, con il coinvolgimento di specialisti di aree diverse al fine di migliorare conoscenza e pratica clinica. Recentemente, sulla scorta dell'osservazione di una più alta prevalenza di diabete nella popolazione con schizofrenia rispetto a quella generale, anche in assenza di trattamenti con antipsicotici, l'Associazione Diabetologica Canadese (Tab. II) ha incluso la schizofrenia tra i fattori di rischio predisponenti l'insorgenza di diabete di tipo 2 ^{13 14}.

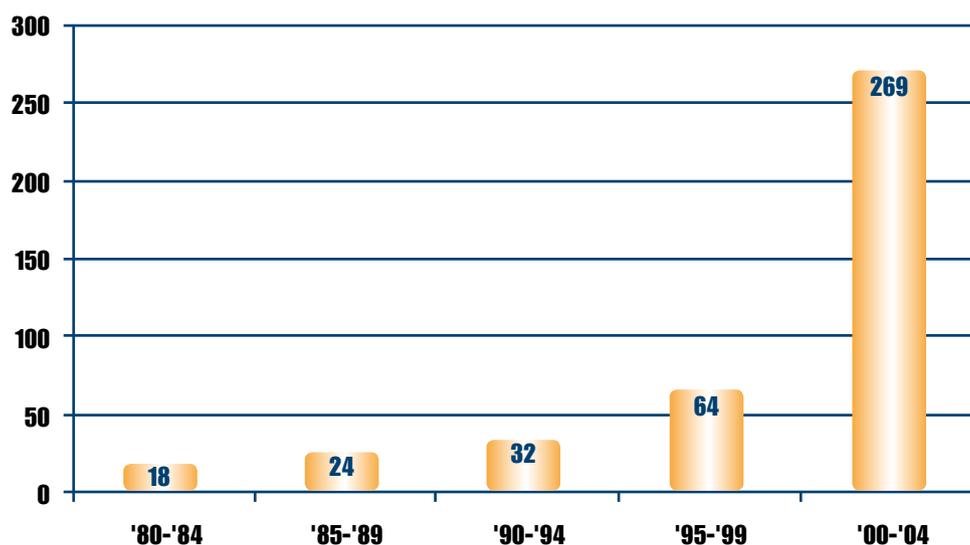
Figura 1. Andamento negli anni del numero di pubblicazioni sull'associazione diabete-psicosi-antipsicotici ⁸.

Tabella II. Fattori di rischio per diabete tipo 2 secondo l'Associazione Diabetologica Canadese¹⁴.

Età ≥ 40 anni
Familiarità di primo grado per diabete
Appartenenza a popolazione ad alto rischio
Obesità
Basso livello di colesterolo HDL (lipoproteine ad alta densità) o elevati trigliceridi plasmatici
Storia di ridotta tolleranza glucidica (IGT) o alterata glicemia a digiuno (IFG)
Storia di diabete gestazionale o parto di neonato macrosomico
Presenza di malattia cardiovascolare
Schizofrenia
Alcuni antipsicotici atipici
Fattori di rischio aggiuntivi:
età avanzata
inattività fisica
alti livelli di insulina a digiuno
sesso maschile

L'aumentata prevalenza è da attribuire essenzialmente al diabete tipo 2, in presenza di un'associazione negativa per il tipo 1¹⁵. È evidente che la mancanza di criteri diagnostici standardizzati in epoca pre-antipsicotica non consente di ricavare stime corrette e confrontabili con i dati odierni dagli studi menzionati; d'altra parte non è facile oggi quantificare la comorbidità diabete-schizofrenia per la difficoltà a trovare pazienti schizofrenici non trattati.

All'evidenza di letteratura che suggerisce l'esistenza di un'alterazione nel metabolico glucidico nella popolazione schizofrenica già in periodo pre-trattamento antipsicotico, si sono aggiunti dati indicanti un effetto diabetogeno dei neurolettici. A questo proposito disponiamo di segnalazioni aneddotiche e studi più articolati e dispiegati nel tempo. Rispetto alle prime, l'iniziale allarme di un possibile collegamento si ritrova in un articolo del 1956, comparso su *JAMA*, di Hiles (alcuni pazienti trattati con clorpromazina avevano sviluppato iperglicemia e glicosuria, risoltisi con la sospensione dell'antipsicotico; altri, già affetti da diabete, peggioravano nel corso di somministrazione di clorpromazina)¹⁶. La conferma di questi dati da parte di ulteriori studi ha fatto sì che venisse coniata l'espressione di "diabete da fenotiazine". Del resto è proprio ai trattamenti con neurolettici a bassa potenza, come le fenotiazine, che l'osservazione clinica associa frequente aumento di peso e dei lipidi plasmatici.

Thonnard-Neumann riportava nel 1956, in era pre-neurolettica, una prevalenza di diabete nei soggetti schizofrenici del 4,2%, e nel 1968 la stimava ben più alta: 17,2%¹⁷. Solo dopo l'introduzione di precisi criteri diagnostici per il diabete è stato possibile ottenere dati più accurati della prevalenza del diabete mellito tipo 2 nei soggetti schizofrenici trattati. In un campione italiano di pazienti schizofrenici ospedalizzati è stata individuata una prevalenza di 15,8%¹⁵, e in uno nordamericano molto più numeroso una prevalenza *life-time* di 14,9%¹⁹. I dati di letteratura attualmente a nostra disposizione sembrano indicare un rischio circa doppio per i soggetti con schizofrenia trattati con antipsicotici di sviluppare diabete mellito tipo 2 (Tab. III).

I nuovi farmaci antipsicotici di seconda generazione sembrano presentare una maggiore possibilità di aumentare i tassi di diabete e peggiorare i livelli di glucosio ematici rispetto a quelli di prima generazione, ma entrambi contribuiscono al problema (Tab. IV).

Tabella III. Prevalenza del diabete tipo 2¹⁸.

Dati relativi a studi di popolazione	Popolazione generale	Schizofrenici trattati
Italia	6% ²⁰	15,8% ¹⁵
USA	7,8% ²¹	14,9% ¹⁹

Tabella IV. Prevalenza del diabete prima e dopo lo sviluppo di antipsicotici (AP) in soggetti schizofrenici e nella popolazione generale¹⁸.

Era	Tassi in schizofrenici	Popolazione generale
Era pre-farmaci AP	2,5%-4,2% ^{15 22}	Non conosciuta
AP di prima generazione	17% ¹⁵	3,4% ²³
AP di seconda generazione	19% ²⁴	7,5% ²⁵

I dati dello studio CATIE (*Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness*) condotto negli Stati Uniti dal *National Institute of Mental Health* su pazienti schizofrenici in terapia antipsicotica, pubblicati nel 2005 da Lieberman et al.²⁶, hanno confermato l'elevata presenza di sindrome metabolica: 40,9 e 42,7%, rispettivamente, utilizzando i criteri NCEP (*National Cholesterol Education Program*) e AHA (*American Heart Association*). La sindrome metabolica rappresenta dunque per i soggetti schizofrenici un'enorme fonte di rischio cardiovascolare, specie per il sesso femminile; infatti, quando comparati con i soggetti del terzo *National Health and Nutrition Examination Survey* (NHANES III), considerati come gruppo controllo, i maschi CATIE avevano 1,38 di probabilità in più di avere una sindrome metabolica e 2,41 le donne CATIE. Dall'analisi dei dati relativi ai pazienti schizofrenici dello studio CATIE emerge inoltre come il 45% dei soggetti con diabete, l'89% di quelli con iperlipidemia e il 62% di quelli con ipertensione, non riceveva alcun trattamento per tali patologie al momento della rilevazione. Un'alta prevalenza di diabete e una ridotta tolleranza glucidica sono stati riscontrati inoltre in altre gravi patologie mentali come il disturbo bipolare, che può presentare una prevalenza di diabete 2-3 volte più elevata rispetto alla popolazione generale.

L'introduzione nella pratica clinica degli antipsicotici atipici ha comportato indiscussi vantaggi rispetto ai neurolettici tradizionali e ha favorito il trattamento *long-term* della schizofrenia, a ragione della maggiore efficacia sui sintomi cognitivi e negativi e del migliore profilo di tollerabilità, esitanti in una maggiore aderenza a programmi di cure integrate, con riduzione di recidive e ospedalizzazioni. Queste favorevoli caratteristiche li hanno resi i farmaci di prima scelta in molti paesi, secondo quanto indicato dalle linee guida più autorevoli per il trattamento della schizofrenia.

Tuttavia, anche per gli antipsicotici atipici sembra esservi un rischio aumentato di disturbi metabolici. Dal 1994, anno di commercializzazione su ampia scala dei nuovi antipsicotici negli Stati Uniti e nel Regno Unito, sono comparsi dapprima dati aneddotici con un numero crescente di *case-report* sulla capacità di slatentizzare o causare una condizione iperglicemica, e successivamente studi di popolazione, che presentano a tutt'oggi dati non univoci e limiti metodologici (assenza di omogeneità circa i criteri di classificazione per il diabete, corretta considerazione e confronto dei fattori di rischio per diabete presenti, problema delle politerapie). Fra le indagini di popolazione, va ricordata, per la numerosità del campione (19.637 pazienti con diagnosi di schizofrenia su una popolazione di 3,5 milioni di soggetti) e la durata del periodo di osservazione (1987-2000), quella

retrospettiva di Koro et al.⁹, condotta sul *General Practice Research Database* compilato dai *general practitioners* inglesi e contenente le codifiche delle diagnosi e le prescrizioni farmacologiche. Gli autori hanno valutato il rischio di diabete nei soggetti schizofrenici in trattamento con antipsicotici di prima e seconda generazione, utilizzando come gruppo di controllo i pazienti schizofrenici non diabetici; in particolare è emerso un rischio significativamente maggiore di sviluppare diabete nei soggetti in terapia con olanzapina sia rispetto a pazienti che non assumono antipsicotici, sia rispetto a quelli trattati con antipsicotici tradizionali. Ma tale dato deve essere assunto con notevole prudenza per i limiti dovuti a mancanza di notizie relative a indice di massa corporea e peso, etnia, utilizzo nel periodo precedente di altri antipsicotici, prescrizione contemporanea di più antipsicotici.

Allo stato attuale delle conoscenze, le domande che i clinici devono porsi sono quelle suggerite da un editoriale comparso nel corso del 2006 sul *Canadian Journal of Psychiatry*: 1) Il nostro scopo primario è il trattamento della patologia psichiatrica, ma dobbiamo accettare questi effetti collaterali come inevitabili? 2) Come conosciamo e come gestiamo il rischio metabolico quando trattiamo la psicosi? 3) Abbiamo presenti gli interessi nel lungo termine dei nostri pazienti?²⁷

La necessità di fornire indicazioni alla corretta gestione dei pazienti schizofrenici in trattamento con antipsicotici ha indotto diabetologi, psichiatri, medici di medicina generale e altri operatori sanitari a ricercare linee di intervento condivise. Un gruppo di associazioni mediche e psichiatriche nordamericane (*American Diabetes Association, American Psychiatric Association, American Association of Clinical Endocrinologists, North American Association for the Study of Obesity*) ha congiuntamente pubblicato in *Diabetes Care* e *Journal of Clinical Psychiatry* le indicazioni di una *consensus conference* su farmaci antipsicotici, obesità e diabete²⁸. Tale scelta è stata motivata dall'importanza della tematica, definita come problema maggiore di salute pubblica, sì che le indicazioni della *consensus* raggiungessero specialisti di diverse aree. La conferenza ha riconosciuto che gli antipsicotici di seconda generazione sono associati a obesità, diabete e dislipidemia; ha concluso che clozapina e olanzapina sono associati a un maggiore aumento ponderale e a una più alta presenza di diabete e dislipidemia rispetto a risperidone e quetiapina, che pare abbiano un effetto intermedio. Aripiprazolo e ziprasidone non sembrano essere associati con significativo aumento di peso, diabete o dislipidemia, sebbene essi non siano stati utilizzati sino ad oggi così estesamente come gli altri antipsicotici (Tab. V). La conferenza raccomanda uno screening

Tabella V. Antipsicotici di seconda generazione e anomalie metaboliche²⁸.

Farmaco	Aumento di peso	Rischio per diabete	Peggioramento profilo lipidico
Clozapina	+++	+	+
Olanzapina	+++	+	+
Risperidone	++	D	D
Quetiapina	++	D	D
Aripiprazolo*	+/-	-	-
Ziprasidone*	+/-	-	-

+: effetto aumentato; -: nessun effetto; D: risultati discrepanti.

* Nuovi farmaci con dati *long-term* limitati.

al *baseline* e un monitoraggio nel tempo per l'eventuale comparsa di aumento ponderale, dislipidemia e diabete (Tab. VI).

In Australia un gruppo multidisciplinare di esperti e organizzazioni rappresentative dei pazienti ha sviluppato un *consensus statement* capace di orientare le scelte dei clinici, sì da tenere in conto necessità, rischi e benefici dei trattamenti²⁹. È emerso un certo numero di importanti indicazioni. La gestione della psicosi assume la priorità rispetto alle potenziali sequele metaboliche del trattamento, ma la prevalenza di queste ultime richiede che tutti i pazienti in terapia con antipsicotici atipici siano attivamente sottoposti a screening per il rischio diabete e sindrome metabolica, mediante controlli al *baseline* e appropriato follow-up. Inoltre si sottolinea come tutti i sanitari coinvolti nell'assistenza al paziente psicotico debbano contribuire al raggiungimento di questo obiettivo. Analoghe indicazioni emergono nell'*Expert*

Consensus Meeting tenutosi a Dublino nel 2003, nel corso del quale si è riaffermato il principio che la schizofrenia è un fattore di rischio indipendente per il diabete mellito³⁰. I dati di letteratura indicano come il diabete che compare in corso di terapia antipsicotica si manifesta generalmente alcuni mesi dopo l'inizio del trattamento, con una variabilità temporale compresa tra 10 giorni e 18 mesi (media 3 mesi)³¹.

Recentemente Krosnick e Wilson hanno descritto la possibilità di un buon controllo glicemico attraverso appropriato trattamento antidiabetico in soggetti con comorbidità schizofrenia/diabete, mentre viene mantenuta la terapia in corso con antipsicotici atipici a ragione del loro profilo di efficacia e di tollerabilità. In 38 pazienti, con valutazione al *baseline* e all'*end-point*, trattati con atipici (20 con olanzapina e 18 con risperidone), si è registrato un decremento medio di emoglobina glicosilata (HbA_{1c}) da 8,21 a 7,62%³².

Tabella VI. American Diabetes Association - American Psychiatric Association consensus guidelines²⁸.

	Baseline	4 settimane	8 settimane	12 settimane	Ogni 3 mesi	Annuale	Ogni 5 anni
Storia medica*	X					X	
Peso (BMI)	X	X	X	X	X		
Circonferenza vita	X					X	
Pressione arteriosa	X			X		X	
Glicemia a digiuno	X			X		X	
Profilo lipidico	X			X			X

* Storia personale e familiare di obesità, diabete, ipertensione e patologia cardiovascolare.

A tutt'oggi non ci sono certezze in termini eziopatogenetici circa la sensibilità particolare del paziente schizofrenico al diabete. Linee di ricerca esplorano la possibilità che le due patologie siano espressione di un disturbo comune; in questa direzione vanno ad esempio l'osservazione che le alterazioni metaboliche rappresentino un fattore di rischio per lo sviluppo di discinesia tardiva in soggetti sottoposti a terapia con antipsicotici o l'ipotesi che tali alterazioni favoriscano in maniera causale la presenza nei pazienti schizofrenici di resistenza al trattamento farmacologico.

Il meccanismo che sottende all'interazione è complesso, probabilmente multifattoriale, e comprende fattori genetici e ambientali. I fattori genetici sembrano rivestire un ruolo importante, se si considera che il 17-30% dei soggetti schizofrenici ha una storia familiare di diabete tipo 2, contro valori molto inferiori dei controlli adulti sani³³. I fattori ambientali concorrono in maniera significativa; sono certamente in causa erranee abitudini alimentari e la non applicazione di misure preventive. Povertà, condizioni instabili di vita, fumo, ridotta attività fisica nei soggetti con psicosi aumentano il rischio di obesità (stime attuali tra 40 e 60% vs. 30% della popolazione generale) e altre sequele mediche negative. Elementi addizionali predisponenti comprendono fattori etnici (ispanici, asiatici, africani, aborigeni), una storia di disregolazione glucidica e una preesistente ipertensione. Fra i fattori ambientali assumono un ruolo di rilievo l'ampio ventaglio di stress psicosociali a cui sono esposti i pazienti affetti da psicosi (nei quali numerosi studi hanno documentato una sovrattivazione dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene), attraverso l'aumentata produzione di cortisolo e adrenalina, che possono facilitare la tendenza dei pazienti schizofrenici a sviluppare diabete.

Il meccanismo attraverso il quale gli antipsicotici producono aumento ponderale comprende lo stimolo dell'appetito (attraverso la riduzione dell'attività di neurotrasmettitori quali serotonina, noradrenalina e istamina), la riduzione di attività fisica e una diretta alterazione del metabolismo glucidico. Ma il fatto che alcuni soggetti schizofrenici sviluppino diabete senza che vi siano aumenti ponderali suggerisce una resistenza all'insulina associata ai farmaci indipendente dall'adiposità.

L'esposizione al rischio viene di fatto esacerbata dall'uso di farmaci antipsicotici, sebbene in modo ancora non ben definito e in misura diversa secondo le molecole impiegate. Studi clinici hanno mostrato una variabilità associata all'aumento di peso correlato alle diverse terapie antipsicotiche con atipici; clozapina e olanzapina sono associati con un significativo aumento di peso, risperidone e quetiapina con un aumento moderato, mentre ziprasidone e aripiprazolo con un impatto minimo sul

peso. Studi clinici suggeriscono che i trattamenti con i diversi antipsicotici atipici sono associati con rischio diverso di sviluppare diabete o dislipidemia, con i soggetti trattati con clozapina o olanzapina che mostrano il più elevato rischio di sviluppare diabete o modificazioni negative nei livelli lipidici^{9 34-36}.

È probabile sia implicato l'eccessivo aumento di peso, come effetto collaterale serio e persistente presumibilmente correlato in grande misura all'affinità di legame con i recettori istaminici H₁, condivisa da clozapina e olanzapina. L'importanza dell'aumento di peso per lo sviluppo di diabete tipo 2 è ben sottolineato nella già citata *consensus conference* dell'*American Diabetes Association*. Altri autori hanno ipotizzato altri meccanismi: danno diretto alle cellule beta pancreatiche, meccanismo di alterata regolazione del sistema nervoso autonomo, induzione di resistenza all'insulina³⁷⁻³⁹.

La forza dell'associazione tra schizofrenia e diabete è tale da raccomandare oggi per tutti i pazienti con psicosi uno screening tempestivo e una gestione efficace dei fattori di rischio per diabete, qualunque sia il tipo di trattamento antipsicotico eventualmente in atto. Non vi è evidenza che la storia naturale del diabete differisca tra soggetti con psicosi o altre patologie mentali e soggetti senza tali disturbi. Tuttavia, come già sottolineato, i pazienti con psicosi presentano un più alto tasso di altri fattori di rischio cardiovascolare (fumo, stile di vita sedentario, dieta inadeguata con basso contenuto di fibre e alto contenuto di carboidrati, obesità, dislipidemia). Date le conseguenze sulla salute pubblica del diabete nei soggetti affetti da psicosi, programmi di valutazione del rischio relativo, strategie di miglioramento degli esiti, sviluppo di programmi formativi per sanitari e pazienti rappresentano un'alta priorità dei sistemi di assistenza. Se da un lato il precoce riconoscimento di alterazioni del metabolismo glucidico e un'efficace educazione per stili di vita più salutari contribuiranno alla riduzione del rischio di sviluppare il diabete e le sue complicanze, dall'altro un corretto e integrato trattamento antipsicotico, che consenta un migliore rapporto di realtà, aiuterà i pazienti schizofrenici nel compito, non facile, di gestire il diabete nel lungo termine (rispetto della dieta, controllo della glicemia con regolari controlli, regime farmacologico antidiabetico).

Allo stato attuale dello sviluppo dei servizi assistenziali e del non adeguato livello di attenzione e qualità di cure mediche generali per i soggetti con grave patologia mentale, vi è consenso internazionale sulla necessità che gli psichiatri – più a diretto contatto con i pazienti con psicosi – sviluppino competenze adeguate alla conduzione di screening sanitari di base (compresi valutazione e monitoraggio di ognuno degli elementi della sindrome

metabolica); inoltre è richiesta un'attenzione al tema da parte dei clinici non psichiatri, sia per le competenze specifiche, sia per il dato di incremento prescrittivo degli antipsicotici nei setting non specialistici. È indubbio, infatti, che il miglioramento degli esiti, sul versante sia psicopatologico sia metabolico, richiede responsabilità ben definite e buona collaborazione tra *team* di salute mentale, diabetologi e medici di medicina generale.

Bibliografia

- 1 Lipscombe LL, Hux JE. *Trends in diabetes prevalence, incidence, and mortality in Ontario, Canada 1995-2005: a population-based study*. Lancet 2007;369:750-6.
- 2 Cannon M, Jones P. *Schizophrenia*. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1996;60:604-13.
- 3 Jablensky A. *Epidemiology of schizophrenia: the global burden of disease and disability*. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci 2000;250:274-85.
- 4 Tsuang MT, Woolson RF, Fleming JA. *Premature deaths in schizophrenia and affective disorders: an analysis of survival curves and variables affecting the shortened survival*. Arch Gen Psychiatry 1980;37:979-83.
- 5 Newman SC, Bland RC. *Mortality in a cohort of patients with schizophrenia: a record linkage study*. Can J Psychiatry 1991;36:239-45.
- 6 Brown S, Inskip H, Barraclough B. *Causes of the excess mortality of schizophrenia*. Br J Psychiatry 2000;177:212-7.
- 7 Osby U, Correia N, Brandt L, Ekblom A, Sparen P. *Mortality and causes of death in schizophrenia in Stockholm county, Sweden*. Schizophr Res 2000;45:21-8.
- 8 Rossi A. *La sindrome metabolica nella schizofrenia*. In: *Ottimizzazione del trattamento farmacologico nella gestione clinica del paziente con schizofrenia*. XV Congresso Nazionale della Società Italiana di Neuropsicofarmacologia. Milano: Airon Edizioni 2006.
- 9 Koro CE, Fedder DO, L'Italien GJ, Weiss SS, Magder LS, Kreyenbuhl J, et al. *Assessment of independent effect of olanzapine and risperidone on risk of diabetes among patients with schizophrenia: population based nested case-control study*. BMJ 2002;325:243.
- 10 Lorenz WF. *Sugar tolerance in dementia praecox and other mental disorders*. Arch Neurol Psychiatry 1922;8:184-96.
- 11 Kasanin J. *The blood sugar curve in mental disease*. Arch Neurol Psychiatry 1926;16:414-9.
- 12 Ryan MC, Collins P, Thakore JH. *Impaired fasting glucose tolerance in first-episode, drug-naive patients with schizophrenia*. Am J Psychiatry 2003;160:284-9.
- 13 Canadian Diabetes Association. *2003 Clinical Practice Guidelines for the Prevention and Management of Diabetes in Canada*. Can J Diabetes 2003;27(Suppl.2):1-152.
- 14 McIntyre RS, Leiter L, Yale JF, Lau D, Stip E, Ur E, et al. *Schizophrenia, glycemia and antipsychotic medications: an expert consensus review*. Can J Diabetes 2005;29:113-21.
- 15 Mukherjee S, Decina P, Bocola V, Saraceni F, Scapicchio PL. *Diabetes mellitus in schizophrenic patients*. Compr Psychiatry 1996;37:68-73.
- 16 Hiles BW. *Hyperglycemia and glucosuria following chlorpromazine therapy (letter)*. JAMA 1956;162:1651.
- 17 Thonnard-Neumann E. *Phenothiazines and diabetes in hospitalized women*. Am J Psychiatry 1968;124:978-82.
- 18 Bellantuono C, Tentoni L. *Farmaci antipsicotici e rischio di diabete: un approccio evidence-based*. Ital J Psychopathol 2003;9:1-13.
- 19 Dixon L, Weiden P, Delahanty J, Goldberg R, Postrado L, Lucksted A, et al. *Prevalence and correlates of diabetes in national schizophrenia samples*. Schizophr Bull 2000;26:903-12.
<http://www.who.int/ncd/dia/database.htm>
- 20 Harris MI, Flegal KM, Cowie CC, Eberhardt MS, Goldstein DE, Little RR, et al. *Prevalence of diabetes, impaired fasting glucose, and impaired glucose tolerance in US adults. The Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994*. Diabetes Care 1998;21:518-24.
- 21 McKee HA, D'Arcy PF, Wilson PJ. *Diabetes and schizophrenia. A preliminary study*. J Clin Hosp Pharm 1986;11:297-9.
- 22 Glatthaar C, Welborn TA, Stenhouse NS, Garcia-Webb P. *Diabetes and impaired glucose tolerance. A prevalence estimate based on the Busselton 1981 survey*. Med J Aust 1985;143:436-40.
- 23 Sernyak MJ, Leslie DL, Alarcon RD, Losonczy MF, Rosenheck R. *Association of diabetes mellitus with use of atypical neuroleptics in the treatment of schizophrenia*. Am J Psychiatry 2002;159:561-6.
- 24 Dunstan DW, Zimmet PZ, Welborn TA, De Courten MP, Cameron AJ, Sicree RA, et al. *The rising prevalence of diabetes and impaired glucose tolerance: the Australian Diabetes, Obesity and Lifestyle Study*. Diabetes Care 2002;25:829-34.
- 25 Lieberman JA, Stroup TS, McEvoy JP, Swartz MS, Rosenheck RA, Perkins DO, et al.; Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness (CATIE) Investigators. *Effectiveness of antipsychotic drugs in patients with chronic schizophrenia*. N Engl J Med 2005;353:1209-23.
- 26 Cohn TA. *Metabolic effects of antipsychotic treatment: between a rock and a hard place?* Can J Psychiatry 2006;51:478-9.
- 27 American Diabetes Association, American Psychiatric Association, American Association of Clinical Endocrinologists, North American Association for the Study of Obesity. *Consensus development conference on antipsychotic drugs and obesity and diabetes*. Diabetes Care 2004;27:596-601.
- 28 Lambert TJR, Chapman LH, on behalf of the Consensus Working Group. *Diabetes, psychotic disorders and antipsychotic therapy: a consensus statement*. MJA 2004;181:544-8.
- 29 Expert group 'Schizophrenia and Diabetes 2003'. *Expert Consensus meeting, Dublin, 3-4 October 2003. Consensus summary*. Br J Psychiatry 2004;184(Suppl.47):S112-4.
- 30 Lindemayer JP, Nathan AM, Smith RC. *Hyperglycemia associated with the use of atypical antipsychotics*. J Clin Psychiatry 2001;62(Suppl.23):30-8.
- 31 Krosnick A, Wilson MG. *A retrospective chart review of the clinical effects of atypical antipsychotic drugs on glycemic control in institutionalized patients with schizophrenia and comorbid diabetes mellitus*. Clin Ther 2005;27:320-6.

- ³³ Lamberti J, Crilly J, Maharaj K, Olson D, Costea O. *Prevalence of adult-onset diabetes among outpatients receiving antipsychotic drugs*. Schizophrenia Research 2003;60(Suppl.):S360.
- ³⁴ Melkersson K, Dahl ML. *Adverse metabolic effects associated with atypical antipsychotics: literature review and clinical implications*. Drugs 2004;64:701-23.
- ³⁵ Lambert BL, Chou CH, Chang KY, Tafesse E, Carson W. *Antipsychotic exposure and type 2 diabetes among patients with schizophrenia: a matched case-control study of California Medicaid claims*. Pharmacoepidemiol Drug Saf 2005;14:417-25.
- ³⁶ Gianfrancesco F, Pesa J, Wang RH, Nasrallah H. *Assessment of antipsychotic-related risk of diabetes mellitus in a Medicaid psychosis population: sensitivity to study design*. Am J Health Syst Pharm 2006;63:431-41.
- ³⁷ Engl J, Laimer M, Niederwanger A, Kranebitter M, Starzinger M, Pedrini MT, et al. *Olanzapine impairs glycogen synthesis and insulin signaling in L6 skeletal muscle cells*. Mol Psychiatry 2005;10:1089-96.
- ³⁸ Bergman RN, Ader M. *Atypical antipsychotics and glucose homeostasis*. J Clin Psychiatry 2005;66:504-14.
- ³⁹ Newcomer JW. *Abnormalities of glucose metabolism associated with atypical antipsychotic drugs*. J Clin Psychiatry 2004;65(Suppl.18):36-46.

Parole chiave

Tiaminozolidindioni • Ipoglicemizzanti orali • Diabete tipo 2

Riassunto

Il presente articolo illustra le attuali conoscenze relativamente alla classe dei tiaminozolidindioni, farmaci ad attività ipoglicemizzante orale introdotti anche nella pratica clinica della Medicina Generale in Italia con specifiche indicazioni. Gli Autori in questa rassegna evidenziano le proprietà farmacodinamiche e farmacocinetiche delle due molecole (pioglitazone e rosiglitazone) attualmente presenti sul mercato, illustrando le attività dirette sul metabolismo glucidico e lipidico, e gli effetti riscontrati in letteratura sulla pressione arteriosa e sul tessuto adiposo. Passano quindi a valutare i potenziali effetti collaterali o avversi e a riportare i risultati dei principali studi di farmacoeconomia condotti su questi farmaci. Riportano infine gli attuali indirizzi in termini di algoritmi terapeutici nel diabete di tipo 2.

I tiazolidinedioni (TZD) rappresentano una nuova classe di agenti ipoglicemizzanti capaci di influenzare favorevolmente la sensibilità insulinica e la funzione beta-cellulare. Sono dotati inoltre di una serie di effetti benefici sui fattori di rischio cardiovascolari associati alla sindrome da insulino-resistenza, come la dislipidemia, l'infiammazione, l'ipertensione. I TZD costituiscono, quindi, un'attraente opzione terapeutica per la cura del diabete e delle sue complicanze. Lo scopo di questo articolo è quello di fornire pratiche raccomandazioni sull'impiego clinico dei TZD e contribuire al raggiungimento dei target di controllo glicemico alla luce delle più recenti linee-guida di trattamento del diabete tipo 2¹.

Marco A. Comaschi, Vito Borzi*

DEA, Azienda Ospedaliera Universitaria "S. Martino", Genova;

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

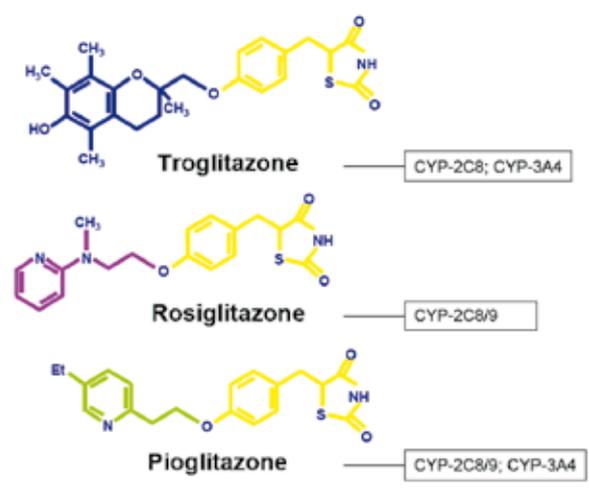
Corrispondenza marco.comaschi@hsanmartino.it

I tiaminozolidindioni (glitazoni): indicazioni all'uso nella pratica clinica. Monoterapia o associazione?

Struttura chimica

I TZD sono un gruppo di ipoglicemizzanti orali comprendenti troglitazone (ritirato dal commercio a causa della tossicità epatica), pioglitazone (PGZ) e rosiglitazone (RGZ). Differenze nella catena laterale della struttura generale del tiazolidine-2-4-dione sarebbero responsabili della diversa biodisponibilità, metabolismo e potenza ipoglicemizzante di queste tre molecole (Fig. 1)². Dal momento che i trial clinici non hanno documentato epatotossicità per PGZ e

Figura 1. Struttura chimica dei tiazolidinedioni e via di metabolizzazione epatica (isoforme citocromo P450).



RGZ, è possibile che proprio le differenze nella catena laterale siano responsabili di tale effetto.

Attività recettoriale

I TZD sono ligandi ad alta affinità del PPAR γ (recettore gamma dei proliferatori attivati dei perossisomi), membro della super-famiglia di recettori nucleari dei fattori di trascrizione ligando-attivati. I PPAR γ sono presenti in cuore, cellule muscolari lisce, monociti, milza, rene, fegato, intestino, surrene e muscolo scheletrico. Un meccanismo addizionale di questi farmaci, la transrepressione, è in grado di regolare l'attività antinfiammatoria di PPAR γ attraverso un'azione interferente su altri fattori di trascrizione, come la via del fattore nucleare (NF)- κ B³.

L'affinità di legame del rosiglitazone (IC₅₀ 1050 nmol/l) è superiore a quella del pioglitazone (IC₅₀ 360 nmol/l), riflettendo l'ordine di grandezza della potenza antiperglicemica di questi farmaci.

Meccanismo d'azione

L'attivazione di PPAR γ da parte dei TZD determina un aumento della sensibilità insulinica periferica, epatica e adipocitaria³. I TZD promuovono la differenziazione degli adipociti, con produzione di un maggior numero di adipociti di ridotte dimensioni, di adipociti caratterizzati da maggiore insulino-sensibilità, ridotta produzione di acidi grassi liberi (FFA), *tumor necrosis factor* (TNF)- α e leptina. Tale effetto si esplica in misura maggiore a livello del tessuto adiposo sottocutaneo rispetto a quello omentale, con redistribuzione del grasso corporeo. I TZD promuovono la captazione e l'accumulo di FFA, riducono la lipolisi e promuovono l'ossidazione di FFA. Ne consegue una protezione di altri tessuti insulino-sensibili, come le cellule beta del pancreas, nei confronti degli effetti dannosi di alte concentrazioni di FFA. Altri fattori potrebbero contribuire agli effetti dei TZD sulla sensibilità insulinica. Uno di tali fattori è l'adiponectina. L'adiponectina è una proteina prodotta esclusivamente dagli adipociti e capace di aumentare la sensibilità insulinica⁴. Nell'uomo la distinzione tra effetti diretti sugli organi bersaglio e indiretti, mediati cioè dall'azione sul tessuto adiposo, è di difficile distinzione. A livello del muscolo sono stati descritti: riduzione del contenuto cellulare di lipidi, aumento della glicogeno-sintesi, miglioramento del segnale insulinico per aumento del trasporto di glucosio, aumento dell'utilizzazione di glucosio insulino-mediata (in misura superiore alla metformina). Meno certi appaiono gli effetti a livello epatico. I TZD sono in grado di ridurre il contenuto in trigliceridi degli epatociti, di migliorare la *clearance* insulinica, di potenziare l'effetto dell'insulina sulla sop-



pressione della produzione epatica di glucosio (effetto sovrapponibile a quello della metformina).

Livelli glicemici e insulino-resistenza

Nei pazienti con diabete mellito tipo 2 i glitazoni (GTZ) sono in grado di ridurre l'iperglicemia e l'insulino-resistenza. La potenza dell'azione antiperglicemica (RGZ > PGZ) è correlata alla loro capacità di attivare PPAR γ . L'effetto dei GTZ sulla riduzione dei livelli di emoglobina glicosilata (HbA_{1c}) è lievemente inferiore a quella delle sulfaniluree e della metformina, ma superiore a quella delle glinidi o dell' α -glucosidasi⁵. La riduzione dei livelli di HbA_{1c} è dell'ordine di 0,5-1,4% quando impiegati in monoterapia⁶. A differenza di altri agenti ipoglicemizzanti, l'effetto pieno di riduzione della glicemia compare dopo 2-3 mesi. La ragione della loro progressiva azione non è del tutto nota, ma potrebbe essere legata all'aumento dell'ossidazione lipidica negli adipociti che, con il progredire del tempo, permette una graduale rimozione di lipidi in tessuti come il fegato e il muscolo, dove essi causano insulino-resistenza. Quando somministrati in combinazione con altri ipoglicemizzanti (sulfaniluree, metformina) o insulina, i TZD comportano un abbassamento ulteriore nel livello di HbA_{1c} pari a 0,5-1,0%⁷. L'effetto ipoglicemizzante può variare in relazione a numerose caratteristiche fenotipiche (Tab. I).

Effetto sui fattori di rischio cardiovascolari

I fattori di rischio che predispongono alla malattia aterosclerotica comprendono, oltre all'iperglicemia e alla dislipidemia, l'ipertensione, l'obesità e le alterazioni della coagulazione e della fibrinolisi⁸. Queste condizioni sono tutte correlate con l'insulino-resistenza. Dal momento che i TZD migliorano l'insulino-resistenza, è stato postulato che essi possano rallentare la progressione delle complicanze aterosclerotiche.

Pressione arteriosa

Una metanalisi di 37 trial clinici ha riportato che il trattamento con TZD si accompagna a riduzione della pressione sistolica e diastolica pari a 4,7 e 3,79 mmHg, rispettivamente. Tale dato è più evidente e significativo con il PGZ.

Microalbuminuria

In pazienti diabetici normotesi, RGZ e PGZ sono in grado di migliorare l'escrezione urinaria di albumina e ridurre la prevalenza dei soggetti microalbuminurici. I meccanismi attraverso cui si esplicano queste proprietà anti-albuminuriche non sono noti, sebbene siano stati descritti effetti dei TZD sulle cellule mesangiali renali, ove PPAR γ è espresso.

Tabella I. Efficacia ipoglicemizzante dei tiazolidinedioni in relazione a diverse caratteristiche fenotipiche.

Caratteristica	Categoria di pazienti	Effetto
Età	Giovani vs. anziani	Nessuna differenza
Durata diabete	Lunga durata vs. recente	Simile
Obesità	Obesi vs. non-obesi	Meglio negli obesi
Trattamento precedente	Trattati vs. mai trattati	Simile
Livelli di HbA _{1c}	Cattivo controllo vs. mediocre	Meglio in cattivo controllo
Glicemia	Post- vs. pre-prandiale	Meglio pre-prandiale
Insulino-resistenza	Insulino-resistenza vs. insulino-deficienza	Meglio insulino-resistenza

Attività antinfiammatoria

I TZD sono dotati di molteplici effetti antinfiammatori a livello della parete vascolare. Inoltre, i TZD riducono i livelli circolanti di proteina C reattiva (PCR) del 30-40%. L'effetto sulla PCR sarebbe espressione dell'attività antinfiammatoria di questi farmaci, ma l'esatta rilevanza clinica e metabolica di tale effetto in termini di vasoprotezione non è del tutto chiaro⁸.

L'adiponectina, adipochina secreta dalle cellule adipose, sembra coinvolta nella malattia cardiovascolare. Numerosi ma piccoli studi con PGZ e RGZ indicano un incremento dei livelli di adiponectina di 2-3 volte nei pazienti diabetici. Tali effetti sono peculiari ed esclusivi dei TZD e potrebbero contribuire all'attività anti-aterogena di tali farmaci.

Tabella II. Effetti dei tiazolidinedioni sulla parete vascolare.

Diretti	<ul style="list-style-type: none"> ↓ Migrazione e proliferazione delle cellule muscolari lisce ↓ Migrazione e proliferazione delle cellule endoteliali (angiogenetici) ↓ Movimento e adesione monocitaria ↓ Cambiamenti infiammatori delle cellule vascolari di vario tipo
Metabolici	<ul style="list-style-type: none"> ↑ Trasporto inverso del colesterolo ↑ Lipoproteine ad alta densità ↓ Trigliceridi ↓ Lipoproteine a bassa densità piccole e dense
Specifici PPAR γ	<ul style="list-style-type: none"> ↓ Proinfiammatori, adipochine ↑ Adiponectina ↑ Sensibilità insulinica (tessuto adiposo, fegato, muscolo scheletrico) ↓ Livelli di insulina ↓ Pressione arteriosa

Funzione endoteliale

Alcuni studi clinici indicano che i TZD migliorano in modo significativo la funzione endoteliale⁸ (Tab. II).

Coagulazione

Una riduzione del livello di PAI-1 (attivatore del plasminogeno) è stata descritta con entrambi i TZD disponibili, come conseguenza dell'inibizione dell'espressione di PAI nel tessuto adiposo, sebbene sia stato dimostrato anche un effetto inibitorio mediato da TNF- α ⁸. Effetti sull'attività e l'aggregazione piastrinica, riduzione dei livelli di fattore von Willebrand e fibrinogeno sono stati descritti in pazienti non diabetici con malattia cardiovascolare.

Prevenzione delle complicanze cardiovascolari

Lo studio PROactive (*Prospective Pioglitazone Clinical Trial in Macrovascular Events*) ha verificato gli effetti del PGZ sulla morbilità macrovascolare e la mortalità nei pazienti con diabete di tipo 2 ad alto rischio⁹. L'*end-point* primario composto era rappresentato da mortalità generale, infarto miocardico non-fatale (compreso infarto miocardico silente), ictus, sindrome coronarica acuta, intervento endovascolare o chirurgico a livello coronarico o delle arterie delle gambe, e amputazione sopra la caviglia. Dopo un periodo medio di osservazione di 34,5 mesi nel gruppo trattato con PGZ rispetto al placebo si è verificata una riduzione non significativa dell'*end-point* primario del 10% (572 vs. 514 eventi), mentre l'*end-point* secondario composto da soli eventi "hard" (mortalità generale, infarto miocardico non-fatale e ictus) si riduceva del 16% ($p = 0,0273$). L'unico dato riguardante la sicurezza del farmaco indicava che il 6% (149/2065) dei pa-

zienti trattati con pioglitazone e il 4% (108/2633) di quelli che hanno ricevuto placebo sono stati ricoverati in ospedale per insufficienza cardiaca, sebbene la percentuale di mortalità per insufficienza cardiaca non sia risultata diversa tra i due gruppi. Un'ulteriore analisi dello studio ha dimostrato una significativa riduzione di ictus ⁹.

Sicurezza e tollerabilità

Generalmente, PGZ e RGZ sono farmaci ben tollerati sia in monoterapia sia in associazione ad altri ipoglicemizzanti orali ¹⁰⁻¹². I maggiori effetti collaterali di PGZ e RGZ sono l'aumento di peso, la ritenzione idrica, l'edema e lo scompenso cardiaco congestizio, l'anemia.

Incremento ponderale

L'aumento di peso osservato nei pazienti con diabete tipo 2 durante terapia con TZD è di 2-4 kg, è proporzionale alla dose e potrebbe essere causato dall'aumento del grasso sottocutaneo e dalla ritenzione idrica. L'incremento di peso è paragonabile a quello che si ottiene con sulfaniluree. Alcuni studi hanno osservato che tale effetto è correlato con il miglioramento del controllo glicemico ⁶. Un minore aumento di peso (< 2,5 kg) è presente quando questi farmaci sono assunti in combinazione con la metformina.

Ritenzione idrica, edema e insufficienza cardiaca

La terapia con TZD si associa a ritenzione idrica ed espansione del volume plasmatico, possibili cause di edema periferico. L'incidenza di scompenso cardiaco congestizio è inferiore all'1% e sembra correlata con una sottostante disfunzione miocardica, favorita da meccanismi di tipo sodio-ritentivo con accumulo di liquidi e non da effetto soppressivo diretto cardiaco. In caso di ritenzione idrica occorre ridurre la dose o sospendere i TZD. L'aggiunta di un ACE-inibitore con o senza diuretico può ridurre l'edema. La sospensione di questi farmaci è necessaria se si manifesta scompenso cardiaco congestizio. Dopo la sospensione, i sintomi di sovraccarico di volume tendono a risolversi in breve tempo con la terapia diuretica.

Ipoglicemia

Gli episodi ipoglicemici sono poco frequenti e possono insorgere soprattutto nei pazienti in terapia combinata con sulfaniluree, a distanza di diverse settimane dall'inizio del trattamento ¹⁰. L'automonitoraggio glicemico può essere utile per identificare i punti in cui occorre ridurre la dose di sulfaniluree (SU).

Epatotossicità

A differenza del TGZ, raramente sono stati descritti fenomeni

di epatotossicità durante trattamento con PGZ e RGZ. Anzi, in alcuni casi è stato dimostrato, in particolare con PGZ, un miglioramento degli indici di funzione epatica ^{13 14}.

Anemia

Il trattamento con PGZ e RGZ può associarsi a riduzione, dose-correlata, dei livelli di emoglobina e dell'ematocrito, consistente con un fenomeno di emodiluizione. Modificazioni simili sono state descritte in pazienti trattati con metformina, e in misura minore in pazienti trattati con sulfaniluree in studi comparativi (*European Medicines Evaluation Agency [EMA]*).

Neoplasie

Gli studi di *safety* ¹¹ e i trial clinici ⁹ non hanno dimostrato un rischio cancerogeno associato al trattamento con PGZ e RGZ. Dati recenti, anzi, suggeriscono che i TZD potrebbero inibire la crescita tumorale e indurre apoptosi. Diversi sono gli studi in corso per verificare la potenziale attività anti-cancro di questi farmaci.

Fratture

Nel corso dello studio ADOPT (*A Diabetes Outcome and Progression Trial*) ¹⁵, finalizzato a valutare il tempo di fallimento di tre monoterapie ipoglicemizzanti orali (glibenclamide, metformina e rosiglitazone), è stato segnalato un incremento statisticamente significativo di fratture nelle donne in trattamento con rosiglitazone. Sulla base di tale segnalazione, l'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) ha richiesto all'azienda produttrice di segnalare questa eventualità nel foglietto illustrativo.

Confronto tra tiazolidinedioni

Non sono disponibili studi a lungo termine di confronto tra PGZ e RGZ.

Mentre appaiono modeste le differenze tra i due TZD riguardo a effetti antiperiplicemici e tollerabilità, il PGZ è in grado di determinare maggiori benefici sul profilo lipidico rispetto al RGZ ⁷.

Confronto con altri ipoglicemizzanti orali

Il profilo di tollerabilità dei TZD differisce da quello di altri ipoglicemizzanti orali e ciò rende possibile il loro impiego quando insorgono problemi di tollerabilità con altri farmaci. Ad esempio, a differenza della metformina possono essere impiegati in pazienti con compromissione della funzione renale (EMA). Molto recentemente sono comparsi in letteratura alcuni studi che confermano come i TZD, e in particolare il PGZ, siano in grado di migliorare la funzione beta-cellulare nei pazienti diabetici di tipo 2 ¹⁶.

In una pubblicazione del dicembre 2006 su JAMA del gruppo di San Antonio, il confronto con glimepiride ha dimostrato come il PGZ sia in grado di arrestare e far regredire l'ispessimento medio intimale carotideo ¹².

Da numerosi trial condotti in vari paesi ^{17,18}, e anche in Italia, emerge sempre con maggiore evidenza l'opportunità di associare i TZD, e in particolare il PGZ, con metformina e/o con SU. Un vasto studio italiano ha dimostrato come, a parità di raggiungimento del target di HbA_{1c}, una popolazione di soggetti diabetici di tipo 2 trattata con PGZ in associazione a metformina o a SU presentasse un profilo lipidico nettamente migliore rispetto a un gruppo di controllo in trattamento con un'associazione preconstituita di metformina e glibenclamide, e valori insulinemici inferiori sia basali sia in fase postprandiale a parità di controllo glicemico. Anche i valori di PA sistolica erano significativamente ridotti nei soggetti trattati con PGZ ¹⁹. In questi ultimi anni sono stati pubblicati su *Diabetologia* ¹⁷ e su *Diabetes Care* ¹⁸ i risultati di studi analoghi di lungo termine, che dimostrano un sostanziale beneficio sia nel mantenimento a più lungo termine del controllo glicemico vs. SU (gliclazide) con l'uso di pioglitazone, sia il netto vantaggio dell'aggiunta di pioglitazone a SU o a metformina sul compenso metabolico glicemico, accompagnato da miglioramenti dell'assetto lipidico ^{10,11}.

rapia orale nei pazienti con diabete tipo 2, soprattutto se in sovrappeso, controllati in modo inadeguato con la dieta e l'esercizio, e nei quali la metformina è inappropriata a causa di controindicazioni o intolleranza ^{6,12}. Entrambi i farmaci, inoltre, sono indicati in combinazione nei pazienti con controllo glicemico insufficiente nonostante la dose massimale in monoterapia di metformina o sulfanilurea:

- in combinazione con metformina solo nei pazienti obesi;
- in combinazione con sulfaniluree solo nei pazienti con pregressa intolleranza alla metformina o nei quali esiste una controindicazione all'uso di metformina.

Del tutto recentemente l'EMA ha anche ammesso la terapia in associazione con insulina, che precedentemente aveva escluso in rapporto a un supposto incremento di rischio di ritenzione idrica e scompenso cardiaco ²¹.

In monoterapia la dose iniziale raccomandata di PGZ è di 15 o 30 mg una volta al giorno. La dose può essere aumentata gradualmente fino a 45 mg una volta al giorno. Se impiegati in combinazione, la dose in uso di metformina o sulfanilurea può rimanere invariata anche dopo l'inizio del trattamento con TZD. Se i pazienti riportano ipoglicemia, la dose di sulfanilurea deve essere ridotta. La Tabella III illustra le caratteristiche di posologia e modalità di somministrazione di PGZ e RGZ ^{10,11}.

L'uso di PGZ e RSZ è controindicato in pazienti con:

- ipersensibilità nota a tali farmaci;
- insufficienza cardiaca o precedenti episodi di insufficienza cardiaca (NYHA classe I-IV).

Tabella III. Indicazioni e uso dei tiazolidinedioni ²⁰.

	<i>Pioglitazone</i>	<i>Rosiglitazone</i>
Indicazioni		
Monoterapia	DT2 non controllato	DT2 non controllato
Terapia combinata (duplice)	Metformina o sulfaniluree	Metformina o sulfaniluree
Dosaggio (mg/die)	15-45	2-4
Dose massima (mg/die)	45	8
Frequenza di somministrazione	Una volta/die	Due volte/die
Condizioni associate		
Anziani	Nessun aggiustamento dose	Nessun aggiustamento dose
Insufficienza renale	Se di grado lieve o moderato nessun aggiustamento dose	Se di grado lieve o moderato nessun aggiustamento dose
Età pediatrica, adolescente	Non raccomandato	Non raccomandato
Gravidanza o allattamento	Non deve essere usato	Non deve essere usato
Controindicazioni	Ipersensibilità, insufficienza cardiaca (attuale o pregressa NYHA I-IV), compromissione funzione epatica	Ipersensibilità, insufficienza cardiaca (attuale o pregressa NYHA I-IV), compromissione funzione epatica

Indicazioni e dosaggio

In accordo con l'EMA, PGZ e RGZ sono indicati in monote-

MEDIA
 Aggiornamento e Formazione in Diabetologia e Malattie Metaboliche

Valutazione farmacoeconomica

Le valutazioni di *cost-effectiveness* (analisi della convenienza del costo per anno di vita guadagnato con uno specifico trattamento) e di *cost-utility* (analisi della convenienza del costo per anno di vita guadagnato aggiustato per la qualità - QALY o EuroQOL) dei TZD sono poche, di durata inferiore a 5 anni e basate su modelli informatizzati. I dati disponibili sono soprattutto quelli relativi ai grandi trial di sufficiente durata, e in tal caso, stante la popolazione selezionata e seguita per l'intero periodo del trial, si parla di *cost-efficacy*. Tali studi, da una parte confermano che l'introduzione di questi farmaci porta a un incremento netto della spesa ²², dall'altra che sia la monoterapia con TZD sia la terapia di associazione con metformina presentano valori incrementali di *cost-effectiveness* accettabili se confrontati con altre terapie correnti impiegate nel trattamento del diabete tipo 2. La chiave di lettura di tali risultati economici è da ricercare da un lato nella capacità dei TZD di migliorare la funzione beta-cellulare e ridurre quindi la progressione della storia naturale del diabete di tipo 2, come dimostrato nel trial ADOPT ¹⁵, dall'altro, e in particolare per il PGZ, dalla capacità, dimostrata dal PROACTIVE (*Prospective Pioglitazone Clinical Trial in Macro Vascular Events*) ⁹, di ridurre l'incidenza di nuovi casi di cardiovascolopatia.

Linee guida per il controllo dell'iperglicemia

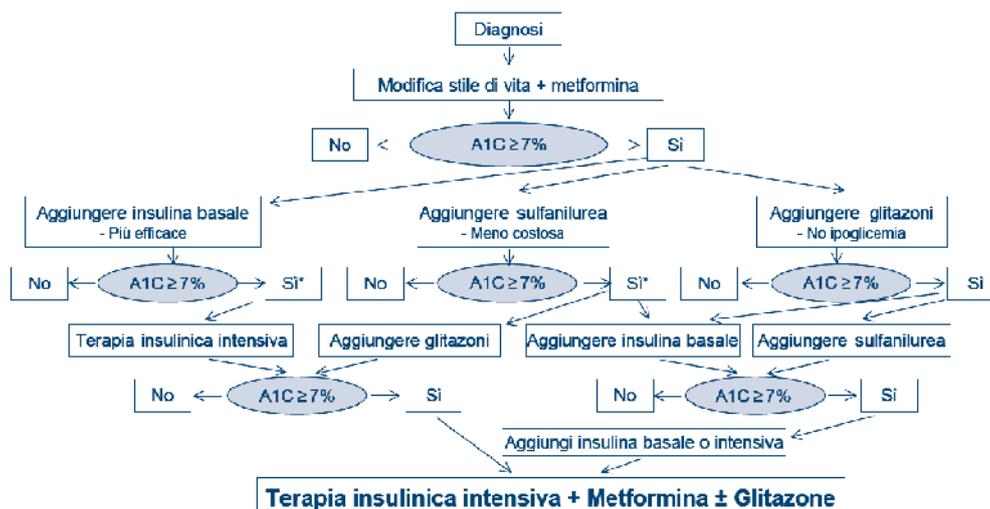
Il trattamento appropriato dell'iperglicemia è un punto

cruciale nell'ambito del piano complessivo di trattamento dei pazienti con diabete mellito. Il trattamento intensivo della glicemia mirato alla riduzione del livello di HbA_{1c} permette di ridurre il rischio di sviluppare complicanze in futuro. Un gruppo di esperti insieme all'*American Diabetes Association* (ADA) e all'*European Association for the Study of Diabetes* (EASD) (Fig. 2) ha messo a punto un Documento di Consenso da impiegare come guida nella scelta del trattamento più adeguato dell'iperglicemia nei pazienti con diabete tipo 2 ²³. I TZD vengono indicati come farmaci di seconda scelta. Nel terzo *step* dell'algoritmo si raccomanda di iniziare o intensificare la terapia insulinica basale. Le raccomandazioni, in sintesi, sono:

- raggiungere e mantenere gli obiettivi glicemici normali;
- terapia iniziale con interventi sullo stile di vita e metformina;
- aggiunta di farmaci in tempi brevi o passaggio ad altri regimi terapeutici se i target non vengono raggiunti;
- aggiunta di insulina precocemente nei pazienti non a target.

Il documento rappresenta un utile strumento per orientarsi nella complessità del trattamento del diabete. Risulta curioso e poco chiaro per quale ragione non sia

Figura 2. Trattamento dell'iperglicemia nel diabete tipo 2: un algoritmo di consenso per iniziare e modificare la terapia. Documento di Consenso ADA/EASD.



stato raggiunto un consenso sulla terapia di seconda linea se non per il fatto che l'insulina sia il trattamen-



to dotato di maggiore attività ipoglicemizzante. Comunque, in considerazione della riluttanza di molti pazienti a intraprendere la terapia insulinica, proporre un'alternativa nel secondo *step* potrebbe essere molto utile. Di notevole importanza è l'affermazione, contenuta nel documento, relativa alla necessità di aggiungere altri farmaci in tempi brevi e intraprendere nuovi trattamenti se i goal non sono raggiunti. Diverse evidenze indicano che numerosi pazienti continuano il trattamento in corso nonostante un inadeguato controllo glicemico, una pratica che contribuisce allo sviluppo delle complicanze.

Conclusioni

Lo stretto controllo glicemico e il trattamento aggressivo di condizioni associate come ipertensione, dislipidemia e obesità e di altri fattori di rischio, in accordo con le linee guida correnti, sono misure importanti per ridurre la morbilità e la mortalità in tutti i pazienti diabetici. Esistono, inoltre, forti evidenze che uno stretto controllo glicemico sia in grado di ridurre le complicanze micro- e macrovascolari.

L'implementazione di strategie per il trattamento del diabete deve favorire l'approccio multi- e interdisciplinare, e incoraggiare il paziente a svolgere un ruolo attivo nel processo decisionale finalizzato al raggiungimento e mantenimento degli obiettivi glicemici²⁴. I TZD rappresentano una valida opzione terapeutica in quanto sono in grado di migliorare la resistenza insulinica e potenzialmente in grado di migliorare una serie di anomalie (metaboliche, vascolari ecc.) presenti nel paziente diabetico.

Le indicazioni pratiche all'uso dei TZD si possono quindi riassumere nei seguenti punti:

1. diabete di tipo 2 obeso con alto grado di resistenza insulinica con diagnosi recente, in monoterapia o in associazione con metformina;
2. diabete di tipo 2 obeso con dislipidemia a prevalente ipertrigliceridemia e bassi valori di colesterolo HDL (lipoproteine ad alta densità);
3. diabete di tipo 2 obeso con ipertensione arteriosa;
4. diabete di tipo 2 obeso con multipli fattori di rischio cardiovascolare globale;
5. diabete di tipo 2 con precedenti eventi cardiovascolari;
6. in associazione con metformina o con sulfanilurea nel diabetico di tipo 2 che non raggiunga il target di controllo glicemico con i precedenti farmaci;
7. diabete di tipo 2 in associazione con insulina, con particolare attenzione alla possibilità di insorgenza di ritenzione idrica e scompenso cardiaco.

Bibliografia

- 1 Road Map for the prevention and treatment of type 2 diabetes. www.aace.com/pub.
- 2 Camp HS, Li O, Wise SC, Hong YH, Frankowski CL, Shen X, et al. *Differential activation of peroxisome proliferator-activated receptor- by troglitazone and rosiglitazone*. Diabetes 2000;49:539-47.
- 3 Yki-Jarvinen H. *Thiazolidinediones*. N Engl J Med 2004;351:1106-18.
- 4 Yamauchi T, Kamon J, Waki H, Terauchi Y, Kubota N, Hara K, et al. *The fat-derived hormone adiponectin reverses insulin resistance associated with both lipoatrophy and obesity*. Nat Med 2001;7:941-6.
- 5 Boucher M, McAuley L, Brown A, Keely D, Skidmore B. *Efficacy of rosiglitazone and pioglitazone compared to other antidiabetic agents: systematic review and budget impact analysis*. Ottawa: Canadian Coordinating Office for Health Technology Assessment 2002. Technology report n. 29.
- 6 Boden G, Zhang M. *Recent findings concerning thiazolidinediones in the treatment of diabetes*. Drugs 2006;15:243-50.
- 7 Goldberg RB, Kendall DM, Deeg MA, Buse JB, Zagar AJ, Pinaire JA, et al.; GLAI Study Investigators. *A comparison of lipid and glycemic effects of pioglitazone and rosiglitazone in patients with type 2 diabetes and dyslipidemia*. Diabetes Care 2005;28:1547-54.
- 8 Martens FM, Visseren FL, Lemay J, de Koning EJ, Rabelink TJ. *Metabolic and additional vascular effects on thiazolidinediones*. Drugs 2002;62:1463-80.
- 9 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 Study (PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macroVascular Events): a randomised controlled trial*. Lancet 2005;366:1279-89.
- 10 Waugh J, Keating GM, Plosker GL, Easthope S, Robinson DM. *Pioglitazone: a review of its use in type 2 diabetes mellitus*. Drugs 2006;66:85-109.
- 11 Wagstaff AJ, Goa KL. *Rosiglitazone: a review of its use in the management of type 2 diabetes mellitus*. Drugs 2002;62:1805-37.
- 12 Mazzone T, Meyer PM, Feinstein SB, Davidson MH, Kondos GT, D'Agostino RB Sr, et al. *Effect of pioglitazone compared with glimepiride on carotid intima-media thickness in type 2 diabetes: a randomized trial*. JAMA 2006;296:2572-81.
- 13 Belfort R, Harrison SA, Brown K, Darland C, Finch J, Hardies J, et al. *A placebo-controlled trial of pioglitazone in subjects with nonalcoholic steatohepatitis*. N Engl J Med 2006;30;355:2297-307.
- 14 Kawamori R, Kadowaki T, Onji M, Seino Y, Akanuma Y; on behalf of the PRACTICAL Study Group. *Hepatic safety profile and glycemic control of pioglitazone in more than 20,000 patients with type 2 diabetes mellitus: postmarketing surveillance study in Japan*. Diabetes Res Clin Pract 2007;76:229-35.
- 15 Kahn SE, Haffner SM, Heise MA, Herman WH, Holman RR, Jones NP, et al.; ADOPT Study Group. *Glycemic durability of rosiglitazone, metformin, or glyburide monotherapy*. N Engl J Med 2006;355:2427-43.

- ¹⁶ Gastaldelli A, Ferrannini E, Miyazaki Y, Matsuda M, Mari A, DeFronzo RA. *Thiazolidinediones improve beta-cell function in type 2 diabetic patients*. Am J Physiol Endocrinol Metab 2007;292:871-83.
- ¹⁷ Charbonnel B, Scherthaner G, Brunetti P, Matthews DR, Urquhart R, Tan MH, et al. *Long-term efficacy and tolerability of add-on pioglitazone therapy to failing monotherapy compared with addition of gliclazide or metformin in patients with type 2 diabetes*. Diabetologia 2005;48:1093-104.
- ¹⁸ Tan MH, Baksi A, Krahulec B, Kubalski P, Stankiewicz A, Urquhart R, et al.; for the GLAL Study Group. *Comparison of Pioglitazone and Gliclazide in Sustaining Glycemic Control Over 2 Years in Patients With Type 2 Diabetes*. Diabetes Care 2005;28:544-50.
- ¹⁹ Comaschi MA, De Micheli A, Di Pietro C, Bellatreccia A, Mariz S. *Efficacy and safety of pioglitazone in addition to su or met vs. fixed combination with metformin plus glyburide in t2 diabetes patients*. Diab Techn and Ther 2007 (in press).
- ²⁰ www.emea.eu.int/humandocs/Humans/EPAR/actos/actos.htm 31/08/2006 Actos-H-285-N-30.
- ²¹ Nesto RW, Bell D, Bonow RO, Fonseca V, Grundy SM, Horton ES, et al.; American Heart Association; American Diabetes Association. *Thiazolidinediones use, fluid retention, and congestive heart failure: a consensus statement from the American Heart Association and American Diabetes Association*. Circulation 2003;108:2941-8.
- ²² Beale S, Bagust A, Shearer AT, Martin A, Hulme L. *Cost-effectiveness of rosiglitazone combination therapy for the treatment of type 2 diabetes mellitus in the UK*. Pharmacoeconomics 2006;24(Suppl.1):21-34.
- ²³ Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, Heine RJ, Holman RR, Sherwin R, et al.; Professional Practice Committee, American Diabetes Association; European Association for the Study of Diabetes. *Management of hyperglycaemia 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*. Diabetes Care 2006;29:1963-72.
- ²⁴ Centro per la valutazione dell'efficacia dell'assistenza sanitaria. *Glitazoni: uso dei farmaci ipoglicemizzanti orali rosiglitazone e pioglitazone (tiazolidinedioni) nella terapia del diabete mellito tipo 2*. Luglio 2003. www.ceveas.it.

Sezione di autovalutazione

1. In quale delle seguenti tipologie di diabetici i tiazolidinedioni sono più efficaci nella riduzione della HbA_{1c}?
 - a. diabete di tipo 1
 - b. diabete di tipo 2 con obesità
 - c. diabete di tipo 2 normopeso
 - d. diabete gravidico
2. Quale dei seguenti parametri biologici viene incrementato dalla terapia con tiazolidinedioni?
 - a. hsCRP
 - b. interleukina 6
 - c. adiponectina
 - d. interleukina 10
3. Quale tra i seguenti è il più comune effetto collaterale della terapia con tiazolidinedioni?
 - a. steatosi epatica
 - b. insufficienza renale
 - c. edemi
 - d. asma bronchiale
4. L'associazione terapeutica con i tiazolidinedioni è possibile con:
 - a. sulfoniluree
 - b. metformina
 - c. insulina
 - d. tutti i precedenti
5. Il colesterolo LDL, in corso di terapia con tiazolidinedioni:
 - a. si riduce del 20%
 - b. si riduce del 5%
 - c. resta immodificato
 - d. aumenta

Parole chiave

Disposizioni AIFA • Appropriately prescrittiva • Ricadute gestionali

Riassunto

Le novità essenziali della revisione della nota 13 sono l'abolizione della necessità della diagnosi e piano terapeutico per la prescrizione di atorvastatina e rosuvastatina ad alto dosaggio (confezioni da 40 mg) e dell'associazione simvastatina/ezetimibe, e la possibilità di prescrizione di farmaci ipolipemizzanti in fascia A nell'iperlipemia associata a insufficienza renale e nell'iperlipemia da causa iatrogena (da immunosoppressori, antiretrovirali e inibitori della aromatasi).

Nel commento alla nota, l'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) inserisce alcuni criteri diagnostici (clinici e di laboratorio) delle forme più comuni di dislipidemia familiare, al fine di facilitare il loro riconoscimento: queste rappresentano condizioni a elevato rischio cardiovascolare che presuppongono sempre una terapia farmacologica ipolipemizzante.

Per quanto riguarda la revisione della nota 79, viene riconosciuta la possibilità di trattare farmacologicamente anche soggetti in prevenzione primaria che abbiano un elevato rischio fratturativo.

Viene inserita inoltre la possibilità prescrittiva del ranelato di stronzio al pari dei bifosfonati, sia nei soggetti in prevenzione secondaria sia in quelli in prevenzione primaria.

Nel caso di terapia steroidea prolungata, viene concessa la prescrivibilità dei bifosfonati non più dopo 3 mesi di trattamento, ma già dall'inizio, quando il trattamento sia previsto per almeno 3 mesi. Anche in questo caso viene inserita una possibilità di azione preventiva.

Per la prescrizione dei glitazoni nel diabete mellito di tipo 2 non esiste una nota AIFA, ma occorre un piano terapeutico rilasciato da strutture specialistiche.

Le nuove note AIFA 13 e 79 Implicazioni pratiche per il Medico di Medicina Generale

Rappresentano un'alternativa alle sulfaniluree, nel caso di diabetici in cui la terapia con metformina ai dosaggi massimi non sia in grado di portare l'emoglobina glicosilata (HbA_{1c}) a valori < 7%.

Come noto, le note AIFA (già note CUF) sono uno strumento regolatorio introdotto dal Ministero della Salute nel 1994, con lo scopo di definire la rimborsabilità dei farmaci da parte del Servizio Sanitario Nazionale (SSN) in base alle evidenze scientifiche di efficacia.

Sulla Gazzetta Ufficiale del 10 gennaio 2007 ne è stata pubblicata una revisione, che contiene alcune importanti modifiche.

La revisione della nota 13

Questa nota regola la terapia farmacologica dei pazienti con patologia cardiovascolare, facendo riferimento, per la popolazione in prevenzione primaria, alla carta del rischio del Progetto Cuore dell'Istituto Superiore di Sanità^{1,2}.

La stesura della nota 13 è riportata nella Tabella I.

Le modifiche e il razionale

Rispetto alla precedente revisione delle note, vengono ribaditi alcuni punti, ma sono anche inserite diverse modifiche.

Nel *background* di commento e spiegazione della nota, contrariamente alla precedente revisione, si fa uno specifico riferimento alle dislipidemie familiari: viene ribadito che la classificazione di Friederikson è stata su-

Damiano Parretti

Area Cardiovascolare, Società Italiana di Medicina Generale, Perugia

Tabella I. La nuova nota 13.

La prescrizione a carico del SSN è limitata ai pazienti affetti da:		Farmaci
Dislipidemie familiari		<i>Bezafibrato, fenofibrato, gemfibrozil, atorvastatina, fluvastatina, lovastatina, pravastatina, rosuvastatina, simvastatina, simvastatina + ezetimibe, omega 3 etilesteri</i>
Ipercolesterolemia non corretta dalla sola dieta	In soggetti a rischio elevato di un primo evento cardiovascolare maggiore (rischio a 10 anni > 20% secondo le carte del rischio del Progetto Cuore dell'Istituto Superiore di Sanità); in soggetti con coronaropatie documentata o pregresso ictus o arteriopatia obliterante periferica o pregresso infarto o diabete	<i>Atorvastatina, fluvastatina, lovastatina, pravastatina, rosuvastatina, simvastatina, simvastatina + ezetimibe</i>
In soggetti con pregresso infarto del miocardio		<i>Omega 3 etilesteri</i>
Iperlipidemie non corrette dalla sola dieta	Indotte da farmaci (immunosoppressori, antiretrovirali e inibitori della aromatasi); in pazienti con insufficienza renale cronica	<i>Atorvastatina, fluvastatina, lovastatina, pravastatina, rosuvastatina, simvastatina, simvastatina + ezetimibe, omega 3 etilesteri, bezafibrato, fenofibrato, gemfibrozil</i>

perata da una di tipo fenotipico che fa riferimento a caratteristiche cliniche, biochimiche e anamnestiche variamente combinate.

Tra queste diverse forme di dislipidemia ³, quelle che si associano a cardiopatia ischemica prematura più frequentemente sono:

- ipercolesterolemia familiare monogenica (prevalenza 1:500);
- iperlipemia combinata familiare (prevalenza 1:100);
- disbeta lipoproteinemia familiare (prevalenza < 1:10.000).

Viene inserita anche una breve descrizione delle forme di dislipidemia familiare e delle loro caratteristiche, giustificata dal fatto che spesso queste non vengono diagnosticate, e i soggetti affetti, che sono portatori di elevatissimo rischio di eventi cardiovascolari in età precoce, non vengono adeguatamente trattati.

La criticità è rappresentata dal basso livello di "sospetto diagnostico", oltre che dall'oggettiva difficoltà diagnostica nei riguardi di alcune di queste forme.

Visto inoltre che l'accesso a strutture specialistiche per la tipizzazione genica non è sempre facilmente fruibile, e rappresenta in ogni caso un aggravio di costi e servizi, queste indicazioni possono effettivamente risultare molto utili.

Consideriamo poi che la prevalenza di queste forme non è rara (ogni Medico di Medicina Generale massimalista dovrebbe attendersi circa 15-20 assistiti affetti da una forma di dislipidemia familiare).

Per questo motivo l'AIFA, per agevolare il riconoscimento in assenza di dati di tipo genetico, inserisce alcuni criteri clinici, biochimici e anamnestici utili per l'inquadramento diagnostico, su cui esiste un consenso internazionale.

Questi criteri sono sintetizzati nella Tabella II.

Viene ribadito che l'uso di farmaci ipolipemizzanti deve essere continuativo e non occasionale, e che la strategia terapeutica, in prevenzione primaria, deve essere definita in base alla valutazione del rischio cardiovascolare globale, calcolato con le carte del rischio del Progetto Cuore dell'Istituto Superiore di Sanità, e non in base al singolo fattore di rischio.

Nella nota viene confermata la rimborsabilità dei farmaci considerati nelle dislipidemie familiari, nell'ipercolesterolemia non corretta dalla sola dieta (in prevenzione primaria e in prevenzione secondaria), e nel post infarto (omega 3 etilesteri) ⁴.

Tabella II. Criteri diagnostici per le dislipidemie familiari che più frequentemente si associano a cardiopatia ischemica.

	Prevalenza	Criteri diagnostici	Criteri diagnostici in assenza di informazioni sul profilo biochimico dei familiari
Ipercolesterolemia familiare monogenica	1:500	LDL colesterolo > 200 mg% più trasmissione verticale della malattia, con identica alterazione biochimica nei familiari di primo grado	LDL colesterolo > 200 mg% più xantomatosi tendinea nel probando oppure anamnesi positiva nei familiari di primo grado per cardiopatia ischemica precoce
Iperlipemia combinata familiare	1:100	LDL colesterolo > 160 mg% e/o trigliceridemia > 200 mg% più documentazione nei familiari di primo grado di più casi di ipercolesterolemia e/o ipertrigliceridemia (fenotipi multipli)	Presenza di aterosclerosi precoce nei familiari. Occorre escludere: famiglie in cui siano presenti unicamente ipercolesterolemia o ipertrigliceridemia; tutte le forme di iperlipidemie secondarie
Disbetalipoproteinemia familiare	< 1:10.000	Colesterolemia e trigliceridemia entrambe > 400 mg% più banda larga (<i>broad beta</i> alla elettroforesi). La presenza di questi altri fattori aumenta la validità diagnostica: xantomi tuberosi; xantomi striati palmari	

La novità è rappresentata dal fatto che non esiste più il vincolo prescrittivo per atorvastatina e rosuvastatina 40 mg e per l'associazione simvastatina-ezetimibe, che potevano essere prescritte in nota 13 solo dopo emissione di diagnosi e piano terapeutico da parte di strutture specialistiche delle Aziende Sanitarie.

Un'altra modifica consiste nell'inserimento della condizione "iperlipemie non corrette dalla sola dieta", che si riferiscono a forme di tipo iatrogeno (da immunosoppressori, antiretrovirali e inibitori dell'aromatasi), e a iperlipemia associata a insufficienza renale:

- nelle forme iatrogene non vengono forniti valori di concentrazioni lipidiche plasmatiche di riferimento per iniziare la terapia farmacologica, ma si afferma genericamente che in pazienti affetti da infezioni da HIV in trattamento antiretrovirale è necessaria la terapia farmacologica antidislipidemia quando la modificazione dei fattori di rischio cardiovascolare modificabili non sia sufficiente a mantenere i lipidi plasmatici entro "i limiti consigliati dalla carta del rischio del Progetto Cuore"; il motivo di questa integrazione è rappresentato dal frequente riscontro di iperlipemia nei soggetti in trattamento con farmaci antiretrovirali, con conseguente aumento di incidenza di morbilità cardiovascolare in giovane età;

- nei pazienti nefropatici, che sono considerati a elevato rischio cardiovascolare, viene data l'indicazione al trattamento farmacologico con farmaci antidislipidemi se è presente insufficienza renale cronica in stadio 5 (filtrato glomerulare [GRF] < 15 ml/min o trattamento sostitutivo della funzione renale) e se, nonostante gli interventi sulla dieta e sul cambiamento degli stili di vita, sono presenti valori di trigliceridi > 500 mg/dl (terapia con fibrati), o colesterolo LDL (lipoproteine a bassa densità) > 130 mg/dl, oppure anche colesterolo LDL < 100 mg/dl, purché siano presenti trigliceridi > 200 mg/dl e colesterolo non HDL (lipoproteine ad alta densità) > 130 mg/dl. Per colesterolo non HDL si intende la differenza tra colesterolo totale e colesterolo HDL. In questo caso viene precisato che la terapia dovrebbe essere con statine a basso dosaggio.

Conseguenze pratiche per il Medico di Medicina Generale

Analizziamo i vari aspetti della nota, soprattutto in riferimento ai cambiamenti portati dalla revisione, corre-

landoli con le ricadute che possono avere nella pratica quotidiana.

Per quanto riguarda le dislipidemie familiari, la prima considerazione da fare è che un Medico di Medicina Generale (MMG) dovrebbe avere, ogni 1000 assistiti, 10-15 soggetti affetti.

Visto che le forme familiari sono fortemente correlate con l'insorgenza di eventi cardiovascolari in età giovanile, il corretto inquadramento diagnostico è fondamentale.

Il breve chiarimento fornito dall'AIFA a margine può contribuire a una maggiore attenzione al problema da parte dei MMG.

La possibilità di prescrivere, soprattutto in prevenzione secondaria, confezioni di atorvastatina e rosuvastatina da 40 mg, o confezioni di simvastatina + ezetimibe, senza dover ricorrere a piano terapeutico, semplifica notevolmente il compito del medico. Questo allargamento della possibilità prescrittiva nell'ambito della nota 13 era fortemente auspicato e atteso.

L'obiettivo del raggiungimento del target di colesterolo LDL < 100 mg%, o < 70 mg% (come opzione terapeutica) nei soggetti a rischio cardiovascolare molto elevato ⁵, presuppone talvolta l'utilizzo di statine a dosaggio elevato o il ricorso all'associazione dei due farmaci.

Esistono inoltre notevoli evidenze che l'impiego di statine ad alto dosaggio in soggetto a elevato rischio cardiovascolare, al di là del raggiungimento dei target di colesterolo LDL previsti dalle linee guida, comporta un notevole beneficio in termini di eventi attesi.

La limitazione prescrittiva presente nella precedente revisione era legata alla necessità, riportata dall'AIFA, di valutare attentamente la tollerabilità e il profilo rischio-beneficio di questi farmaci.

L'acquisizione di evidenze sulla sicurezza di impiego ha permesso questa semplificazione nella prescrivibilità in nota 13 di atorvastatina, rosuvastatina e simvastatina + ezetimibe.

È lecito aggiungere a questo punto la considerazione che per l'osservazione della tollerabilità e della sicurezza di un farmaco il MMG ha una posizione privilegiata, in quanto segue longitudinalmente il paziente ed è in grado di sorvegliare in follow-up gli effetti di un farmaco.

Un ultimo punto che coinvolge l'attività del MMG è la possibilità di prescrizione in nota 13 di statine, fibrati e omega 3 etilesteri nei pazienti con insufficienza renale. C'è tuttavia un aspetto non del tutto chiarito.

Nel commento alla nota, infatti, viene data l'indicazione al trattamento farmacologico con farmaci antidiipidemici in pazienti adulti con insufficienza renale cronica in stadio 5 (grave) che si caratterizza o con un GRF < 15 ml/min o con trattamento sostitutivo della funzione re-



nale. A seguire, si afferma che "le statine sembrano efficaci nella prevenzione di eventi cardiovascolari in pazienti vasculopatici e con moderata insufficienza renale cronica, e sono in grado di rallentare la progressione della malattia renale".

Questa affermazione, e le evidenze che la sostengono, fanno auspicare un allargamento della prescrivibilità delle statine anche per livelli di filtrato glomerulare meno compromesso rispetto a quello indicato come *cut-off*.

Nel commento alla nota, si richiama infine l'attenzione sulla necessità di ridurre il dosaggio delle statine in funzione del filtrato glomerulare.

La revisione della nota 79

La nota, che viene riportata nella Tabella III, regola la prescrizione di farmaci usati nel trattamento dell'osteoporosi, condizione che rappresenta un problema di medicina pubblica di elevata rilevanza. Il trattamento deve essere finalizzato alla riduzione del rischio di frattura.

Da dati italiani provenienti dallo studio ESOP (Epidemiological Study On the Prevalence of Osteoporosis) ⁶ emerge una prevalenza del 22,8% nelle donne e del 14,5% negli uomini, facendo riferimento alla fascia di età 40-79 anni.

La prevalenza aumenta con l'età, e il 46% di donne di età compresa tra 70 e 79 anni presenta osteoporosi conclamata.

Ogni anno, a causa dell'osteoporosi, si registrano 70.000 fratture di femore e 20.000 fratture vertebrali: le une e le altre hanno notevole impatto sull'insorgenza di disabilità e sui costi sociali.

Le modifiche e il razionale

Questa revisione, pubblicata sulla Gazzetta Ufficiale del 10 gennaio 2007, riunisce la ex nota 79 e la ex nota 79/bis della revisione 2006.

Riconosce finalmente la possibilità di trattare farmacologicamente anche soggetti senza precedenti documentate fratture (prevenzione primaria), che abbiano un elevato rischio fratturativo.

Estende inoltre la possibilità di prescrizione al ranelato di stronzio.

In dettaglio, esaminiamo una per una le condizioni cliniche considerate nella nota, correlandole alle possibilità terapeutiche.

Nei soggetti di età superiore a 50 anni di entrambi i sessi, in cui sia prevista una terapia steroidea con prednisone > 5 mg al dì (o dosi equivalenti di altri steroidi), è prevista la prescrizione in nota di acido alendronico, acido risedronico, acido alendronico + vitamina D3 ⁷.

Tabella III. La nota 79.

La prescrizione a carico del SSN è limitata alle seguenti condizioni di rischio:	Farmaci
Soggetti di età > 50 anni in cui sia previsto un trattamento > 3 mesi con dosi > 5 mg di prednisone o dosi equivalenti di altri corticosteroidi	Acido alendronico, acido risedronico, acido alendronico + vitamina D3
Soggetti con pregresse fratture osteoporotiche vertebrali o di femore	Acido alendronico, acido risedronico, acido alendronico + vitamina D3, acido ibandronico, raloxifene, ranelato di stronzio
Soggetti di età > 50 anni con valori di <i>T-score</i> della densità minerale ossea (BMD) femorale o ultrasonografica del calcagno < -4 (o < -5 per ultrasuoni falangi)	
Soggetti di età > 50 anni con valori di <i>T-score</i> della BMD femorale o ultrasonografica del calcagno < -3 (o < -4 per ultrasuoni falangi) e con almeno uno dei seguenti fattori di rischio aggiuntivi: <ul style="list-style-type: none"> • storia familiare di fratture vertebrali • artrite reumatoide e altre connettiviti • pregressa frattura osteoporotica del polso • menopausa prima dei 45 anni di età • terapia cortisonica cronica 	
Soggetti che incorrono in una nuova frattura vertebrale moderata-severa o in una frattura di femore in corso di trattamento con uno degli altri farmaci della nota 79 da almeno un anno per una pregressa frattura vertebrale moderata-severa.	Teriparatide, ormone paratiroideo
Soggetti, anche se in precedenza mai trattati con gli altri farmaci della nota 79, che si presentano con 3 o più fratture vertebrali severe (riduzione di una delle altezze vertebrali > 50% rispetto alle vertebre integre) o con 2 fratture vertebrali severe e una frattura di femore prossimale.	

N.B. La nota si applica su diagnosi e piano terapeutico, della durata di 6 mesi prorogabile per non più di altre 2 volte (totale massimo complessivo 18 mesi)

La differenza sostanziale con la precedente revisione è che ora si può prescrivere il trattamento con questi farmaci all'inizio della terapia steroidea (basta che quest'ultima sia prevista per almeno 3 mesi), mentre prima il trattamento con bifosfonati poteva essere iniziato solo "dopo 3 mesi" di terapia steroidea. Si passa cioè da un trattamento posticipato a un trattamento anticipato, e quindi si ribadisce il ruolo "preventivo" che possono avere questi farmaci.

In questa condizione non è previsto l'utilizzo di ranelato di stronzio, per mancanza di evidenze specifiche.

Per la prevenzione secondaria di fratture, si indica la possibilità di utilizzo di farmaci in nota nei soggetti di entrambi i sessi con pregresse fratture osteoporotiche vertebrali o di femore.

L'AIFA non fa riferimento, in questa revisione, al grado di riduzione dell'altezza del corpo vertebrale.

Possono essere usati indifferentemente acido alendronico, acido risedronico, acido alendronico + vitamina D3, acido ibandronico, raloxifene, ranelato di stronzio. Nella precedente revisione, quest'ultimo farmaco poteva essere prescritto solo in soggetti che non tolleravano o avevano controindicazioni ai bifosfonati.

La vera novità della nota è rappresentata dalla possibilità di prescrizione di acido alendronico, acido risedronico, acido alendronico + vitamina D3, acido ibandronico, raloxifene, ranelato di stronzio⁸ in prevenzione primaria in soggetti di età superiore a 50 anni che presentino una osteoporosi con *T-score* della densità minerale ossea (BMD) femorale o ultrasonografica del calcagno < -4 (o -5 se BMD su falangi); in presenza di almeno un fattore di rischio per frattura la possibilità prescrittiva in nota è di *T-score* < -3 (o -4 se BMD su falangi).

I fattori di rischio considerati sono:

- storia familiare di fratture vertebrali;
- artrite reumatoide e altre connettiviti;
- pregressa frattura osteoporotica al polso;
- menopausa prima dei 45 anni;
- terapia corticosteroidica cronica.

Numerosi studi epidemiologici^{9,10} hanno fornito dati suf-

ficienti da permettere l'individuazione di una stima del rischio di frattura a 10 anni: in base ad essi sono state individuate due soglie densitometriche al di sotto delle quali il rischio di frattura a 10 anni è $> 10\%$, che sono quelle riportate nel testo della nota ($T\text{-score} < -4$, o $T\text{-score} < -3$ con un fattore di rischio aggiunto).

Nei soggetti con osteoporosi severa ad altissimo rischio di fratture è prevista la prescrizione in nota di teriparatide o di ormone paratiroideo. In questi casi tuttavia i farmaci sono concessi su diagnosi e piano terapeutico, per un periodo di 6 mesi prolungabile per ulteriori altri 6 mesi per non più di 2 volte (nella nota 79 viene così inglobata la ex nota 79/bis).

L'AIFA specifica quali sono le condizioni per le quali è previsto l'utilizzo di uno di questi due farmaci:

- 3 fratture vertebrali severe;
- 2 fratture vertebrali severe e storia di una frattura femorale;
- 2 fratture vertebrali moderate severe se almeno una delle 2 fratture si è verificata in corso di terapia con altri farmaci della nota 79;
- 1 frattura moderata severa se una delle 2 fratture si è verificata in corso di terapia con altri farmaci della nota 79:

Si noti che per frattura vertebrale severa si intende, in accordo alla classificazione di Genant, una percentuale di riduzione di una delle due altezze del corpo vertebrale uguale o superiore al 40%.

A sostegno dei contenuti e delle disposizioni della nota, l'AIFA rimarca come in soggetto a rischio elevato i farmaci considerati presentano un NNT (*Number Needed to Treat*) a 3 anni compreso tra 10 e 20.

Se andiamo a vedere i dati emersi da studi specifici che hanno come *end-point* primario "nuove fratture vertebrali", troviamo che:

- nello studio FIT (*Fracture Intervention Trial*)¹¹ si evidenzia un NNT di 14 con alendronato;
- nello studio VERT-MN (*Vertebral Efficacy with Risedronate Therapy - Multinational*)¹² un NNT di 9 con risedronato e nel VERT-NA (*Vertebral Efficacy with Risedronate Therapy - North America*), sempre con risedronato, un NNT di 20;
- in un altro studio pubblicato nel 2004¹³ condotto con ibandronato, un NNT di 20.

La limitazione all'uso di questi farmaci in prevenzione primaria è legata all'evidenza che in questi casi i valori di NNT differiscono notevolmente: per i soggetti a minor rischio, l'AIFA riporta che il valore di NNT è superiore a 200.

Ciò spiega come in soggetti senza pregresse fratture la possibilità di prescrivere farmaci in fascia A è limitata ai livelli di $T\text{-score}$ indicati nella nota.



Conseguenze pratiche per il Medico di Medicina Generale

Per la valutazione di una condizione di osteoporosi si ricorre normalmente a una valutazione densitometrica a raggi X o a ultrasuoni che, considerando altri fattori tra cui l'età, dà una proiezione del rischio relativo espressa come unità di deviazione standard (SD).

I termini di riferimento sono il $T\text{-score}$ e lo $Z\text{-score}$, che sono espressi come unità di deviazioni standard. Il numero di $T\text{-score}$ indica di quante SD si discosta la densità minerale del paziente da quella dei soggetti giovani e sani dello stesso sesso, cioè dal picco di massa ossea, e quindi fornisce una stima reale della fragilità dello scheletro.

Lo $Z\text{-score}$ indica le variazioni della massa ossea rispetto a quella di soggetti della stessa età.

Il significato clinico di queste unità di SD deve quindi essere conosciuto per la gestione del problema osteoporosi e nello specifico per l'applicazione della nota 79.

Correlando rischio relativo e rischio assoluto, abbiamo visto come un $T\text{-score}$ femorale < -4 corrisponda a un rischio (assoluto) di frattura $> 10\%$.

La (relativamente) più facile prescrivibilità in nota 79 dei farmaci considerati non deve ridurre l'attenzione sulla necessità di *counselling* rivolto a motivare i pazienti con osteoporosi a intraprendere misure non farmacologiche che hanno un beneficio dimostrato (attività motoria, adeguato apporto alimentare di calcio, esposizione a luce solare, abolizione del fumo).

Qualora alimentazione ed esposizione alla luce siano inadeguati, sono consigliati supplementi di sali di calcio e vitamina D3.

Per quanto riguarda i farmaci considerati nella nota, occorre conoscerne alcune caratteristiche, sia in termini di azione farmacologica, sia in termini di effetti collaterali e di tossicità.

I bifosfonati agiscono inibendo il riassorbimento osseo. Possono provocare o aggravare un'esofagite particolarmente in soggetti con reflusso gastroesofageo o in terapia concomitante con farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS), o se vengono assunti non considerando le modalità previste.

Sono state effettuate segnalazioni di osteonecrosi della mandibola: l'AIFA riporta tuttavia che ciò è stato osservato quasi esclusivamente in pazienti in terapia con dosi elevate per via venosa.

Anche il raloxifene ha un meccanismo d'azione simile ai bifosfonati sul riassorbimento, e gli è riconosciuta un'azione simil-estrogenica di modulazione del *turnover* osseo.

Nel commento a margine della nota, l'AIFA segnala che il

farmaco ha un effetto neutro sul rischio coronarico, ma la sua assunzione si associa a un significativo aumento del rischio di ictus e di tromboembolismo venoso.

Il ranelato di stronzio ha un'azione mista, favorendo da una parte l'attività osteoblastica e la conseguente neoformazione ossea, e dall'altra inibisce il riassorbimento osseo, anche se quest'ultimo effetto è meno marcato rispetto a quello dei bifosfonati.

Per questa molecola l'AIFA segnala che, a causa dell'elevato peso atomico dello stronzio che si deposita nell'osso, si crea un artefatto nelle variazioni densitometriche, e si considera pertanto che le variazioni reali sono circa il 50% di quanto osservato.

Il teriparatide e l'ormone paratiroideo agiscono stimolando esclusivamente la neoformazione ossea.

Nei pazienti in trattamento con questi farmaci si è osservata una netta riduzione del rischio di frattura sia vertebrale sia non vertebrale.

È preferibile una somministrazione pulsante: uno stimolo continuo con ormone paratiroideo, al pari di quanto avviene nell'ipoparatiroidismo primitivo, determina una perdita di massa ossea.

L'elevato costo e la scarsa maneggevolezza di questi farmaci rendono ragione della necessità di un piano terapeutico e di una gestione integrata con lo specialista dei pazienti con osteoporosi di alto grado.

Bibliografia

- 1 Palmieri L, Panico S, Vanuzzo D, Ferrario M, Pilotto L, Segna R, et al., per il gruppo di ricerca del Progetto Cuore. *La valutazione del rischio cardiovascolare globale assoluto: il punteggio individuale del Progetto Cuore*. Ann Ist Sup San 2004;40.
- 2 Palmieri L, Panico S, Vanuzzo D, Ferrario M, Pilotto L, Segna R, et al. *Favorable cardiovascular risk profile and 10-years coronary heart disease incidence in women and men: results from the Progetto Cuore*. Eur J Cardiovasc Prev Rehabil 2006;13:562-70.
- 3 Marks D, Thorogood M, Neil HAV, Humphries SE. *A review*

on the diagnosis, natural history, and treatment of familial hypercholesterolemia. Atherosclerosis 2003;168:1-14.

- 4 GISSI-Prevenzione Investigators (Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico). *Dietary supplementation with n-3polyunsaturated fatty acids and vitamin E after myocardial infarction: results of the GISSI-Prevenzione trial*. Lancet 1999;354:447-55.
- 5 Grundy SE, Cleeman JI, Baery Merz CN, Brewer HB, Clark LT, Hunninghake DB, et al. *Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program. Adult Treatment Panel III Guidelines*. Circulation 2004;110:227-39.
- 6 Adami S, Giannini S, Giorgino R, Isaia G, Maggi S, Sinigaglia L, et al. *Epidemiological Study On the Prevalence of Osteoporosis. The effect of age, weight, and lifestyle factors on calcaneal quantitative ultrasound: the ESOP study*. Osteoporos Int 2003;14:198-207.
- 7 Adachi JD, Saag KG, Delmas PD, Liberman UA, Emkey RD, Seeman E, et al. *Two-year effects of alendronate on bone mineral density and fracture in patients on glucocorticoids*. Arthritis Rheum 2001;44:202-11.
- 8 Meunier PJ, Roux C, Seeman E, Ortolani S, Bardurski JE, Spector TD, et al. *The effects of strontium ranelate on the risk of vertebral fracture in women with postmenopausal osteoporosis*. New Engl J Med 2004;350:459-68.
- 9 Cummings SR, Black DM, Thompson DE, Applegate WB, Barrett-Connor E, Musliner TA, et al. *Effect of alendronate on risk of fracture in women with low bone density but without vertebral fractures: results from the Fracture Intervention Trial*. JAMA 1998;280:2077-82.
- 10 Kanis JA, Johnell O, Oden A, De Laet C, De Terlizzi F. *Ten years probabilities of clinical vertebral fractures according to phalangeal quantitative ultrasonography*. Osteoporos Int 2005;16:1065-70.
- 11 Black DM, Cummings SR, Karpf DB, Cauley JA, Thompson DE, Nevitt MC, et al. *Randomised trial of effect of alendronate on risk of fracture in women with existing vertebral fractures*. Lancet 1996;348:1535-41.
- 12 Harris ST, Watts BN, Genant HK, McKeever CD, Hangartner T, Keller M, et al. *Effects of risedronate treatment on vertebral and non vertebral fractures in women with postmenopausal osteoporosis*. JAMA 1999;282:1344-52.
- 13 Chestnut CH, Skag A, Christiansen C. *Effect of oral ibandronate administered daily or intermittently on fracture risk in postmenopausal osteoporosis*. J Bone Miner Res 2004;19:1241-9.



Sezione di autovalutazione

1. **Considerata la prevalenza delle principali forme di dislipidemia familiare, considerare quanti soggetti affetti deve aspettarsi un Medico di Medicina Generale con 1500 assistiti:**
 - a. meno di 10
 - b. 15-20
 - c. 25-30
 - d. più di 50
2. **Nella dislipidemia associata a insufficienza renale, per quali valori di colesterolemia è concessa in fascia A dalla nota 13 la prescrizione di farmaci ipolipemizzanti?**
 - a. nel caso di colesterolo LDL > 100 mg/dl
 - b. nel caso di colesterolo LDL > 130 mg/dl
 - c. nel caso di colesterolo LDL > 100 mg/dl, o di colesterolo LDL > 100 mg/dl se coesiste trigliceridemia > 200 mg/dl e colesterolo non HDL > 130 mg/dl
 - d. nel caso di colesterolo HDL < 35 mg/dl
3. **In corso di terapia steroidea prolungata, la nuova nota 79 prevede la prescrizione di:**
 - a. bifosfonati e ranelato di stronzio all'inizio della terapia steroidea, se questa è prevista per un periodo di almeno 3 mesi
 - b. bifosfonati e ranelato di stronzio dopo almeno 3 mesi di terapia steroidea
 - c. bifosfonati (ma non ranelato di stronzio) all'inizio della terapia steroidea, se questa è prevista per un periodo di almeno 3 mesi
 - d. bifosfonati (ma non ranelato di stronzio) dopo almeno 3 mesi di terapia steroidea
4. **I tioglitazoni sono prescrittibili nel soggetto affetto da diabete mellito di tipo 2 secondo queste modalità:**
 - a. su diagnosi e piano terapeutico emesso da centri specializzati universitari o delle aziende sanitarie
 - b. su diagnosi e piano terapeutico emesso da centri specializzati universitari o delle aziende sanitarie, e indicazione di una nuova nota AIFA
 - c. liberamente, ma solo dopo nei casi in cui la metformina da sola non raggiunge il target di emoglobina glicata < 7%
 - d. liberamente, anche in monoterapia

Parole chiave

Gestione integrata • Percorso clinico • Indicatori di processo ed esito

Riassunto

Nel presente articolo viene illustrato il lavoro svolto, nel corso dell'anno 2006, da un'équipe integrata di Medici di Medicina Generale, Diabetologi e componenti della Direzione Sanitaria dell'ASL 3 di Genova, finalizzato alla formulazione di un Percorso Clinico Diagnostico Assistenziale da applicarsi sul territorio dell'ASL per le persone affette da diabete di tipo 2. L'ASL 3 Genovese ha una popolazione di circa 800.000 abitanti, con una prevalenza stimata di diabete del 4,5%, pari a circa 35.000 persone. In essa operano 656 Medici di Medicina Generale e una rete integrata tra Ospedali e Territorio di Servizi di Diabetologia, in parte appartenenti alla stessa ASL, in parte afferenti ad Aziende Ospedaliere e Universitarie. Rappresentanti di tutte le componenti hanno partecipato alla stesura del Percorso qui descritto.

Il percorso assistenziale integrato dell'assistito affetto da diabete tipo 2 non complicato o complicato stabilizzato nell'ASL 3 di Genova

1. Competenze del Medico di Medicina Generale e dei Centri Diabetologici

Competenze del Medico di Medicina Generale

1. Screening della popolazione a rischio.
2. Follow-up dei soggetti a rischio con ridotta tolleranza glucidica (IGT) e glicemia alterata a digiuno (IFG).
3. Educazione sanitaria e *counselling*.
4. Gestione del trattamento farmacologico.
5. Presa in carico dei pazienti con diabete tipo 2 non complicato o complicato stabilizzato secondo il piano assistenziale individuale (PAI) condiviso.
6. Prescrizioni, accertamenti e terapie per pazienti diabetici presi in carico.
7. Monitoraggio effetti collaterali delle terapie.
8. Richieste di prestazioni di secondo livello secondo protocollo del PAI condiviso.
9. Invio dei dati di attività all'U.O. Assistenza Distrettuale.

Competenze dei Centri Diabetologici

1. Inquadramento diagnostico, terapeutico, dietetico, educativo dei diabetici tipo 2.
2. Valutazione periodica secondo follow-up.
3. Consulenze ai Medici di Medicina Generale (MMG) per visite non programmate (urgenti e urgenti programmabili).

Pier Claudio Brasesco¹, Angelo Canepa¹, Pietro Scarrone¹, Alberto De Micheli², Anna Cattaneo³, Andrea Corsi⁴, Renzo Cordera⁵, Ivana Valle⁶, Marco A. Comaschi⁷

¹ Medici di Medicina Generale afferenti all'ASL 3, Genova, SIMG; ² U.O. di Diabetologia, A.O.U. "S. Martino", Dipartimento dei Trapianti, Genova;

³ U.O.S. di Diabetologia, A.O. "Villa Scassi", Genova Sampierdarena;

⁴ U.O.C. di Diabetologia e Malattie del Metabolismo, ASL 3, Genova;

⁵ Cattedra di Malattie del Metabolismo, DISEM, Università di Genova;

⁶ Direzione Sanitaria, U.O.C. Attività Distrettuali, U.O.S. Formazione, ASL 3 Genova; ⁷ Dipartimento di Emergenza e Accettazione, A.O.U. "S. Martino", Genova

4. Presa in carico temporanea dei diabetici tipo 2 in situazioni cliniche particolari o con controllo glicemico inadeguato.
5. Educazione terapeutica del paziente.

2. Prevenzione secondaria della malattia diabetica

Soggetti di età > 40 anni non a rischio per diabete mellito

Devono effettuare ogni tre anni glicemia a digiuno.

Soggetti a rischio per diabete mellito

Familiarità di primo grado, indice di massa corporea (BMI) > 27, pregresso diabete gestazionale, ipertensione arteriosa, dislipidemia con trigliceridi \geq 250 HDL \leq 35, macrosomia fetale (peso alla nascita > 4 kg). Devono effettuare ogni 12 mesi glicemia a digiuno.

3. Primo riscontro di iperglicemia

Vedi Tabella sotto.

Se vengono riscontrate: 2 glicemie a digiuno entrambe > 126 mg/dl; 1 glicemia <i>random</i> > 200 mg/dl, accompagnata da sintomi tipici; 1 glicemia > 200 mg/dl 2 ore dopo la somministrazione di 75 g di glucosio per os	Il MMG effettua gli ulteriori accertamenti previsti dal protocollo	Nei pazienti asintomatici i criteri diagnostici devono essere accompagnati da un secondo valore patologico (ad es. 2 glicemie > 126 mg/dl o 1 glicemia > 126 mg/dl + glicemia <i>random</i> > 200 mg/dl)
Se vengono riscontrate: 2 glicemie basali comprese tra 110 e 125 mg/L, in presenza di fattori di rischio (familiarità, obesità, ipertensione, pregresso diabete gestazionale) (vedi IDF 2005)	Il MMG può prescrivere curva da carico di 75 g di glucosio	
	Se non si conferma il sospetto di diabete:	il MMG programma un follow-up a 1 anno
	Se si configura un quadro di IGT o IFG:	il MMG attiva il corrispondente follow-up

4. Follow-up dell'assistito con IGT o IFG

Assistito affetto da IGT o IFG

Deve eseguire ogni 6 mesi:

- glicemia a digiuno e postprandiale;
- BMI e pressione arteriosa.

Oltre ai precedenti ogni 12 mesi:

- visita del MMG;



- assetto lipidico (colesterolo HDL, trigliceridi LDL);
- ECG.

La gestione del paziente con IGT o IFG è di esclusiva competenza del MMG.

5. Inserimento dell'assistito diabetico tipo 2 nel piano assistenziale individuale

I pazienti diabetici che seguono un regolare programma di follow-up hanno un migliore controllo metabolico. La gestione integrata tra MMG e struttura specialistica diabetologica migliora il controllo metabolico. La definizione più completa di assistenza integrata è *partecipazione congiunta dello specialista e del MMG in*

un programma stabilito di assistenza nei confronti di pazienti con patologie croniche in cui lo scambio di informazioni avviene da entrambe le parti e con il consenso informato del paziente.

Il modello ottimale di assistenza prevede la suddivisione e il coordinamento dei compiti tra il MMG e Centro Diabetologico.

Paziente neo diagnosticato

Medico di Medicina Generale:

1. informa il paziente sulla modalità del PAI;
2. effettua e prescrive le indagini per il primo inqua-

drammento diagnostico secondo protocollo (rilevazione peso, BMI, circonferenza vita, misurazione pressione arteriosa + HbA_{1c}, colesterolo totale, HDL, LDL, trigliceridi, creatinemia, ECG, fundus oculi);

3. imposta dieta e/o terapia;
4. documenta la richiesta di visita specialistica diabetologica con tutti gli esami previsti dal protocollo;
5. invia il paziente al Centro Diabetologico per visita e per rilascio certificazione di esenzione per patologia.

Specialista diabetologo:

1. effettua inquadramento diagnostico, stadiazione clinica e delle eventuali complicanze, indagine alimentare, programma dietetico individualizzato ed educazione alimentare, educazione comportamentale (per gruppi, in collaborazione con MMG);
2. rilascia referto;
3. rilascia certificazione per esenzione per patologia con codice 013.250;
4. modifica eventualmente la terapia in atto;
5. inserisce il paziente nel PAI;
6. invia il paziente al MMG per follow-up.

Medico di Medicina Generale:

1. prende in cura il paziente;
2. pianifica i successivi controlli secondo il protocollo condiviso con lo specialista.

Paziente diabetico noto, già in cura presso il Medico di Medicina Generale o un Centro Diabetologico (anche questo assistito deve essere inserito nel piano assistenziale individuale)

Medico di Medicina Generale:

1. informa il paziente sulla modalità del PAI;
2. documenta la richiesta di visita specialistica diabetologica con tutti gli esami previsti dal protocollo;
3. invia il paziente a visita diabetologica per inserimento del paziente in PAI.

Oppure

Specialista diabetologo che ha in cura il paziente:

1. informa il paziente sulla modalità del PAI;
2. inserisce il paziente nel PAI;
3. invia il paziente al MMG.

In tutti i casi l'assistito deve essere edotto sulle modalità della gestione integrata della malattia e sui vantaggi che potranno derivarne per la sua salute.

6. Follow-up dell'assistito diabetico tipo 2 inserito nel piano assistenziale individuale

Assistito inserito nel piano assistenziale individuale

Deve eseguire ogni 3-4 mesi:

1. visita MMG (comprensiva di rilevazione peso, BMI, circonferenza vita, misurazione pressione arteriosa, valutazione dell'autocontrollo glicemico eseguito se prescritto al paziente);
2. glicemia a digiuno e post-prandiale;
3. HbA_{1c};
4. esame urine completo;
5. assetto lipidico (colesterolo HDL, trigliceridi LDL) se alterato.

Oltre ai precedenti ogni 12 mesi:

1. creatinina;
2. uricemia;
3. assetto lipidico (colesterolo HDL, trigliceridi LDL);
4. microalbuminuria (per rapporto albuminuria/creatininuria) sulle prime urine del mattino o *random*;
5. ECG;
6. fundus (a cadenza annuale solo in assenza di retinopatia);
7. parametri epatici, elettroliti, fibrinogeno (se ritenuti necessari in base alla storia clinica dell'assistito).

Ogni 24 mesi: visita di controllo presso il Centro Diabetologico.

Il MMG deve sempre documentare le proprie richieste di visita con tutti gli esami previsti dal protocollo.

7. Visite specialistiche ambulatoriali non programmate

L'assistito diabetico tipo 2 non complicato inserito nel PAI con adeguato controllo metabolico non deve essere inviato a visita di controllo programmata prima di 2 anni dalla precedente visita.

Le visite diabetologiche di controllo possono essere anticipate con carattere di urgenza se compaiono:

1. sintomi suggestivi di scompenso metabolico;
2. episodi di ipoglicemia;

3. gravidanza in diabetica;
4. diabete gestazionale;
5. comparsa di ulcera del piede.

È sempre raccomandato un preventivo contatto telefonico con il Centro Diabetologico.

Le visite diabetologiche possono essere anticipate ma sono comunque programmabili se compaiono:

1. ripetute glicemie a digiuno > 180 mg/dl;
2. mancato raggiungimento dell'obiettivo di HbA_{1c} stabilito per il paziente in due determinazioni consecutive;
3. comparsa di segni clinici riferibili a complicanze.

È raccomandato effettuare la prescrizione di visita come di norma preceduta o meno da un preventivo contatto telefonico con il Centro Diabetologico (talvolta una telefonata è sufficiente a risolvere un problema).

8. Assistiti presi totalmente in carico dai Centri Diabetologici

I Centri Diabetologici prendono totalmente carico:

1. diabetici tipo 1;
2. diabetici con grave instabilità metabolica;
3. diabetici con complicanze croniche in fase acuta o evolutiva.

9. Ricoveri ospedalieri

Necessitano di ricovero ospedaliero gli assistiti che presentano:

1. coma iperglicemico;
2. coma ipoglicemico (se dopo il trattamento non si riprende);
3. chetoacidosi senza coma;
4. gravi e ripetute ipoglicemie.

10. Strumenti di comunicazione tra Medici di Medicina Generale e Centri Diabetologici

Lo scambio di informazioni tra MMG e specialista diabetologo è essenziale per l'efficace gestione della malattia diabetica.

Cartella clinica diabetologica cartacea predisposta per la gestione integrata

Vi vanno inserite dal MMG e dallo specialista diabetologo tutte le notizie cliniche di interesse diabetologico, i valori degli esami di laboratorio e strumentali.

Cartella clinica informatizzata del Medico di Medicina Generale

Il MMG deve annotarvi i dati clinici pertinenti e gli accertamenti.

In occasione della prima visita, lo specialista diabetologo indica se il paziente è avviato a gestione integrata. La precisazione è indispensabile per evitare incertezze, duplicazioni di interventi e confusione nei ruoli.

Per la stessa ragione si consiglia al MMG di apporre sulla cartella clinica cartacea o informatizzata di proprio uso, accanto alla diagnosi "diabete tipo 2", l'espressione "gestione integrata".

Lo strumento utilizzato per la comunicazione con il diabetologo e per la successiva trasmissione dei dati indice non è vincolante.

Anche il MMG che usa Millewin o altro programma informatico può utilizzare la cartella diabetologica cartacea per la comunicazione con il diabetologo: in questo caso il MMG trasmetterà all'U.O. Assistenza Distrettuale un report contenente i dati di prevalenza richiesti e le fotocopie della cartellina (parte interna) usate per ciascun assistito nell'anno di applicazione del progetto.

11. Attività ambulatoriale integrata

Vedi Tabella pagina successiva, in alto.

12. Inserimento dati nella cartella clinica cartacea

1. Nome del MMG.
2. Dati anagrafici del paziente.
3. Anamnesi patologica soprattutto di interesse diabetologico e cardiovascolare.
4. Terapia diabetologica e non diabetologica.
5. Anno di diagnosi del diabete.
6. Risultati esami e visite come da protocollo (peso, BMI, PA ematochimici, ECG, fundus, diario clinico e variazioni della terapia, ecc.).
7. Presenza di eventuali complicanze macroangiopatiche (arteriopatia, infarto miocardico acuto, ictus, ecc.) e microangiopatiche (neuropatia, nefropatia, retinopatia).
8. Note di interesse clinico.

13. Inserimento dati nella cartella clinica informatizzata

Nell'allegato A, per gli utilizzatori di Millewin, sono riportate alcune istruzioni per l'inserimento corretto dei

MMG	Prende in carico l'assistito, prescrive accertamenti e terapie, riporta sulla cartella clinica del paziente, secondo protocollo, i valori di pressione arteriosa, peso e BMI, i risultati delle visite e degli accertamenti effettuati, programma e richiede i successivi controlli, contatta il Centro Diabetologico in caso di richiesta di visite non programmate	<p>Invia al Diabetologo</p> <p>CARTELLA CLINICA DIABETOLOGICA CARTACEA*</p> <p>Il MMG vi annota tutti i dati clinici e i risultati o referti delle indagini effettuate</p> <p>È AFFIDATA AL PAZIENTE</p> <p>STAMPA DELLA CARTELLA CLINICA INFORMATIZZATA†</p> <p>Deve contenere i dati clinici pertinenti e gli accertamenti eseguiti a decorrere dalla data dell'ultima visita diabetologica</p> <p>È STAMPATA E CONSEGNATA AL PAZIENTE AL MOMENTO DELL'INVIO A VISITA DIABETOLOGICA (PRIMA VISITA O SUCCESSIVE)</p>	Il MMG deve mettere particolare attenzione nella compilazione della cartella clinica perché è strumento di dialogo con lo specialista, di audit e di ricerca
Specialista diabetologo	Visita il paziente, consulta la cartella clinica inviata dal MMG	RESTITUISCE UN REFERTO	
<p>* Facsimile di cartella clinica diabetologica cartacea allegata</p> <p>† Allegato A: procedure per utilizzo e stampa cartella clinica informatizzata (programma Millewin)</p>			

dati nel programma e per la stampa della cartella clinica da consegnare al paziente prima di ogni visita diabetologica.

Si consiglia di prestare particolare attenzione a:

- inserimento dei gruppi di accertamenti: è difficile infatti ricordare con esattezza tutti gli esami come da protocollo (la creazione e l'utilizzo dei gruppi, come pure l'inserimento di messaggi di avvertimento consentite di velocizzare il lavoro e di non tralasciare nulla);
- aggiungere la dicitura "in gestione integrata" alla diagnosi "diabete": ciò è fondamentale per individuare subito i pazienti e per selezionarli per l'estrazione dei dati.

Il MMG che intende utilizzare un software diverso deve utilizzare le risorse del programma.

14. Indicatori ed estrazione dei dati indice

Criteria di scelta per la costruzione degli indicatori sono stati:

1. le attività di competenza del MMG nella gestione del diabete tipo 2 non complicato (diagnosi, follow-up,

diagnosi precoce delle principali complicanze croniche, controllo metabolico);

2. la peculiarità della Medicina Generale dove il MMG può incontrare difficoltà nella gestione integrata del diabetico tipo 2 non complicato (rifiuto del paziente, difficoltà nella registrazione dei dati paziente a domicilio, difficile recupero dei risultati e dei referti, scarsa *compliance* del paziente a dieta o terapia);
3. numero di indicatori non troppo elevato;
4. facilità di estrazione dei dati.

Estrazione dei dati indice

Il numero totale dei diabetici in carico a ciascun medico è il primo e importante indicatore.

Il primo passo da compiere è quindi quello di codificare tutti i pazienti diabetici e affetti da IFG.

Per il riordino degli archivi informatizzati il gruppo di lavoro si farà carico di inserire nel CD alcuni file utili per riordinare gli archivi stessi e codificare tutti i pazienti diabetici e affetti da IFG non diagnosticati.

Utilizzando un programma informatico la procedura per riordinare l'archivio all'inizio ed estrarre i dati ogni anno è identica*.

Si tratta di introdurre nel programma un file di istruzione per estrarre la lista dei pazienti o i dati indice: basta leggere attentamente le istruzioni di cui all'allegato B.

I medici non informatizzati dovranno esaminare le cartelle cliniche dei propri assistiti. Si ipotizza che tale lavoro può essere svolto agevolmente in 15 giorni (consultare 1500 cartelle in 15 giorni = 100/die).

* Allegato B: procedure per archiviazione ed estrapolazione dati (programma Millewin).

15. Indici di prevalenza

- N. totale assistiti diabetici in carico.
- N. assistiti diabetici tipo 1 in carico.
- N. assistiti affetti da IFG in carico.
- N. assistiti diabetici tipo 2 in carico.

16. Indici di processo

Nel primo anno di attivazione del PAI il numero degli assistiti diabetici tipo 2 inseriti in gestione integrata deve essere \geq al 10% del numero degli assistiti diabetici tipo 2 in carico al MMG.

- N. assistiti diabetici tipo 2 inseriti in PAI.
- N. assistiti diabetici tipo 2 inseriti in PAI con registrazione di n. 2 rilevazioni valori di pressione arteriosa su cartella clinica.
- N. assistiti diabetici tipo 2 inseriti in PAI con registrazione di n. 2 valori di circonferenza vita su cartella clinica.
- N. assistiti diabetici tipo 2 inseriti in PAI con registrazione di n. 2 valori del BMI su cartella clinica.
- N. assistiti diabetici tipo 2 inseriti in PAI con la registrazione di n. 1 esame fundus effettuato su cartella clinica.
- N. assistiti diabetici tipo 2 inseriti in PAI con registrazione di n. 1 ECG effettuato su cartella clinica.
- N. assistiti diabetici tipo 2 inseriti in PAI con registrazione di n. 1 valore di colesterolemia LDL su cartella clinica.
- N. assistiti diabetici tipo 2 inseriti in PAI con registrazione di n. 1 valore di creatinemia su cartella clinica.
- N. assistiti diabetici tipo 2 inseriti in PAI con n. 2 valori di HbA_{1c} registrati su cartella clinica.
- N. assistiti diabetici tipo 2 inseriti in PAI con n. 1 visita ambulatoriale diabetologica di follow-up registrata su cartella clinica in periodo di rilevazione.

17. Indici di risultato intermedio*

- N. assistiti diabetici tipo 2 inseriti in PAI con media valori di pressione arteriosa registrati su cartella clinica in periodo di rilevazione \leq 130/80 mmHg.
- N. assistiti diabetici tipo 2 inseriti in PAI con media o valore di colesterolemia LDL registrato su cartella clinica in periodo di rilevazione \leq 100 mg.
- N. assistiti diabetici tipo 2 inseriti in PAI con media dei valori di HbA_{1c} registrati su cartella clinica in periodo di rilevazione \leq 7,0%.

* Obiettivo di buon controllo metabolico (valori standard secondo ADA 2006).

18. Invio dei dati indice

Dati di prevalenza*

Per il primo anno, sono inviati prima dell'avvio della fase operativa del progetto (seguiranno più precise indicazioni in merito).

Negli anni successivi sono inviati contestualmente ai dati indice di processo e risultato.

I medici che utilizzano Millewin, per estrarre i dati di prevalenza, potranno utilizzare il file inserito nel CD preparato dal gruppo di lavoro; il file dovrà essere inserito nel programma.

Nell'allegato B sono riportate tutte le procedure informatiche per l'estrazione dei dati indice.

In alternativa si devono consultare le cartelle cliniche cartacee o altrimenti informatizzate e inviare un report contenente i dati richiesti.

Dati di processo e risultato intermedio†

Sono inviati alla fine di ogni anno di applicazione del progetto con le seguenti modalità:

- report cartaceo (allegato C);
- fotocopia della cartellina usata per ciascun assistito nell'anno di applicazione del progetto (la parte interna contiene i dati sul lavoro svolto).

I medici che utilizzano Millewin potranno estrarre i dati di prevalenza, processo e risultato utilizzando un file che, annualmente, sarà inviato via e-mail dal gruppo di lavoro; il file dovrà essere inserito nel programma. Nell'allegato B sono riportate tutte le procedure informatiche per l'estrazione dei dati indice.

* Per invio dati indice di prevalenza utilizzare l'allegato C; i MMG che utilizzano il programma Millewin devono inviare il report informatico al seguente indirizzo di posta elettronica: ivana.valle@asl3.liguria.it

† Ogni anno il MMG invia i dati richiesti compilando l'allegato C

e fotocopiando la parte interna delle cartelle cliniche cartacee dei pazienti inseriti in PAI (al pari dell'allegato C le fotocopie devono essere leggibili e inviate, a mezzo raccomandata a.r., a Segreteria U.O. Assistenza Distrettuale, via G. Maggio 6, 16147 Genova; non sono accettate altre forme di inoltro); i colleghi che utilizzano il programma Millewin devono inviare il report informatico al seguente indirizzo di posta elettronica: ivana.valle@asl3.liguria.it

19. Modelli di gestione organizzativa dell'attività ambulatoriale

I modelli per un'efficace gestione ambulatoriale del paziente diabetico sono rappresentati da:

- visite su appuntamento;
- visite in orari dedicati allo specifico problema (ambulatorio per problemi).

Dotazione strumentale base consigliata:

- cartella clinica informatizzata orientata per problemi
- reflattometro;
- bilancia e statimetro.

Dotazione strumentale aggiuntiva (a discrezionalità del MMG):

- elettrocardiografo (per i MMG che utilizzano la telecardiologia);
- minidoppler (per studio arteriopatia obliterante AAII);
- oftalmoscopio.

Bibliografia di riferimento

American Diabetes Association. *Standards of medical care in diabetes*. Diabetes Care 2005;28(Suppl.1):4-36.

Diabetes care: clinical practice recommendations. Versione 2006.

American Diabetes Association. *Standards of medical care in diabetes*. Diabetes Care 2006;29(Suppl.1):4-42.

AMD, SID, SIMG. *L'assistenza al paziente diabetico: raccomandazioni cliniche ed organizzative*. Versione 2001.

Diabetes Nutrition Study Group (DNSG) of the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Raccomandazioni nutrizionali basate sull'evidenza per la terapia e la prevenzione del diabete mellito*. Anno 2004.

Gruppo di Studio AMD-SID del piede diabetico. *Documento di consenso internazionale sul piede diabetico*. Anno 2006.

International Diabetes Federation. *Global guideline for type 2 diabete* (2005). <http://idf.org>.



Sezione di autovalutazione

1. **Ogni quanto tempo è prevista la visita presso il Servizio di Diabetologia per un paziente di tipo 2 in buon controllo e privo di complicanze cliniche?**
 - a. una volta all'anno
 - b. due volte all'anno
 - c. una volta ogni 2 anni
 - d. quando il MMG lo richiede
2. **Quali dei seguenti eventi richiede una valutazione urgente del team specialistico?**
 - a. comparsa di formicolii agli arti
 - b. disturbi del visus
 - c. ulcera del piede
 - d. disuria
3. **Quali dei seguenti eventi necessita di ricovero ospedaliero?**
 - a. coma ipoglicemico senza immediato recupero della coscienza
 - b. chetonuria asintomatica
 - c. iperglicemia > 250 mg/dl
 - d. infezione delle vie urinarie

Parole chiave

Diabete • Medicina Generale • *Clinical Governance* • Indicatori di performance

Riassunto

Un gruppo di nove Medici di Medicina Generale del distretto di Carate Brianza (ASL MI 3 Monza), in rete tra loro e con il medesimo software (Millennium), ha svolto da luglio 2005 a fine giugno 2006 una sperimentazione ufficialmente autorizzata e finanziata dalla ASL Milano 3 e dalla Regione Lombardia sulla gestione integrata dei pazienti con diabete mellito in Medicina Generale. 577 pazienti diabetici sono stati seguiti per un anno secondo i criteri previsti da un PDT concordato con gli specialisti dell'area, sono stati costituiti ambulatori per la patologia con l'aiuto di personale infermieristico ed eseguite prestazioni direttamente, in telemedicina (ECG) o da parte dello specialista *in loco* (fundus oculi). È stata valutata l'entità del miglioramento delle performance soprattutto in relazione all'accuratezza della raccolta dei dati clinici fondamentali per la gestione di tali pazienti.

Nove Medici di Medicina Generale (MMG) dello stesso Distretto (Carate Brianza, ASL Provincia di Milano 3) in rete tra loro e utilizzatori del medesimo software, con una popolazione di 12.450 assistiti, hanno partecipato a un progetto sperimentale di gestione integrata della patologia inquadrato in una sperimentazione di *clinical governance* e verifica di qualità delle cure ufficialmente autorizzato e monitorato dalla ASL.

Il progetto prevedeva, tra l'altro, l'adesione al PDT (percorso diagnostico-terapeutico) sulla gestione del diabete

Alberto Bozzani, Stefano Grignani, Renato Caldarini, Giovanni Mascheroni, Irene Mottadelli, Giuseppe Palombi, Alessandro Rossi, Gherardo Strada, Giuseppe Uselli, Adalberto Caimi, Clara Vazzoler, Ferdinando Selvini

Carate Brianza, ASL Provincia di Milano 3

Corrispondenza

Alberto Bozzani
abozzani@alice.it

Valutazione della modificazione degli indicatori di performance del diabete mellito in Medicina Generale

L'esperienza di una sperimentazione nel Distretto di Carate Brianza (ASL Milano 3)

Sezione formativa – Articolo 3 – Parte 2^a

mellito concordato a livello di ASL tra Medicina Generale e specialisti del territorio. Nello specifico era previsto l'utilizzo di personale infermieristico dedicato ad ambulatori per patologia e l'erogazione di alcune prestazioni correlate alla malattia (ECG, destrostic, fundus oculi, monitoraggio della pressione arteriosa ogni 24 ore) in forma diretta, in telemedicina o da parte di uno specialista operante negli ambulatori di Medicina Generale. Durante un periodo di un anno (dal 1° luglio 2005 al 30 giugno 2006) i 9 medici hanno registrato i dati dei propri pazienti affetti da diabete mellito e ogni 3 mesi i dati venivano accorpati e valutati attraverso un audit utilizzando alcuni indicatori.

La gestione della popolazione avveniva attraverso un file Excel condiviso tra tutti i medici del gruppo, contenente tutti i dati progressivamente aggiornati, che, ogni 3 mesi, veniva consegnato dal singolo medico al coordinatore del gruppo, per concorrere a costruire il file globale descrittivo della situazione di tutta la popolazione.

Come si evidenzia nella Tabella I la prevalenza della diagnosi di diabete mellito nella popolazione di assistiti è stata del 4,6%. Il 17% era in dietoterapia, il 65,5% in terapia farmacologica con antidiabetici orali (ADO) e il rimanente 17,5% insulino trattato in maniera comple-

Aggiornamento e Formazione in Diabetologia e Malattie Metaboliche

MEDIA

Tabella I. Parametri descrittivi.

	Numero	%
Popolazione di assistiti	12.450	100
Pazienti diabetici	577	4,6
Pazienti maschi/femmine	317/260	
Età media	65,5	
Diabetici seguiti solo dal proprio Medico di Medicina Generale	345	59
Pazienti diabetici che hanno aderito ai percorsi diagnostico-terapeutici	476	82,5
Diabetici in dietoterapia	96	17
Diabetici trattati con antidiabetici orali (ADO)	379	65,5
Diabetici insulino-trattati (con e senza ADO) prevalentemente di tipo 2	100	17,5
Diabetici cui è stata eseguita visita globale ed esame arti inferiori	500	87
Diabetici con ECG eseguito nell'ultimo anno	460	80
Diabetici ipertesi	368	64
Diabetici fumatori	66	11
Diabetici con complicanze	360	62
Diabetici con <i>clearance</i> della creatinina < 60	220	37
Diabetici con BMI > 30	198	33
Diabetici con LDL < 100	198	33
Diabetici con fundus patologico (di cui 1/4 con patologie rilevanti)	180	30
Diabetici con glicata > 7,6	128	22

mentare o meno con la terapia con ADO. I pazienti con diabete mellito di tipo 1 hanno avuto una prevalenza trascurabile inferiore al 3%.

Il 59% dei pazienti (affetti da forme iniziali e in buon compenso) è stato seguito in prima persona dal MMG; il restante 41% è stato invece seguito prevalentemente dal centro di diabetologia del territorio, ma in genere in collaborazione con il medico di famiglia. Anche per tali pazienti, tuttavia, il MMG si è fatto carico di registrare i dati clinici e monitorare il decorso clinico della patologia.

Oltre l'80% dei pazienti ha esplicitamente aderito a percorsi ai PDT concordati a livello di ASL tra Medicina Generale e specialisti e ha ottenuto nel corso di un anno almeno una visita completa con registrazione di tutti i parametri compreso indice di massa corporea (BMI), circonferenza vita, valutazione neurologica e circolatoria degli arti inferiori.

Tra i parametri valutati i principali riguardano il target

terapeutico del compenso metabolico (emoglobina glicata ottimale < 7, ma almeno < 7,6 come minimale), della riduzione del rischio cardiovascolare (pressione arteriosa media delle 3 ultime rilevazioni < 120/70 come ottimale, ma almeno 130/80 come minimale, LDL [lipoproteine a bassa densità] < 80 come ottimale ma almeno 100 come minimale, BMI < 25 come ottimale, ma almeno < 30).

Sono state valutate le complicanze e in particolare la nefropatia incipiente (microalbuminuria) o conclamata (*clearance* < 60), la retinopatia diabetica, neuropatia e vasculopatia periferica.

Una riunione di audit praticamente mensile serviva a migliorare l'utilizzo dello strumento di controllo (il file Excel) e a rinforzare gli obiettivi del progetto, verificando i risultati parziali.

Il personale infermieristico è stato utilizzato per supportare esami strumentali; inoltre, era di ausilio nella visita generale del paziente e collaborava al *counselling* soprattutto del paziente difficile o poco compensato.

Nella Tabella II sono evidenziati gli indicatori elaborati da Medea et al. ¹ che sono stati utilizzati per l'audit. Nel nostro progetto abbiamo voluto verificare se un lavoro di gruppo in Medicina Generale all'interno di un progetto

Tabella II. Parametri di qualità ¹.

Indicatore	Ideale	Lap	Dati iniziali 1.07.05	Dati al 31.10.05	Dati al 31.01.06	Dati al 30.06.06	Dp
% diabete diagnosi	6-7%	4,50%	4,4%	4,5%	4,6%	4,6%	+5%
Dato fumo registrazione	100%	90%	74%	90%	90%	97%	+31%
Dato BMI registrazione	100%	90%	50%	75%	88%	93%	+85%
Rischio cardiovascolare registrazione	100%	80%	nv	nv	80%	80%	nv
Microalbuminuria registrazione	90%	60%	nv	43%	70%	80%	> +86%
Fundus esecuzione	95%	70%	nv	38%	68%	70%	> +84%
LDL registrazione	80%	70%	nv	45%	69%	82%	> +66%
Dato pressione arteriosa registrazione	90%	70%	81%	95%	95%	96%	+19%
HbA _{1c} registrazione	90%	50%	72%	83%	85%	95%	+32%
Polsi per esecuzione	70%	50%	nv	48%	68%	87%	> +80%
Pressione arteriosa < 130/80	90%	40%	35%	38%	37%	37%	+6%
HbA _{1c} < 7	50-60%	40%	52%	52%	50%	56%	+8%

Lap: livello minimo accettabile di performance; Dp: delta differenziale tra la performance iniziale e quella finale.

specifico possa determinare una modificazione misurabile degli indicatori di performance registrati ². In particolare si è valutato il raggiungimento reale dei livelli minimi di performance prefissati e la concreta avvicinabilità di quelli ideali ³.

Controllando 12 indicatori (Tab. II) il progetto ha portato un gruppo di 9 MMG nel corso di un anno da una situazione iniziale caratterizzata dal raggiungimento del livello minimo di performance per soli 3/12 indicatori a una situazione finale di soddisfazione del livello minimo accettabile per 11/12 indicatori. In particolare sono estremamente migliorati gli indicatori riferibili alla registrazione di parametri come BMI, microalbuminuria, LDL, polsi periferici, misurazione del rischio cardiovascolare o all'effettuazione di esami come il fundus oculi.

In particolare le performance che si riferiscono alla registrazione di dati e all'esecuzione periodica di esami previsti dal protocollo sono migliorate mediamente del 60%.

Invece le performance riguardanti gli obiettivi terapeutici (peraltro già abbastanza elevate fin dall'inizio) sono aumentate in maniera inferiore (6%) ma comunque clinicamente rilevante: si tratta di parametri molto difficili da migliorare in un gruppo e largamente influenzati dalla *compliance* dei pazienti.

Si segnala che il livello delle LDL e il valore di BMI potrebbero essere inseriti come target terapeutico.

La valutazione del fundus oculi nello studio del MMG è stata molto gradita dai pazienti e ha favorito una diffu-

sione di tale esame nella popolazione di diabetici. L'esame è stato eseguito da un collega esterno al gruppo, MMG e specialista in oculistica con una propria attrezzatura che ha permesso anche di eseguire quando richiesto la fotografia del fundus e la misurazione del tono oculare. I fundus eseguiti sono stati 180 in un anno e di questi il 30% è risultato patologico. I risultati di uno studio osservazionale sulla prevalenza di retinopatia e anche di glaucoma non diagnosticato nella popolazione di pazienti diabetici verrà presentato a parte.

Lo svolgimento di questo progetto ha anche permesso di evidenziare le problematiche e i limiti di una gestione così sistematica del diabete al primo livello di cura.

Le maggiori difficoltà sono state la carenza di un personale di segreteria in grado di gestire la popolazione per quanto riguarda i richiami, la registrazione degli esami, la rendicontazione delle prestazioni e l'analisi dei risultati. Questo lavoro è stato effettuato dal medico, a discapito della sua attività prettamente clinica, ma non sarebbe necessario perché potrebbe essere svolto da personale formato oppure da tirocinanti.

Questo progetto ha comunque dimostrato in maniera evidente che un percorso per gruppi di MMG omogenei

nella metodologia e nella raccolta dei dati (possibilmente con un software che lo consente in maniera più semplice possibile), che preveda momenti di audit, corsi di formazione specifica, supporto infermieristico e un minimo di incentivazione a obiettivo, è in grado di incidere in maniera documentabile e significativa su un'intera popolazione di pazienti affetti da diabete mellito al primo livello.

È troppo presto per valutare l'impatto di questo progetto sui costi di accertamenti, terapie e ricoveri, anche perché l'asestamento iniziale non può essere valutato come la messa a regime, ma ciò verrà fatto prossimamente se il progetto verrà confermato e continuato.

Supportare, allargare ad altri gruppi e definire questo percorso potrebbe forse significativamente incidere su complicanze, mortalità e ospedalizzazioni di un'intera popolazione su un territorio più vasto e contribuirebbe a sviluppare appieno il ruolo del MMG di gestione in prima persona dell'intera popolazione di un territorio per ciò



che riguarda le più rilevanti e diffuse patologie croniche e il rischio cardiovascolare e oncologico.

Bibliografia

- ¹ Medea G. *Indicatori di qualità e standard nell'assistenza al paziente con diabete mellito tipo 2 in medicina generale*. Media 2005;5:53-64.
- ² Lonati F, Indelicato A, Valentini U, Medea G. *Il Progetto Disease Management del diabete mellito in provincia di Brescia*. Media 2003;3:122-7.
- ³ Misericordia P, Landro V, Olimpi G, Simoni P. *Utilizzare gli indicatori di performance per il miglioramento continuo della qualità: il Picenum Study*. SIMG 2005;4:7-12.

Sezione di autovalutazione

- 1. In quale modo è possibile avere in maniera ottimale un quadro completo di tutti i pazienti con la diagnosi di diabete per verificare il raggiungimento degli obiettivi target nel gruppo (glicata, PA, LDL ecc.)?**
 - a. attraverso la rivalutazione sistematica periodica di tutte le singole cartelle
 - b. paziente per paziente nel momento della singola visita annotandosi i valori target
 - c. usando un sistema di estrazione automatica dal proprio software che crei un file tipo Excel di tutti i pazienti con diabete mellito aggiornato al giorno dell'estrazione sul quale si possano fare operazioni di statistica e confronto
- 2. Qual è l'obiettivo primario da realizzare per un buon controllo globale del diabete nella propria popolazione di pazienti?**
 - a. avere almeno l'80% di pazienti con emoglobina glicata < 7
 - b. avere almeno il 90% delle registrazioni nell'ultimo anno di glicata, LDL, PA
 - c. avere almeno il 70% di pazienti con PA < 130/70
- 3. Quale parametro facilmente registrabile durante l'esecuzione del fundus oculi di routine nei pazienti diabetici può fornire a basso costo informazioni preziose per una patologia di difficile diagnosi precoce che si associa con maggior frequenza al diabete mellito?**
 - a. misurazione del tono oculare
 - b. campimetria
 - c. esame della vista completo

Parole chiave

Carboidrati • Grassi • MUFA • Grassi "trans" • Diabete tipo 2 • Diete a basso contenuto in carboidrati • Diete ad alto tenore in carboidrati

La *querelle* "Carboidrati sì - Carboidrati no" data ormai da molti anni e probabilmente è destinata a perdurare ancora per molto tempo. La proposta di diete a basso contenuto in carboidrati (CHO), nata con l'obiettivo di evitare l'aumento ponderale o di favorirne il calo ¹, è stata in seguito da alcuni raccomandata, anche recentemente, nel diabete, in particolare nel diabete tipo 2 ^{2,3}. In realtà il suggerimento di trattare il diabete con diete ricche in grassi e proteine è piuttosto antico e probabilmente anche giustificato in rapporto all'epoca in cui veniva effettuato. Per affrontare però un tema tanto importante quanto delicato penso sia utile seguire un filo logico partendo dal ruolo che l'*American Diabetes Association* (ADA) ritiene debba essere attribuito ⁴ alla terapia medica nutrizionale (MNT): la MNT è importante nella prevenzione del diabete, nella sua gestione e nella prevenzione, o almeno rallentamento, dello sviluppo delle sue complicanze. Per ottenere ciò gli obiettivi che essa si deve porre sono:

1. raggiungere e mantenere: glicemie il più normali possibile; un profilo lipidico e lipoproteico tale da ridurre il rischio di malattie vascolari; livelli pressori il più normali possibile;
2. prevenire, o almeno rallentare, il tasso di sviluppo delle complicanze croniche modificando l'apporto dei nutrienti e lo stile di vita;
3. affrontare i bisogni nutritivi individuali tenendo in considerazione le preferenze personali e culturali, oltre alla volontà di cambiare;
4. mantenere il piacere di mangiare limitando la scelta dei cibi solo se indicato dall'evidenza scientifica.

Tra questi obiettivi il primo posto, logicamente nel diabetico, spetta all'ottenimento di livelli glicemici otti-

mali. A tal riguardo l'ADA aggiunge che le variabili intrinseche che influenzano la risposta glicemica al pasto includono sì il tipo di cibi introdotti, il tipo di amidi, il modo di preparazione e la loro maturazione, ma che la principale determinante della risposta postprandiale è rappresentata dalla quantità totale di CHO ingeriti con il pasto ⁴.

Tale affermazione giustifica ampiamente l'attenzione degli studiosi sul contenuto di CHO della dieta da consigliare. A proposito della quota di CHO da prescrivere ai diabetici, potremmo distinguere due periodi in rapporto alla scoperta dell'insulina e alla sua disponibilità terapeutica. Infatti, mentre nell'era preinsulinica prevaleva nettamente il consiglio di diete assolutamente povere in CHO, negli anni successivi alla comparsa dell'insulina ha cominciato a farsi strada l'ipotesi che, proprio grazie alla terapia insulinica, era possibile introdurre e magari largheggiare con i CHO.

Nel papiro di Ebers, scritto nel 1500 a.C., era riportato che la causa del passaggio di troppa urina era da ricercare nel consumo di frumento, frutta e birra dolce. Nel 1797 John Rollo, chirurgo nella British Royal Artillery, prescriveva una dieta povera in CHO che consisteva in un budino di sangue e carne rancida di porco ⁵. Negli Stati Uniti, Pile nel 1860 consigliava l'uso stretto solo di cibi animali, mentre Naunyn (1870), partendo dall'osservazione che anche le proteine erano fonte di CHO, suggeriva, al fine di ridurre la glicosuria, di limitare l'introduzione sia degli zuccheri sia delle proteine. Nel 1912 Allen, dell'Istituto Rockefeller, proponeva la sua dieta fortemente ipocalorica (*starvation diet*) di ~1000 kcal, che pro-

Domenico Fedele, Rosanna Toniato

U.O.C. di Diabetologia e Dietetica,
ULSS 16, Università di Padova

Corrispondenza

Domenico Fedele
domenico.fedele@sanita.padova.it

Aggiornamento e Formazione in Diabetologia e Malattie Metaboliche

MEDIA



vocava emaciazione e debolezza, ma consentiva anche a molti giovani diabetici, nonostante non fosse ancora disponibile l'insulina, di sopravvivere senza chetoacidosi⁶. È inoltre utile ricordare che ancora all'inizio dell'era insulinica (1922) il trattamento "Joslin" consisteva in un iniziale periodo di restrizione calorica severa, o addirittura di digiuno, seguito da una dieta che manteneva il diabetico in uno stato sub-nutrizionale onde evitare l'ulteriore calo ponderale⁷.

Già nel 1923, però, Geyelin della Columbia University sosteneva che, grazie alla disponibilità di dosi adeguate di insulina, nel diabetico potevano essere adottate diete ricche in CHO, affermazione ribadita da Sansum et al. nel loro volume *The treatment of diabetes mellitus with higher carbohydrate diets*, che affermava che tali diete mantenevano i pazienti "liberi da acidosi e zucchero"⁶. Nel 1959 Kempner et al. dimostravano che la *diet riche* (90% di CHO) utilizzata per gli ipertesi andava bene anche nei diabetici nei quali riduceva il fabbisogno di insulina e la glicosuria. Nello stesso anno Van Eck documentava che la dieta ricca in CHO e povera in grassi era in grado di bloccare o ritardare la comparsa delle complicanze⁶. Nel 1971 Brunzell et al.⁸ e nel 1973 Anderson et al.⁹ confermavano precedenti dati riguardanti il miglioramento della tolleranza ai CHO in soggetti normali dopo diete ad alto contenuto in CHO. Analogo miglioramento era stato dimostrato anche nei diabetici già nel 1935¹⁰. È interessante infine segnalare¹¹ il progressivo calo d'interesse nei riguardi della dieta ricca di CHO che si ricava dalle varie edizioni del famoso libro *Joslin's Diabetes Mellitus*. Infatti, mentre nella quinta (1935) e sesta edizione (1937) a tale dieta vengono dedicate più di 6 pagine, esse si riducono a tre nella settima (1940) e a nessuna nella nona (1952)⁸. È solo dopo gli anni '70 che la dieta ricca in CHO viene riscoperta e riproposta, inizialmente (1971) da Brunzell et al.¹² e da Anderson et al. (1973)⁹, ma in seguito in modo determinante dall'ADA¹³. È infatti nel 1987 che l'ADA comincia a raccomandare per i diabe-

Tabella I. Apporto dietetico raccomandato dall'American Diabetes Association¹³.

Nutrienti	Quantità
Carboidrati (% kcal)	≤ 60
Proteine (g/kg BW)	0,85
Grassi (% kcal)	≤ 30
Saturi	< 10
Polinsaturi	6-8
Colesterolo (mg)	< 300/die
Fibre (g/die)	40 (25 g/1000 kcal)

tici la dieta ricca in CHO, quale riportata dalla Tabella I. Tali raccomandazioni sono simili a quelle fatte negli stessi anni dall'*American Heart Association*¹⁴ e dal *National Cancer Institute*¹⁵, rivolte la prima alla prevenzione cardiovascolare attraverso la limitazione dell'apporto dei grassi saturi e in particolare del colesterolo (Tab. II) e la seconda alla prevenzione delle neoplasie legate all'alimentazione (Tab. III).

Secondo i detrattori delle diete ricche in CHO la diffusione su larga scala di tali diete, favorita dalla paura degli eventi cardiovascolari e quindi dalla riduzione alimentare dei grassi, sarebbe stata la causa, in conseguenza proprio dell'aumentato apporto di CHO, dell'esplosione in queste ultime decadi di patologie quali l'obesità e la malattia diabetica. Tale esplosione sarebbe da correlare all'iperinsulinismo provocato dai troppi CHO. Inoltre tale aumento sarebbe stato la causa del rallentato declino della mortalità cardiovascolare in questi ultimi anni. In una recente rassegna della letteratura si legge: "La dieta ricca in CHO e povera in grassi

Tabella II. Dieta a basso contenuto in grassi ed alto in carboidrati, quale consigliata dall'American Heart Association nel 1985¹³.

Nutrienti	Calorie (%)	
	Tappa 1	Tappa 2
Grassi totali	< 30	< 30
Saturi	< 10	< 7
Monoinsaturi	10-15	10-15
Polinsaturi	≤ 10	≤ 10
Carboidrati	50-60	50-60
Proteine	15-20	15-20
Colesterolo (mg/die)	< 300	< 200

Tabella III. Linee guida dietetiche del National Cancer Institute¹⁵.

1. Riduci l'apporto in grassi a ≤ 30% delle calorie
2. Aumenta l'apporto di fibre a 20-30 g/die, con un limite di 35 g/die
3. Aggiungi nella dieta giornaliera una varietà di frutta e verdure
4. Evita l'obesità
5. Consuma con moderazione bevande alcoliche
6. Minimizza il consumo di cibi salati, inscatolati e affumicati





è la tradizionale raccomandazione per trattare il diabetico. Con queste modifiche dello stile di vita la *compliance* è meno che soddisfacente. Inoltre, la dieta ad alto contenuto in CHO aumenta la glicemia postprandiale e la secrezione d'insulina aumentando così il rischio di malattia cardiovascolare, ipertensione, dislipidemia, obesità e diabete². È interessante riportare a questo proposito quanto scrive il dr Bernstein³, medico settantenne diabetico tipo 1 da molti decenni: "Quando ero in dieta ricca in CHO e molto povera in grassi, più di trenta anni or sono, avevo elevati livelli di trigliceridi e colesterolo e ho sviluppato molte complicanze vascolari. Quando sono passato invece a una dieta povera in CHO e ricca in grassi, i miei lipidi sono crollati. Non è esagerato affermare che con questo piano dietetico io ho raggiunto un profilo lipidico di un atleta olimpico e ho normalizzato le mie glicemie; pertanto, contrariamente al mito popolare, il grasso non è un demone". La più seguita *low-CHO diet* è senz'altro quella consigliata da Atkins^{1,16}, visto che del suo libro, in tre edizioni, sono state vendute ben 45 milioni di copie. La Tabella IV schematizza la sequenza di tale dieta.

Con una simile dieta sono stati eseguiti numerosi studi, la maggior parte dei quali di breve durata e limitata ad un numero ridotto di pazienti, in genere obesi. Un esempio di ciò lo si evince dallo studio di Westman et al.¹⁷, eseguito in 51 soggetti in sovrappeso o obesi. La dieta a bassissimo contenuto in CHO era in grado di indurre, dopo sei mesi, un calo di peso di circa il 10% e una riduzione della massa grassa del 17%, mentre la massa magra restava immutata. Tre anni or sono è stata pubblicata una rassegna sistematica di ben 107 studi sull'efficacia e sicurezza della dieta a basso contenuto in CHO¹⁸. Le conclusioni degli autori sono state: "Vi è insufficiente evidenza per raccomandare o meno l'uso di diete a basso tenore in CHO, particolarmente tra i soggetti con età \geq 50 anni, per un uso superiore ai 90 g, o per diete con 20 g/d o meno di CHO. Negli studi pubblicati il calo ponderale dei soggetti a diete con basso tenore in CHO era giustificato principalmente dal ridotto apporto calorico e dalla maggiore durata della dieta, ma non dal ridotto contenuto in CHO". Uno studio successivo, indirizzato alla valutazione dei fattori di rischio cardiovascolari in donne normali sottoposte a diete ristrette in CHO rispetto a diete povere in grassi¹⁹, conclude che tale dieta non comporta effetti deleteri sui fattori di rischio, ma aggiunge che le diete ad alto contenuto in grassi possono avere effetti indesiderati nei pazienti dismetabolici quali diabetici o dislipidemic; non solo, ma che un aumentato apporto in grassi potrebbe anche aumentare il rischio di alcune neoplasie. Uno studio in soggetti obesi della durata di 12 mesi conferma che la dieta ad alto contenuto

Tabella IV. La dieta Atkins.

Contenuto in carboidrati \leq 35 g/die

Nelle prime settimane si inizia con 20 g/die di CHO

Si incrementa gradualmente di 5 g/sett. onde ottenere un calo ponderale di ca. 0,9 kg sino a un calo di 2,3-4,5 kg

Si aumenta successivamente i CHO a 10 g/sett. sino alla stabilizzazione del peso

in grassi e proteine, rispetto a quella ad alto tenore in CHO, è in grado di provocare un calo ponderale significativo a 3 e 6 mesi, ma che la differenza non è più significativa dopo 12 mesi²⁰. La *low-CHO diet* induceva inoltre un calo di circa il 20% dei trigliceridi e un aumento del 15% delle lipoproteine ad alta densità (HDL), ma anche un aumento modesto del colesterolo e delle lipoproteine a bassa densità (LDL). Gli autori segnalano inoltre, oltre alla scarsa aderenza a entrambi i tipi di dieta e alla necessità di studi a più lungo termine, la comparsa già dopo pochi giorni di chetonuria significativa. Risultati analoghi e conclusioni simili vengono segnalati da Samaha et al.²¹, che hanno confrontato la dieta povera in CHO con quella povera in grassi in 132 soggetti affetti da obesità severa.

Le esperienze in soggetti diabetici sono ancora molto limitate e, ovviamente, riguardanti unicamente i pazienti affetti da diabete tipo 2. Il primo studio eseguito in 28 diabetici tipo 2, sottoposti per 16 settimane a una dieta chetogenica con $<$ 20 g/die di CHO²², ha confermato la modesta riduzione non solo del peso (indice di massa corporea [BMI] -6,6%) e della circonferenza addominale (-5,2%), ma anche della HbA_{1c} (6,3 vs. 7,5%). Il migliorato controllo glicemico aveva inoltre consentito in alcuni soggetti di ridurre la posologia dei farmaci ipoglicemizzanti. Gli autori concludono però che i soggetti sottoposti a tali diete ricche in grassi devono essere tenuti in stretta osservazione medica e devono essere educati ad apportare le opportune modifiche terapeutiche. Quasi in contemporanea è apparso un altro studio²³ limitato a soli 10 volontari obesi con diabete tipo 2, i cui risultati riproducono quanto già osservato negli obesi non diabetici. In questi soggetti, infatti, la dieta povera in CHO, seguita per due settimane, risulta in una spontanea riduzione dell'apporto calorico che spiega pienamente il calo di peso e il miglioramento dei livelli glicemici, insulinemici e dei lipidi plasmatici, ma che è causa anche di un notevole aumento dei chetoni urinari. Restano incerti gli effetti di una simile dieta a lungo termine.

WEDIA

Aggiornamento e Formazione in Diabetologia e Malattie Metaboliche

Recentemente le più popolari diete proposte per il calo di peso e la riduzione del rischio cardiovascolare, Atkins, Ornish, Weight Watchers e Zona, le cui caratteristiche sono riassunte nella Tabella V, sono state messe a confronto in 160 soggetti obesi²³. Da tale confronto è emerso non solo che dopo un anno tutte queste diete provocavano un calo ponderale significativo anche se modesto, calo che giustificerebbe il miglioramento di alcuni fattori di rischio, ma anche che l'aderenza era molto modesta in particolare alle diete poverissime in CHO o in grassi. Inoltre il calo di peso era tanto maggiore quanto maggiore era l'aderenza alla dieta.

Se vogliamo pertanto riassumere, i vantaggi delle diete povere in CHO, evidenti in particolare a breve termine, sono:

- la riduzione del peso;
- il miglioramento del controllo glicemico;
- la modesta riduzione dei trigliceridi plasmatici;
- l'aumento lieve delle HDL.

A fronte però di tali "temporanei" pregi, i limiti o svantaggi sono piuttosto numerosi (Tab. VI), svantaggi particolarmente dannosi per i soggetti affetti da diabete.

Una recentissima rassegna²⁴ conferma tali aspetti negativi della terapia nutrizionale con diete povere in CHO e sottolinea il fatto che, al di là della rapida perdita di peso e del miglioramento dei profili glicemici e lipidemici, tali diete provocano un'altrettanta rapida perdita di massa magra, un'aumentata eliminazione urinaria di calcio e un incremento dei livelli plasmatici di omocisteina e di LDL. Oltre a ciò è importante ricordare, in particolare per i suoi risvolti negativi nei diabetici, i recenti dati sperimentali che documenterebbero come le diete ad alto contenuto in grassi sono responsabili di un aumentato accumulo di AGE (prodotti finali di glicazione avanzata) a livello del siero e di tessuti, quali cuore e fegato, di modifiche post-translazionali di O-Glc-Nacilato e di apoptosi²⁵.

Per concludere questa trattazione riguardante le diete a basso tenore in CHO penso sia utile riportare, a tal proposito, il commento apparso di recente su *Lancet* in risposta al quesito, piuttosto provocatorio, se simili diete sono uno scherzo o un mezzo realmente efficace per ridurre il peso²⁶. Secondo gli autori l'apparente paradosso che l'introduzione *ad libitum* di grassi possa provocare calo di peso potrebbe essere spiegato da tutta una serie di fattori, quali:

- la severa restrizione di CHO con deplezione delle scorte di glicogeno;
- l'eliminazione di acqua;
- la riduzione dell'appetito per la natura chetogenica della dieta;
- il senso di sazietà con spontanea riduzione dell'introito calorico per l'aumentato apporto di proteine;

Tabella V. Caratteristiche delle diete Atkins, Ornish, Weight Watchers e Zona.

Atkins	Inizialmente meno di 20 g/die di CHO con successivo graduale incremento sino a 50 g/die
Ornish	Dieta vegetariana con meno del 10% di grassi
Weight Watchers	Dieta a "punti"; ogni punto è circa 50 kcal ed ogni partecipante deve mirare a 24-32 punti/die
Zona	Dieta iperproteica con CHO 40%, grassi 30%, proteine 30%

Tabella VI. Limiti delle diete povere in CHO.

Vantaggi limitati nel tempo
Aderenza scarsa che peggiora con il tempo
Aumento del colesterolo totale e delle LDL
Potenzialmente aterogena
Riduzione della sensibilità insulinica da aumento dei grassi
Nefrotossicità da aumento delle proteine
Chetosi con aumentata escrezione di calcio; osteopenia e calcolosi
Possibile iperuricemia da acidosi e riduzione dell'uricuria
Possibile aumento di alcune neoplasie
Possibile ridotto introito di vitamine e minerali da riduzione dei CHO

- la limitata scelta di cibi con ridotto apporto energetico. E gli autori concludono: "Per tali motivi, e in assenza di dati a lungo termine, tali diete non dovrebbero essere raccomandate ad alcuno; pertanto la raccomandazione, basata su dati scientifici, da dare a colui che voglia perdere peso in modo permanente, sarà quella di ridurre l'apporto calorico e i grassi e di aumentare il dispendio energetico con un'attività fisica, consigli che potrebbero, tra l'altro, anche indurre una riduzione del rischio cardiovascolare"²⁶.

Di fronte a un paziente diabetico, di tipo 2 e ancor di più se di tipo 1, noi non possiamo che attenerci alle raccomandazioni delle società scientifiche, in particolare dell'ADA, fatte proprie dal *Diabetes and Nutrition Study Group* dell'EASD (*European Association for the Study of Diabetes*)^{4 13 27-29}, basate sull'evidenza scientifica.



Tali raccomandazioni partono da obiettivi ben precisi che nei diabetici devono essere ⁴, come abbiamo già ricordato:

1. ottenere e mantenere non solo valori glicemici, ma anche livelli lipidemici e pressori, ottimali;
2. prevenire o almeno rallentare lo sviluppo delle complicanze croniche modificando l'apporto dei nutrienti e lo stile di vita.

Per far ciò "le modifiche dietetiche in grado di ridurre il rischio cardiovascolare nella popolazione non diabetica sono ancora più efficaci in quella diabetica, poiché in questi pazienti i fattori di rischio si associano ad un rischio CV ancora più elevato" ²⁹.

Le raccomandazioni dell'ADA partono da considerazioni basate sulle evidenze scientifiche, quali:

- il calo di peso è raccomandato nei soggetti diabetici o a rischio di diabete (A);
- diete a basso tenore di CHO (< 130 g/die) non sono raccomandate nei soggetti in sovrappeso o obesi (B), non solo perché i CHO sono un'importante fonte di energia, di vitamine liposolubili, e di minerali e fibre, ma anche perché il sistema nervoso centrale e il cervello ne hanno assoluto bisogno quale fonte di energia.

Un altro motivo per cui le diete a basso contenuto calorico (< 800 kcal) sono di limitata utilità nei diabetici, nonostante i miglioramenti che esse inducono nei riguardi del peso e del controllo glicemico, è dato dal fatto che tali miglioramenti vengono perduti nel momento in cui il soggetto viene lasciato alla scelta autonoma.

Le principali raccomandazioni con relativo grado di evidenza, emanate ancora nel 2002 ²⁷ e ribadite nel 2006 ⁴, riguardanti CHO, grassi e proteine sono riassunte nelle Tabelle VII-IX.

A conferma di tali raccomandazioni Gerhard et al. ³⁰, valutando per 6 settimane, in 11 diabetici tipo 2, le risposte a una dieta *ad libitum*, o povera in grassi e ricca in CHO o ricca in grassi monoinsaturi, segnalano che "contrariamente alle aspettative, la dieta *ad libitum* a contenuto elevato in fibre e basso in grassi ha provocato calo di peso nei diabetici tipo 2 senza causare alterazioni sfavorevoli dei lipidi plasmatici e del controllo glicemico", e concludono che tali diete potrebbero essere molto utili nella gestione del diabete mellito tipo 2. In realtà una metanalisi di 9 studi ³¹, che avevano confrontato gli effetti di diete a elevato tenore in grassi mono-insaturi (MUFA) con diete ad alto contenuto in CHO (Tab. X), aveva documentato, anni or sono, che l'elevato introito di grassi cis-monoinsaturi era in grado di migliorare sia il profilo lipoproteico sia quello glicemico; ciò probabilmente a seguito del ridotto carico glucidico alimentare. Le diete ricche in MUFA riducevano il triacilglicerolo e le lipoproteine a bassissima densità (VLDL) rispettivamente

Tabella VII. Raccomandazioni e grado di evidenza riguardanti il consumo dei CHO nei diabetici secondo l'American Diabetes Association ²⁷.

Grado	Raccomandazioni
A	Cibi contenenti CHO da granaglie, frutta, vegetali e latte scremato sono nutrienti essenziali e dovrebbero essere inclusi in una dieta salutare
A	Riguardo gli effetti glicemici dei CHO, la loro quantità totale presente nei pasti o spuntini è più importante del loro tipo
A	Il saccarosio non aumenta la glicemia di più di una quota isocalorica di amidi, il saccarosio e cibi che ne contengono non vanno perciò vietati ai diabetici. Essi andrebbero sostituiti con altri CHO o corretti con la terapia
A	Dolcificanti acalorici sono consentiti se assunti nelle quantità stabilite dalla FDA
B	L'uso sia dell'indice sia del carico glicemico può fornire un beneficio addizionale modesto ad eccezione di quando lo zucchero si considera singolarmente
B	Come per la popolazione generale, i diabetici vanno incoraggiati a consumare una varietà di cibi contenenti fibre (14 g/1000 kcal). Tuttavia manca l'evidenza per consigliare ai diabetici un apporto di fibre maggiore di quello suggerito ai non diabetici

Tabella VIII. Raccomandazioni e grado di evidenza riguardanti il consumo dei grassi nei diabetici secondo l'American Diabetes Association ²⁷.

Grado	Raccomandazioni
A	In tutti, meno del 10% dell'introito calorico totale dovrebbe essere fornito da grassi saturi. Soggetti con LDL \geq 100 mg/dl potrebbero beneficiare di un apporto < 7%
A	L'apporto alimentare di colesterolo dovrebbe essere < 300 mg/die. I soggetti con LDL \geq 100 mg/dl potrebbero beneficiare di un apporto < 200 mg/die

te del 19 e 22%, aumentavano modestamente le HDL senza influenzare le LDL, e non provocavano incremento ponderale. Per questi motivi tali diete potevano essere vantaggiose nei diabetici tipo 2, caratterizzati sia da iperglicemie, sia spesso da alterati profili lipoproteinici, e in cui si volesse ottenere un calo ponderale.

Tabella IX. Raccomandazioni e grado di evidenza riguardanti il consumo delle proteine nei diabetici secondo l'American Diabetes Association ²¹.

Grado	Raccomandazioni
B	Le proteine non aumentano, nei diabetici ben controllati, le concentrazioni plasmatiche di glucosio, sebbene stimolino, come i CHO, la secrezione d'insulina
E	In presenza di funzione renale normale non vi sono evidenze che suggeriscano di modificare l'usuale apporto di proteine del 15-20% delle calorie totali
E	Gli effetti a lungo termine di diete a contenuto elevato in proteine e ridotto in CHO sono ignoti. Sebbene tali diete possano produrre a breve termine calo di peso e migliori glicemie, non è stato ancora dimostrato che tale calo di peso si mantiene a lungo termine. Inoltre va tenuto presente il loro effetto, a lungo termine, sulle LDL

Proprio sul tipo di grassi contenuti nella dieta si è concentrata in questi ultimi anni l'attenzione degli studiosi, anche a seguito delle segnalazioni dei notevoli effetti negativi secondari all'introduzione dei grassi "trans", cioè di quei grassi sottoposti a successiva manipolazione, in particolare a idrogenazione. Infatti tali grassi sono stati dimostrati, al contrario degli insaturi e ancor di più dei saturi, aumentare il colesterolo totale e ridurre quello delle HDL, costituendo pertanto un elevato rischio di aterosclerosi ^{32 33}. Per tale motivo di recente la *Food And Drug Administration* (FDA) ha imposto alle varie compagnie che producono alimenti di riportare nell'etichetta, oltre al contenuto in grassi saturi, anche quello in grassi "trans", mentre l'ADA ha applaudito all'iniziativa della città di New York di proibire in tutti i ristoranti l'uso dei grassi artificiali "trans" e di evidenziare sui menù il contenuto calorico degli alimenti. Sulla scorta di tali evidenze l'ADA ⁴ ritiene che gli obiettivi dietetici per i diabetici debbano essere gli stessi dei soggetti con pregressa cardiovasculopatia, dal momento che i due gruppi hanno un rischio cardiovascolare equivalente e, pertanto, raccomanda un apporto di grassi saturi < 7% dell'energia totale, un apporto minimo di grassi "trans" e un apporto di colesterolo < 200 mg/die. Inoltre, in considerazione dei ben documentati effetti positivi dei MUFA, l'ADA suggerisce che nel diabete mellito tipo 2, onde essere in grado di ridurre la glicemia postprandiale e i trigliceridi ⁴, una

certa quantità di MUFA può sostituire i CHO, anche se ne sconsiglia un consumo *ad libitum* per non favorire l'incremento del peso. I MUFA, assieme ai CHO, dovrebbero pertanto fornire il 60-70% dell'apporto energetico. A tale suggerimento dell'ADA si sono adeguate le linee guida sia dell'EASD sia dell'UK (Tab. XI).

Recentemente un gruppo di diabetici tipo 2 è stato sottoposto a una dieta vegetariana povera in grassi o alla dieta classica suggerita dall'ADA. In entrambi i gruppi si sono ottenuti significativi miglioramenti del controllo glicemico e del profilo lipidico, anche se più pronunciati nei diabetici a dieta vegetariana ³⁵.

I consigli nutrizionali da dare ai diabetici possono pertanto essere così riassunti ³⁴:

1. Generali
 - Varia molto il tipo degli alimenti
 - Abbonda in cereali, granaglie, frutta e vegetali
 - Raggiungi e mantieni un peso corporeo salutare mediante attività fisica e pratiche alimentari salubri
 - Limita l'apporto di sodio
2. Carboidrati (60-80% con i MUFA)
 - Consuma cibi ricchi in fibre quali grani, frutta e vegetali
 - È permesso un apporto/die di saccarosio attorno al 10%
3. Grassi
 - Grassi saturi e "trans" < 10%
 - Includi cibi ricchi in polinsaturi ω 3
4. Proteine (15-20%)

In conclusione la proposta di diete a basso o bassissimo contenuto in CHO, e conseguentemente ricche in grassi, nata con l'obiettivo di ottenere un maggior calo di peso nei soggetti obesi e già in questi soggetti gravata da una serie di inconvenienti, mal si adatta ai soggetti affetti da malattia diabetica. In tali pazienti, portatori anche di numerose altre anomalie metaboliche costituenti altrettanti fattori di rischio cardiovascolare, infatti, la riduzione dei CHO con conseguente aumento della quota dei grassi e proteine, pur potendo a breve termine indurre una riduzione modesta del peso, provocherebbe un'accentuazione cospicua di tale rischio.

Tabella X. Caratteristiche delle diete impiegate dagli studi valutati dalla metanalisi ³¹.

Diete ad alto contenuto in CHO		Diete ad alto contenuto in MUFA	
CHO	49-60%	CHO	35-40%
Grassi	20-32%	Grassi	37-50%
MUFA	7-13%	MUFA	22-33%
Proteine	15-20	Proteine	15-21%

Tabella XI. Composizione delle diete consigliate da EASD, ADA e UK ³⁴.

	EASD	ADA	UK
CHO + MUFA	60-70%	60-70%	48-49% + MUFA 12%
Come saccarosio	10%	10%	12-14%
Totale grassi	≤ 35%	< 30%	35-36%
Saturi	< 8-10%	< 7-10%	13%
Polinsaturi	< 10%	~10%	6%
Proteine	10-20%	15-20%	17%
Fibre	↑ Apporto	↑ Apporto	
Sodio	< 6 g/d	< 6 g/d	

Tabella XII. Raccomandazioni alimentari 2006 dell'American Heart Association ³⁶.

1. Regola l'apporto calorico e l'attività fisica onde ottenere e mantenere un peso corporeo ideale
2. Consuma una dieta ricca in vegetali e frutta
3. Scegli alimenti ricchi in grano intero e fibre
4. Consuma pesce, in particolare olio di pesce, almeno due volte la settimana
5. Limita l'apporto dei grassi saturi a < 7% dell'energia, dei grassi "trans" a < 1%, del colesterolo a < 300 mg/die, scegliendo carni magre ed eventualmente vegetali, prodotti caseari a basso contenuto in grassi; minimizza l'apporto di grassi parzialmente idrogenati
6. Minimizza l'apporto di bevande e cibi con zuccheri aggiunti
7. Scegli e prepara cibi con poco o senza sale
8. Se consumi alcol, fallo con moderazione
9. Quando mangi fuori casa cerca di seguire queste raccomandazioni

I suggerimenti dell'ADA, basati tra l'altro sulle evidenze scientifiche, costituiscono pertanto le linee guida che ogni medico, e in particolare ogni diabetologo, dovrebbe seguire nell'impostare la terapia medica nutrizionale nei propri pazienti. Tra l'altro, raccomandazioni simili sono state fornite, in un recente *statement*, dall'American Heart Association ³⁶ con lo specifico obiettivo di ri-

duurre il rischio cardiovascolare nella popolazione generale (Tab. XII).

Bibliografia

1. Atkins RC. *Dr Atkins' diet revolution*. New York: Bantam Books 1972.
2. Arora SK, McFarlane SI. *The case for carbohydrate diets in diabetes management*. Nutr Metab 2005;2:1-9.
3. Bernstein RK. *The diabetes diet*. Diabetes in Control, March 2006.
4. American Diabetes Association. *Nutrition Recommendations and interventions for Diabetes - 2006. A position statement of the American Diabetes Association*. Diabetes Care 2006;29:2140-57.
5. Rollo J. *A general view of the history, nature and appropriate treatment of Diabetes Mellitus*. London: T. Gillet for C. Dilly 1797.
6. Arky RA. *Nutritional management of the diabetes*. In: Ellenberg M, Rifkin H, eds. *Diabetes mellitus, theory and practice*. 3rd ed. New York: Medical Examination Pub 1983, pp. 539-66.
7. Crapo PA. *Dietary management*. In: Kahn CR, Weir GC, eds. *Joslin's Diabetes Mellitus*. 13th ed. Philadelphia: Lea & Febiger 1994, pp. 415-30.
8. Joslin EP. *The treatment of diabetes mellitus*. 9th ed. Philadelphia: Lea & Febiger 1952.
9. Anderson JW, Herman RH, Zakim D. *Effect of high glucose and high sucrose diets on glucose tolerance of normal men*. Am J Clin Nutr 1973;27:600-7.
10. Rabinowich IM. *Effects of the high carbohydrate-low calorie diet upon carbohydrate tolerance in diabetes mellitus*. Can Med Assoc J 1935;33:136-44.

- ¹¹ Glick SM. *Diet for diabetic patient (letter)*. N Engl J Med 1971;285:58.
- ¹² Brunzell JD, Lerner RL, Hazzard WR, Porte D Jr, Bierman EL. *Improved glucose tolerance with high carbohydrate feeding in mild diabetes*. N Engl J Med 1971;284:521-4.
- ¹³ American Diabetes Association. *Nutrition recommendations and principles for individuals with diabetes mellitus*. Diabetes Care 1987;10:126-32.
- ¹⁴ American Heart Association. *The American Heart Association diet-an eating plan for healthy Americans*. Dallas: American Heart association 1985.
- ¹⁵ Butrum RR, Clifford CK, Lanza E. *NCI dietary guidelines: rationale*. Am J Clin Nutr 1988;48(Suppl.3):888-95.
- ¹⁶ Atkins RC. *Dr Atkins' new diet revolution*. New York: Simon & Schuster 1998.
- ¹⁷ Westman EC, Yancy WS, et al. *Effect of 6-month adherence to a very low-carbohydrate diet program*. Am J Med 2002;113:30-6.
- ¹⁸ Bravata DM, Sanders L, Huang J, Krumholz HM, Olkin I, Gardner CD. *Efficacy and safety of low-carbohydrate diets. A systematic review*. JAMA 2003;289:1837-50.
- ¹⁹ Brehm BJ, Seeley RJ, Daniels SR, D'Alessio DA. *A randomized trial comparing a very low carbohydrate diet and a calorie-restricted low fat diet on body weight and cardiovascular risk factors in healthy women*. J Clin Endocrinol Metab 2003;88:1617-23.
- ²⁰ Foster GD, Wyatt HR, Hill JO, McGuckin BG, Brill C, Mohammed BS, et al. *A randomized trial of a low-carbohydrate diet for obesity*. New Engl J Med 2003;348:2082-90.
- ²¹ Samaha FF, Iqbal N, Seshadri P, Chicano KL, Daily DA, McGrory J, et al. *A low-carbohydrate as compared with a low-fat diet in severe obesity*. New Engl J Med 2003;348:2074-81.
- ²² Yancy WS Jr, Foy M, Chalecki AM, Vernon MC, Westman EC. *A low-carbohydrate, ketogenic diet to treat type 2 diabetes*. Nutr Metab 2005;2:34.
- ²³ Boden G, Sargrad K, Homko C, Mozzoli M, Stein TP. *Effect of a low-carbohydrate diet on appetite, blood glucose levels, and insulin resistance in obese patients with type 2 diabetes*. Ann Intern Med 2005;142:403-11.
- ²⁴ Adam-Perrot A, Clifton P, Brouns F. *Low-carbohydrate diets: nutritional and physiological aspects*. Obes Rev 2006;7:49-58.
- ²⁵ Li SY, Liu Y, Sigmon VK, McCort A, Ren J. *High-fat diet enhances visceral advanced glycation end products, nuclear O-Glc-Nac modification, p38 mitogen-activated protein kinase activation and apoptosis*. Diabetes Obes Metab 2005;7:448-54.
- ²⁶ Astrup A, Meinert Larsen T, Harper A. *Atkins and other low-carbohydrate diets: hoax or an effective tool for weight loss?* Lancet 2004;364:897-9.
- ²⁷ American Diabetes Association. *Evidence-based nutrition principles and recommendations for the treatment and prevention of diabetes and related complications*. Diabetes Care 2002;25:202-12.
- ²⁸ American Diabetes Association. *Nutrition principles and recommendations in diabetes*. Diabetes Care 2004;27(Suppl.1):36-46.
- ²⁹ Mann JI, De Leeuw I, Hermansen K, Karamanos B, Karlstrom B, Katsilambros N, et al.; on behalf of the Diabetes Nutrition Study Group (DNSG) of the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Raccomandazioni nutrizionali basate sull'evidenza per la terapia e la prevenzione del diabete mellito*. Il Diabete 2005;17:173-96.
- ³⁰ Gerhard GT, Ahmann A, Meeuws K, McMurphy MP, Duell PB, Connor WE. *Effects of a low-fat diet compared with those of a high-monounsaturated fat diet on body weight, plasma lipids and lipoproteins, and glycemic control in type 2 diabetes*. Am J Clin Nutr 2004;80:668-73.
- ³¹ Garg A. *High-monounsaturated-fat diets for patients with diabetes mellitus: a meta-analysis*. Am J Clin Nutr 1998;67(Suppl.):557-82.
- ³² Lichtenstein AH, Ausman LM, Jalbert SM, Schaefer EJ. *Effects of different forms of dietary hydrogenated fats on serum lipoprotein cholesterol levels*. N Engl J Med 1999;340:1933-40.
- ³³ Denke MA. *Dietary fats, fatty acids, and their effects on lipoproteins*. Curr Atheroscler Rep 2006;8:466-71.
- ³⁴ Choudhary P. *Review of dietary recommendations for diabetes mellitus*. Diabetes Res Clin Pract 2004;65(Suppl.):9-15.
- ³⁵ Barnard ND, Cohen J, Jenkins DJ, Turner-McGrievy G, Gloede L, Jaster B, et al. *A low-fat vegan diet improves glycemic control and cardiovascular risk factors in a randomized clinical trial in individuals with type 2 diabetes*. Diabetes Care 2006;29:1777-83.
- ³⁶ Lichtenstein AH, Appel LJ, Brands M, Carnethon M, Daniels S, Franch HA, et al. *Diet and lifestyle recommendations revision 2006. A scientific statement from the American Heart Association Nutrition Committee*. Circulation 2006;114:82-96.

Parole chiave

Insulina • Insulina per via infusione • Questionari in Diabetologia

Introduzione

Negli ultimi anni il controllo glicemico intensivo ha dimostrato di essere in grado di migliorare gli *outcomes* dei pazienti critici. Diversi studi hanno chiaramente dimostrato come il mantenimento di valori glicemici vicini alla norma produca effetti positivi nell'ambito di diversi contesti clinici.

La presenza di iperglicemia correla con un'aumentata mortalità intraospedaliera, nei soggetti diabetici e non, ricoverati per infarto miocardico acuto. Nel 1995, Malmberg et al. ¹ dimostrarono come l'impiego durante la degenza di un'infusione i.v. di glucosio e insulina, seguita dal perseguimento, dopo la dimissione, di un attento compenso glicemico con un trattamento insulinico multiniettivo s.c., migliorasse significativamente la prognosi a lungo termine di questi pazienti. Anche nel corso del follow-up successivo, la mortalità rimaneva inferiore nel gruppo di soggetti trattati intensivamente ².

Nel 2001 la pubblicazione del "Leuven study" contribuì notevolmente a modificare lo scenario della gestione glicemica dei pazienti ospedalizzati ³. I risultati di questo vasto studio prospettico randomizzato e controllato, riguardante il trattamento insulinico intensivo nei soggetti ricoverati presso una Unità di Terapia Intensiva (UTI) chirurgica, dimostravano come la normalizzazione dei livelli glicemici attraverso l'impiego di un protocollo infusione insulinico (PII), volto a mantenere livelli di glicemia compresi tra 80-110 mg/dl, avesse effetti positivi su mortalità

L'utilizzo dei protocolli infusionali insulinici negli ospedali del Piemonte e della Valle d'Aosta: indagine conoscitiva

e morbilità. Infatti si evidenziarono una riduzione delle morti ospedaliere, delle sepsi, del fabbisogno di antibiotici, delle necessità di dialisi, di emotrasfusione e di supporto ventilatorio prolungato, oltre che della durata della permanenza presso la UTI. Cinque anni dopo, nell'ambito di uno studio prospettico randomizzato e controllato su soggetti adulti ricoverati presso una UTI di Medicina, gli stessi autori hanno presentato risultati analoghi relativi al sottogruppo di soggetti con una durata di permanenza presso l'UTI uguale o superiore a 72 ore ⁴.

Furnary et al. ⁵⁻⁶ hanno dimostrato una notevole riduzione delle infezioni sternali profonde e della mortalità complessiva a lungo termine nei soggetti diabetici sottoposti a interventi di cardiocirurgia a seguito dell'adozione nel perioperatorio di un PII, rispetto alla terapia insulinica s.c. Un numero progressivamente crescente di studi osservazionali ha inoltre dimostrato che l'iperglicemia correla con un aumento della mortalità e con un recupero funzionale peggiore nei pazienti colpiti da ictus, traumi cranici o emorragie subaracnoidee ⁷⁻¹⁴.

L'importanza del controllo aggressivo dei livelli glicemici riguarda non solo i soggetti diabetici, ma tutti i pazienti che presentano iperglicemia nel corso del ricovero ospedaliero ¹⁵⁻¹⁸. Sulla base di tali nuove evidenze cliniche, l'*American College of Endocrinology* e l'*American Diabetes Association* hanno elaborato un *consensus statement* sulla necessità di perseguire un controllo glicemico stretto, per ottenere *outcomes* favorevoli nei pazienti ospedalizzati ¹⁹. I medici di terapia intensiva e gli endocrinologi di tutto il mondo stanno quindi adottando vari PII, nel tentativo di ottenere un compenso glicemico ottimale nei pazienti critici.

Claudio Cusaro, Marco Gallo,
Gabriella Morone, Marco
Comoglio, Daniela D'Avanzo,
Giampaolo Magro, Piero Modina,
Giorgio Grassi, Carlo B. Giorda

Consiglio Direttivo AMD,
Sezione Piemonte e Valle d'Aosta

Corrispondenza

Claudio Cusaro
claudio.cusaro@libero.it

Aggiornamento e Formazione in Diabetologia e Malattie Metaboliche

MEDIA

Oggigiorno sono disponibili diversi protocolli per la gestione delle iperglicemie^{1 3 6 20-23}, ma esistono pochissimi dati di confronto tra i PII proposti. Esistono ovviamente importanti differenze relative al fabbisogno insulinico tra le diverse tipologie di pazienti; in ogni caso, il mantenimento di uno stretto controllo glicemico richiede notevoli sforzi da parte del personale infermieristico nell'effettuazione dei frequenti controlli della glicemia. Inoltre, il timore radicato delle ipoglicemie, tra lo staff sanitario, contribuisce a rallentare ulteriormente l'adozione su vasta scala di target glicemici vicini al *range* di norma, nella gestione dei pazienti ricoverati.

Spinti dalla carenza di dati di letteratura concernenti l'adozione dei diversi PII nell'ambito dell'attività clinica diabetologica quotidiana, la Sezione Piemonte-Valle d'Aosta dell'AMD (Associazione Medici Diabetologi) ha deciso di condurre un'indagine conoscitiva, attraverso l'impiego di un questionario, rivolta ai diabetologi operanti presso realtà ospedaliere; tale indagine rappresenta un primo passo nel tentativo di standardizzare la pratica clinica diabetologica in situazioni di criticità.

Pazienti e metodi

Questionario

È stato realizzato un questionario comprendente alcune domande di carattere generale relative ai dati personali e alle caratteristiche della sede di lavoro, più una serie di dodici domande (quattro delle quali con risposta aperta) riguardanti le strategie decisionali terapeutiche, le consuetudini lavorative, le nozioni in merito ai diversi PII e i problemi emersi nell'applicazione (vedi Appendice).

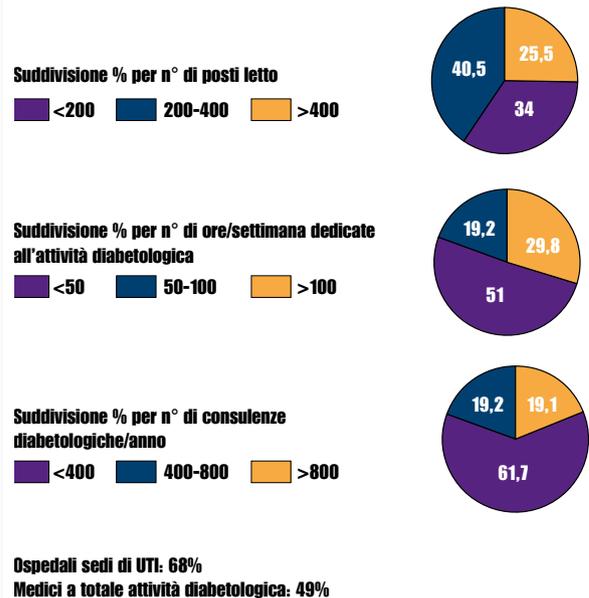
Campione

Il campione analizzato era composto dai 47 Servizi di Diabetologia del Piemonte e della Valle d'Aosta. L'area esaminata riguarda 9 province di un territorio con caratteristiche miste (industriali e rurali), per un totale di circa 4.500.000 abitanti.

Il questionario è stato spedito a tutti i centri individuati, accompagnato da una lettera informativa. A distanza di un mese è stato inviato un sollecito a tutti i centri che non avevano risposto al primo messaggio, e dopo altri 30 giorni, in caso di mancata risposta, i responsabili dei centri sono stati contattati telefonicamente. La raccolta dati ha avuto termine nel giugno 2005.

Non sono state eseguite analisi statistiche inferenziali volte a rilevare una corrispondenza fra livello di attività diabetologica, organici e qualità dell'intervento medico nell'acuto e nel perioperatorio, per la ridotta dimensione del campione.

Figura 1. Tipologia e caratteristiche dei Presidi Ospedalieri e dei Servizi di Diabetologia del Piemonte-Valle d'Aosta a cui è stato inviato il questionario.



Risultati

Nella Figura 1 sono riportate le tipologie e le caratteristiche dei Presidi Ospedalieri e dei Servizi di Diabetologia che hanno partecipato alla compilazione del questionario.

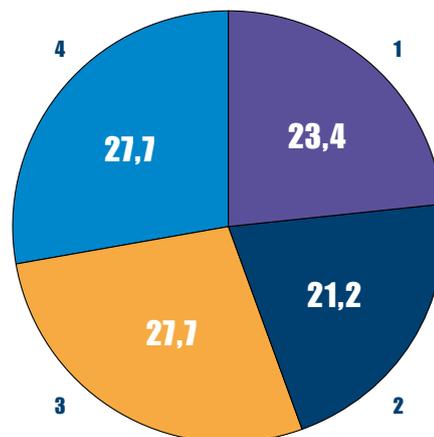
Il 68,1% dei Servizi usa uno schema infusoriale insulinico che è diverso per l'iperglicemia in acuto o nel perioperatorio nel 51,1%, e unico nel 17%. L'infusione adottata consiste in insulina e glucosio, in unica o doppia via, nel 72,3%, e in insulina in fisiologica nel 6,4%. Il PII viene impostato dal diabetologo con schemi prefissati e consegnati ai reparti nel 53,2%, ed è preventivamente concordato con gli altri specialisti nel 44,7%. Il cronoinfusore è il dispositivo più frequentemente utilizzato (78,7%). Nell'ambito dei più noti PII della letteratura menzionati nel questionario, il più conosciuto (97,6%) e maggiormente utilizzato (74,1%) è il DIGAMI (*Diabetes Mellitus Insulin-Glucose Infusion in Acute Myocardial Infarction*), seguito dal Portland e dal Markovitz, conosciuti rispettivamente nel 54,8% e nel 28,6% e utilizzati rispettivamente nel 22,1% e nell'11,1%. Il 42,8% delle strutture dichiara di non utilizzare nessuno dei protocolli segnalati, ma il 22,1% si è orientato verso altri schemi infusionali, di cui il più segnalato è quel-

lo proposto dalla Van Den Berghe. Nella Figura 2 sono riassunte le modalità di attivazione e attuazione del PII nelle diverse realtà ospedaliere.

Un differente atteggiamento terapeutico-organizzativo si osserva sia in base alle caratteristiche dei Servizi di Diabetologia, sia in base alla tipologia del Presidio Ospedaliero in cui essi operano, al numero dei posti letto (p.l.) e alla presenza o meno di UTI, come riportato nella Tabella I.

Non sono emersi problemi nella gestione della terapia infusione nel 59,6% di tutte le Diabetologie intervistate. Gli ostacoli incontrati dal restante 40,4%, relativi a difficoltà di comunicazione, carenza di motivazione e di formazione, riguardano, nella gran parte dei casi, i rapporti con il personale infermieristico e con i medici di reparto, in pari misura nel 68,4%, mentre solo nel 10,6% con gli specialisti anestesisti/rianimatori. Dove è presente una UTI vi sono impedimenti di ordine applicativo nel 46,9%, in confronto al 26,7% delle strutture ospedaliere che ne sono prive. Anche in questo caso i problemi con il personale medico e paramedico gravano maggiormente in presenza di UTI (43,8%), e in minor misura in assenza di UTI (33,3%). Indipendentemente dal numero dei p.l. non abbiamo riscontrato differenze nelle difficoltà gestionali. I rapporti fra gli operatori sanitari risultano sempre cruciali, e in percentuale maggiore negli ospedali di minore dimensione e non dotati di UTI. Questi risultati sono riassunti nella Tabella II.

Figura 2. Modalità di attivazione e attuazione di un protocollo infusione insulinico ad opera dei Servizi Diabetologici.



- 1) Consulenza in prima istanza e successivo protocollo condiviso
- 2) Infusioni demandate ai reparti con protocolli condivisi e consulenza solo su richiesta
- 3) Consulenza che avvia uno schema infusione non protocollato
- 4) Infusioni gestite dai reparti senza consulenza

Sempre tenendo conto della suddivisione in 4 tipologie di Presidi Ospedalieri, si è evidenziato che le Diabetologie situate negli ospedali con ≥ 400 p.l. dichiarano tutte di conoscere i PII proposti nel questionario con un utilizzo di almeno uno schema nel 91,7%. Negli ospedali con < 400 p.l. il 45,7% dei Servizi intervistati utilizza al-

Tabella I. Differenze degli schemi infusionali in base alle dimensioni dei Presidi Ospedalieri e alla presenza di UTI (Questionario - domande 1 e 2).

Esiste uno schema infusione?				
	≥ 400 p.l.	400 p.l.	UTI Sì	UTI No
Unico	8,3%	20%	12,5%	26,7%
Diverso in acuto o in perioperatorio	83,4%	40%	65,6%	20%
Non esiste	8,3%	40%	21,9%	53,3%
Quale tipo di infusione hai adottato nella tua struttura?				
	≥ 400 p.l.	400 p.l.	UTI Sì	UTI No
Insulina + glucosata	16,7%	8,6%	15,6%	0%
Insulina in fisiologica e glucosata separate	33,3%	25,7%	20%	33,3%
Entrambi	33,3%	37,1%	40,6%	26,7%
Solo insulina in fisiologica	16,7%	2,9%	6,3%	6,7%
Non esiste un'infusione standardizzata	0%	25,7%	12,5%	33,3%

Tabella II. Differenze nei problemi nella gestione della terapia insulinica infusionale in base alle dimensioni dei Presidi Ospedalieri alla presenza di UTI (Questionario - domande 8, 10, 11).

% di risposte affermative	≥ 400 p.l.	< 400 p.l.	UTI Sì	UTI No
Ci sono o ci sono stati problemi con la gestione delle infusioni?	41,7%	40%	46,9%	26,7%
Ci sono stati problemi nella gestione delle infusioni con il personale?	33,3%	37,1%	43,8%	33,3%
Se sì, con chi?				
Infermieri	50%	84%	64,3%	80%
Medici di Reparto	50%	84%	64,3%	80%
Anestesisti	25%	38,5%	42,9%	–

meno uno schema, il 54,3% non ne fa uso e il 14,3% non ne è a conoscenza. L'interazione con le UTI si associa alla conoscenza di almeno due PII nel 59,4%, all'impiego di almeno uno nel 72% e di nessuno nel 28%. Viceversa, in assenza di UTI, vi è nel 33% una conoscenza di almeno due schemi e nel 26,7% un utilizzo di almeno uno schema e di nessuno nel 73,3%. Le Diabetologie dotate di almeno un medico dedito a tempo pieno hanno nel 63% nel loro bagaglio terapeutico due PII differenziati per l'acuto e il perioperatorio contro il 35% rispetto a quando operano medici solo parzialmente dedicati all'attività diabetologica.

Discussione

L'indagine conoscitiva oggetto del questionario ha voluto puntualizzare l'atteggiamento, l'impiego, la gestione, l'organizzazione e la conoscenza in tema di terapia insulinica infusionale in Piemonte e Valle d'Aosta. Il risultato è rappresentativo di una realtà regionale caratterizzata da articolate tipologie ospedaliere e da una rete diabetologica capillare sul territorio, affidata a centri specialistici ospedalieri, con una prevalenza di Servizi che esercitano la loro attività in ospedali di medie e piccole dimensioni.

Un impegno diabetologico esclusivo riguarda solo la metà dei medici operanti nei Servizi di Diabetologia, essendo la restante parte dei diabetologi impegnata anche in altre discipline (medicina interna, endocrinologia, medicina d'urgenza), soprattutto nelle realtà ospedaliere di piccole-medie dimensioni. Tale situazione spiega il fatto che ven-

gano preferenzialmente utilizzati PII specifici differenziati per l'acuto e per il perioperatorio nelle strutture in cui è presente il diabetologo a tempo pieno.

Un PII è adottato in circa i 2/3 dei Servizi di Diabetologia, corrispondente alla percentuale di Presidi Ospedalieri con UTI, la cui presenza è risultata essere un fattore di stimolo per la loro applicazione. A riprova di quanto detto vi è una corrispondenza percentuale fra il non utilizzo di protocolli infusionali e assenza di UTI. Il PII più largamente impiegato prevede la somministrazione di glucosio-insulina in unica o doppia via, con lo scopo di limitare repentine oscillazioni glicemiche e ipoglicemie. La spiegazione più probabile è che si ritenga che la doppia infusione, seppur più impegnativa, assicuri un apporto insulinico più preciso e più flessibile. Il ricorso alla miscela di glucosio-insulina in un unico flacone (protocollo DIGAMI) con un unico cronoinfusore, è molto utilizzato, verosimilmente in quanto viene ritenuto più semplice e applicabile per i reparti.

Nonostante vi siano schemi infusionali e relativi algoritmi concordati e/o consegnati ai reparti, la consulenza diabetologica per l'avvio terapeutico viene richiesta in oltre la metà delle strutture intervistate. Il 45% degli altri specialisti delega al diabetologo la stesura o la scelta del protocollo. Questo atteggiamento è spiegabile dall'esigenza di una maggiore sicurezza terapeutica che i diabetologi possono fornire in quanto esperti e dalla scarsa dimestichezza di altri specialisti per tale problema. La grandezza dell'ospedale e un organico dedicato, più che la presenza o meno di UTI, sono elementi che incidono sulla redazione di PII più flessibili, sull'interazione fra i reparti e sulla collaborazione con gli altri specialisti. Questa collaborazione dovrebbe promuovere l'adozione di schemi terapeutici più consoni, più efficaci e innovativi, sia pure con un incremento delle problematiche di gestione.

Le carenze di formazione del personale e di motivazione sono state le barriere più evidenziate in eguale misura per il personale medico e infermieristico. Tali difficoltà sono state rilevate indipendentemente dalla grandezza dell'ospedale, ma sono apparse più evidenti in ospedali senza UTI. Contrariamente a quanto atteso, emergono le stesse difficoltà indipendentemente dal numero di p.l., laddove sarebbe stato più facile immaginare un approccio interpersonale maggiormente collaborativo nelle medie e piccole strutture.

La parte finale del questionario ha avuto lo scopo di indagare lo stato delle conoscenze e dell'applicazione dei più noti PII riportati in letteratura all'epoca della stesura del questionario. Le conoscenze professionali dei diabetologi intervistati sono risultate essere sufficientemente adeguate, dal momento che solo il 10,6% ha dichiarato di non conoscerli. Dato rilevante è il divario con la pratica. A confronto dell'89,4% che è al corrente degli schemi della letteratura, meno della metà (42,6%) risulta applicarli. Il DIGAMI è lo schema più conosciuto e più utilizzato. In alternativa vengono impiegati il Portland, il Van Den Berghe, il Markovitz, nonché schemi autoreddati. L'uso di più di un protocollo è limitato al 15%, mentre il 42,6% si avvale di uno solo. L'infusione glucosio-insulina in un unico flacone è ancora diffusa nonostante la disponibilità di schemi più maneggevoli. Il motivo di tale preferenza può essere ricercato nella necessità di semplificare la terapia infusione, nonostante sia più fisiologico, anche se più complesso, avere a disposizione due distinte vie di infusione.

In conclusione, l'attivazione della terapia infusione insulinica presenta differenti modalità di esecuzione in base alle organizzazioni e alle risorse locali, segno di una differenziata strategia di intervento che rende conto di quanto sia estremamente articolata la realtà sanitaria nei singoli presidi.

Emerge soprattutto da questa indagine come siano necessari interventi di formazione, educazione, anche a fini motivazionali, diretti a tutti gli operatori sanitari coinvolti, verso un *team building*, strumento che faciliterebbe il superamento di molte difficoltà.

Bibliografia

- ¹ Malmberg K, Ryden L, Efendic S, Herlitz J, Nicol P, Waldenstrom A, et al.; DIGAMI Study Group. *Randomized trial of insulin-glucose infusion followed by subcutaneous insulin treatment in diabetic patients with acute myocardial infarction (DIGAMI study): effects on mortality at 1 year.* J Am Coll Cardiol 1995;26:57-65.
- ² Malmberg K, Norhammar A, Wedel H, Ryden L. *Glycometabolic state at admission: important risk marker of mortality*

in conventionally treated patients with diabetes mellitus and acute myocardial infarction. Long term results from the diabetes and insulin-glucose infusion in acute myocardial infarction (DIGAMI) study. Circulation 1999;99:2626-32.

- ³ Van den Berghe G, Wouters P, Weekers F, Verwaest C, Bruyninckx F, Schetz M, et al. *Intensive insulin therapy in critically ill patients.* N Engl J Med 2001;345:1359-67.
- ⁴ Van den Berghe G, Wilmer A, Hermans G, Meersseman W, Wouters PJ, Milants I, et al. *Intensive insulin therapy in the medical ICU.* N Engl J Med 2006;354:449-61.
- ⁵ Furnary AP, Zerr KJ, Grunkemeier GL, Starr A. *Continuous intravenous insulin infusion reduces the incidence of deep sternal wound infection in diabetic patients after cardiac surgical procedures.* Ann Thorac Surg 1999;67:352-62.
- ⁶ Furnary AP, Gao G, Grunkemeier GL, Wu Y, Zerr KJ, Bookin SO, et al. *Continuous insulin infusion reduces mortality in patients with diabetes undergoing coronary artery bypass grafting.* J Thorac Cardiovasc Surg 2003;125:1007-21.
- ⁷ Pulsinelli WA, Levy DE, Sigsbee B. *Increased damage after ischemic stroke in patients with hyperglycemia with or without established diabetes mellitus.* Am J Med 1983;74:540-3.
- ⁸ Gray CS, Taylor R, French JM, Alberti KG, Venables GS, James OFW, et al. *The prognostic value of stress hyperglycaemia and previously unrecognized diabetes in acute stroke.* Diabet Med 1987;4:237-40.
- ⁹ Demchuk AM, Morgenstern LB, Krieger DW, Chi TL, Hu W, Wein TH, et al. *Serum glucose level and diabetes predict tissue plasminogen activator-related hemorrhage in acute ischemic stroke.* Stroke 1999;30:34-9.
- ¹⁰ Parsons MW, Barber PA, Desmond PM, Baird TA, Darby DG, Byrnes G, et al. *Acute hyperglycemia adversely affects stroke outcome: a magnetic resonance imaging and spectroscopy study.* Ann Neurol 2002;52:20-8.
- ¹¹ Williams LS, Rotich J, Qi R, Fineberg SE, Teirney WR. *Effects of admission hyperglycemia on mortality and costs in acute ischemic stroke.* Neurology 2002;59:67-71.
- ¹² Levatan CS. *Effect of hyperglycemia on stroke outcomes.* Endocr Pract 2004;10:34-9.
- ¹³ Van den Berghe G, Schoonheydt K, Becc P, Bruyninckx F, Wouters PJ. *Insulin therapy protects the central and peripheral nervous system of intensive care patients.* Neurology 2005;64:1348-53.
- ¹⁴ Frontera JA, Fernandez A, Claassen J, Schmidt M, Schumacher HC, Wartenberg K, et al. *Hyperglycemia after SAH: predictors, associated complications, and impact on outcome.* Stroke 2006;37:199-203.
- ¹⁵ Lind L, Lithell H. *Impaired glucose and lipid metabolism seen in intensive care patients is related to severity of illness and survival.* Clin Intens Care 1994;5:100-5.
- ¹⁶ Umpierrez GE, Isaacs SD, Bazargan N, You X, Thaler LM, Kitabchi AE. *Hyperglycemia: an independent marker of in-hospital mortality in patients with undiagnosed diabetes.* J Clin Endocrinol Metab 2002;87:978-82.

- ¹⁷ Capes SE, Hunt D, Malmberg K, Gerstein HC. *Stress hyperglycaemia and increased risk of death after myocardial infarction in patients with and without diabetes: a systematic overview*. Lancet 2000;355:773-8.
- ¹⁸ Inzucchi SE. *Clinical practice. Management of hyperglycemia in the hospital setting*. N Engl J Med 2006;355:1903-11.
- ¹⁹ The ACE/ADA Task Force on Inpatient Diabetes. *American College of Endocrinology and American Diabetes Association Consensus Statement on Inpatient Diabetes and Glycemic Control: a call to action*. Diabetes Care 2006;29:1955-62.
- ²⁰ Markovitz LJ, Wiechmann RJ, Harris N, Hayden V, Cooper J, Johnson G, et al. *Description and evaluation of a glycemic management protocol for patients with diabetes undergoing surgery*. Endocr Pract 2002;8:10-8.
- ²¹ Trence DL, Kelly JL, Hirsch IB. *The rationale and mana-*

gement of hyperglycemia for in-patients with cardiovascular disease: time for change. J Clin Endocrinol Metab 2003;88:2430-7.

- ²² Goldberg PA, Inzucchi SE. *Selling root canals: lessons learned from implementing a hospital insulin infusion protocol*. Diabetes Spectr 2005;18:28-33.
- ²³ Lien LF, Spratt SE, Woods Z, Osborne KK, Feinglos MN. *Optimizing hospital use of intravenous insulin therapy: improved management of hyperglycemia and error reduction with a new nomogram*. Endocr Pract 2005;11:240-53.



5 Esistono algoritmi prefissati di variazione dell'infusione sulla base del rilievo della glicemia?

Sì
No

6 Il programma di infusioni è stato concordato con altri specialisti (anestesisti, cardiologi, chirurghi ecc.)?

Sì
No

7 Quale/i dispositivo/i di infusione viene/vengono utilizzato/i?

Cronoinfusore
Gocciolatore
Pompa siringa
Altro: precisare.....

8 Ci sono o ci sono stati problemi con la gestione delle infusioni?

Sì
No

Quali? (breve descrizione)

9 I problemi nella gestione delle infusioni sono stati conseguenti a mancanza di dispositivi di infusione?

Sì
No

10 Ci sono stati problemi nella gestione delle infusioni con il personale?

Sì
No

Se sì, quali? (breve descrizione)

11 Se sì, con:

Infermieri
Medici di reparto
Anestesisti
Altri

12 Dei seguenti protocolli della letteratura quali conosci e/o utilizzi?

Portland	Conosco	Utilizzo
Markowitz	Conosco	Utilizzo
DIGAM	Conosco	Utilizzo
Altro		

Descrivi sinteticamente a parole come si interviene sulle iperglicemie nel tuo ospedale e quale protocollo/i viene/ven-
gono utilizzati.....

.....

Caso clinico: l'esordio

Giovanni, 72 anni, è sposato con due figli maschi. Attualmente in pensione, è stato in precedenza responsabile del personale in un'azienda tessile e ha sempre dedicato molte energie alle relazioni pubbliche nel paese dove abita, ricoprendo in particolare il ruolo di presidente del locale Circolo, diretto con piglio autoritario tanto sul piano delle iniziative quanto nella gestione economica.

Ventidue anni fa, all'età di 50 anni, gli è stato diagnosticato il diabete tipo 2. In quello stesso anno ha manifestato un episodio depressivo (vedi criteri in Tab. I) trattato con successo in ambiente specialistico. Ha poi goduto di benessere psicologico negli anni a seguire, contraddistinti da soddisfazioni lavorative, familiari e sociali e da una condizione di stabilità della patologia diabetica. Attualmente, il diabete mellito è trattato con insulina (tre iniezioni/die di insulina lispro e un'iniezione serale di insulina glargine). Da circa un anno gli è stata riscontrata ipertensione arteriosa, trattata con un ACE-inibitore.

Negli ultimi mesi sono comparse parestesie agli arti inferiori, per le quali è stata programmata visita neurologica nel sospetto di neuropatia. Giovanni si è mostrato preoccupato, lamentandosi delle restrizioni che gli procura il diabete. Poco dopo la comparsa delle parestesie, si è dimesso dalla carica di presidente del locale Circolo in maniera polemica, essendo state fatte obiezioni dai

Obiettivi

Prendendo spunto dal caso clinico, ci si propone: 1) di evidenziare la frequente associazione tra diabete e depressione; 2) di sottolineare le ricadute positive che il trattamento della depressione determina sull'evoluzione del diabete; 3) di fornire indicazioni per il trattamento farmacologico della depressione in corso di diabete.

Marco Piccinelli, Carlo Fraticelli
Dipartimento di Salute Mentale, Azienda
Ospedaliera-Universitaria di Varese

Corrispondenza

Marco Piccinelli
piccinelli.marco@libero.it

Diabete e depressione: questo matrimonio non s'ha da fare

Un caso clinico di particolare complessità e gravità

Tabella I. Sintomi che caratterizzano un episodio depressivo secondo l'ICD-10.

1.	Tono dell'umore depresso per gran parte della giornata
2.	Perdita degli interessi e della capacità di provare piacere
3.	Facile affaticabilità o perdita di energia
4.	Perdita dell'autostima e della fiducia in sé
5.	Visione pessimistica del futuro
6.	Idee di colpa e di inutilità (sino al delirio di colpa o di rovina nella depressione con sintomi psicotici)
7.	Pensieri di morte, idee e/o comportamenti autolesivi (rischio di suicidio)
8.	Disturbi del sonno (prevalentemente insonnia, talora ipersonnia)
9.	Disturbi dell'appetito (prevalentemente inappetenza, a volte bulimia)
10.	Riduzione della concentrazione e dell'attenzione

Negli episodi tipici (che possono presentarsi in forma lieve, media o grave), il soggetto generalmente manifesta deflessione del tono dell'umore, perdita degli interessi e anedonia, riduzione dell'energia con affaticabilità. Gli altri sintomi in elenco possono ritrovarsi in misura maggiore o minore e contribuiscono alla definizione della gravità.

I sintomi devono essere presenti per almeno due settimane, ma possono protrarsi per mesi. Il funzionamento sociale sarà più o meno alterato in relazione alla gravità del quadro depressivo.

soci sulla gestione troppo autoritaria e su presunti ammanchi contabili.

Inizialmente, Giovanni sembra superare tale evento, dicendosi che avrebbe finalmente avuto più tempo per la sua famiglia e per il suo orto. Gradualmente, però, i familiari notano la comparsa di astenia con tendenza a rimanere seduto in giardino o in casa in uno stato di apatia e abulia. Si riducono l'interesse e il piacere nelle abituali attività. Dopo molte insistenze i familiari, preoccupati, riescono ad accompagnarlo nell'ambulatorio medico; la condizione viene inizialmente ascritta dai congiunti e dal Medico di Medicina Generale (MMG) alla delusione e all'imbarazzo provati a seguito delle vicende del Circolo, nonché all'avanzare dell'età, con la conseguente riduzione delle energie e dell'iniziativa. Alla luce della comparsa di insonnia e anoressia con calo ponderale, il MMG suggerisce degli accertamenti ematochimici e strumentali, che evidenziano le seguenti anomalie: glicemia a digiuno di 325 mg/dl; glicosuria (2 g/dl) ed emoglobina glicosilata (HbA_{1c}) di 9,8%.

A questo punto il MMG, avvalendosi dei dati anamnestici, del quadro clinico di presentazione, dell'esito degli accertamenti ematochimici e strumentali eseguiti e di un'intervista basata su domande mirate, pone diagnosi di depressione.

Domande

1. È frequente l'associazione tra diabete e depressione?
2. Come si spiega l'associazione tra diabete e depressione?
3. Qual è l'effetto della depressione sul decorso del diabete?
4. Come può essere resa più agevole la diagnosi di depressione in setting non specialistico?
5. È utile sottoporre i pazienti con diabete a screening per la depressione?

Risposte

1. I pazienti con diabete hanno un rischio all'incirca due volte superiore rispetto ai controlli sani di sviluppare una sindrome depressiva. Tale maggiore rischio vale per entrambi i sessi ed entrambi i tipi di diabete (anche se i dati maggiori riguardano il tipo 2). In generale, il 20-30% dei pazienti diabetici sviluppa depressione¹. La frequenza di tale associazione fa sì che la depressione risulti essere maggiormente presente nei soggetti con diabete rispetto a qualunque altra categoria di pazienti con altri tipi di patologie organiche che si rivolgono agli ambulatori di Medicina Generale².
2. I fattori responsabili dell'associazione tra diabete e depressione non sono del tutto noti. In genere la de-



pressione precede l'insorgenza del diabete e ne aumenta significativamente il rischio di comparsa. Sono stati invocati fattori genetici (geni comuni tra depressione e resistenza all'insulina) e anomalie biochimiche associate alla depressione (alterazione dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene, resistenza all'insulina, disregolazione neurovegetativa con incremento del tono simpatico). D'altra parte, è stato anche suggerito che la depressione potrebbe essere secondaria al diabete, a causa del disagio psichico e dei timori indotti da tale patologia, specialmente quando si presenta una complicità micro-/macro-angiopatica per via delle associate limitazioni, delle difficoltà di adattamento e dell'incremento dei bisogni di cura³⁻⁵.

3. La presenza di depressione nei pazienti diabetici influisce negativamente sull'adattamento al diabete e ne accentua le limitazioni sugli interessi e le attività del paziente; inoltre, riduce la capacità di seguire un adeguato regime dietetico e predispone alla sedentarietà, con conseguente maggior rischio di iperglicemia. Infine, aumenta il rischio e accelera lo sviluppo delle complicanze micro-/macro-angiopatiche, raddoppia la mortalità, incrementa il ricorso ai servizi sanitari e incrementa i costi⁶.
4. Un modo veloce per sottoporre a screening i pazienti che il medico pensa possano essere depressi consiste nel porre due domande relative a: 1) deflessione del timismo ("Nell'ultimo mese ha avuto spesso la sensazione di sentirsi giù, depresso o senza speranza?"); 2) anedonia ("Nell'ultimo mese ha avvertito spesso la sensazione di avere poco interesse o piacere nelle cose che fa?")⁷. In caso di risposta negativa a entrambe le domande, lo screening è considerato negativo, mentre la risposta affermativa ad almeno una di esse suggerisce la necessità di interventi di approfondimento diagnostico, con strumenti di indagine specificamente approntati e validati per la Medicina Generale, quali il *Personal Health Questionnaire* (PHQ) a 10 items (Tab. II), sviluppato per l'individuazione dei disturbi depressivi in accordo ai criteri diagnostici della Decima Revisione della Classificazione Internazionale delle Malattie (ICD-10)⁸. Infine, la risposta affermativa a entrambe le domande si associa di per sé a un'elevata probabilità che sia presente un disturbo depressivo, essendo la sensibilità pari al 97% e la specificità pari al 67%.
5. Si stima che solamente in un quarto dei pazienti diabetici con depressione quest'ultima venga correttamente diagnosticata e trattata⁹. Uno screening periodico per la diagnosi di depressione nei pazienti diabetici è raccomandabile, vista la sua elevata frequenza, la disponibilità di questionari



Tabella II. Personal Health Questionnaire.

Il questionario vi chiede come vi siete sentiti nelle ultime due settimane. È importante che rispondiate a tutte le domande, mettendo una X sulla risposta che meglio si adatta a voi.

	No per niente	Qualche volta	Per la maggior parte dei giorni nelle ultime due settimane
1 Vi siete sentiti tristi o depressi per la maggior parte della giornata?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2 Avete perso interesse per le cose che generalmente vi piacevano?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3 Vi siete sentiti facilmente stanchi o senza energie?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4 Avete perso la fiducia o la stima in voi stessi?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5 Avete avuto difficoltà a concentrarvi?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6 Avete avuto disturbi del sonno di qualsiasi tipo?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7 Avete avuto una riduzione dell'appetito con perdita di peso?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<i>oppure</i>			
Avete avuto un aumento dell'appetito con incremento di peso?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8 Avete notato che siete più lenti?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<i>oppure</i>			
Avete notato che non riuscite a stare fermi?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9 Avete provato immotivati sentimenti o di auto-rimprovero o di colpa?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
10 Avete avuto pensieri di morte o desiderio di togliervi la vita?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Se avete avuto almeno 3 di questi sintomi "Qualche volta" o "Per la maggior parte dei giorni nelle ultime due settimane", da quanto tempo ne soffrite?	<input type="checkbox"/>	Da 2 settimane - 1 mese	
	<input type="checkbox"/>	1-3 mesi	
	<input type="checkbox"/>	3-6 mesi	
	<input type="checkbox"/>	6 mesi - 1 anno	
	<input type="checkbox"/>	Da più di 1 anno	
Nel corso di queste ultime due settimane, i sintomi sono:	<input type="checkbox"/>	Rimasti invariati	
	<input type="checkbox"/>	Migliorati	
	<input type="checkbox"/>	Peggiorati	

Nell'ambito del questionario, a ciascun sintomo è assegnato un punteggio da 0 a 2. Un punteggio ≥ 9 esprime la presenza di una condizione depressiva (sensibilità 78%, specificità 83%, valore predittivo positivo 68%). Le due ultime domande (nella tabella non caratterizzate da un numero) indagano durata e andamento dei sintomi depressivi rilevati e non contribuiscono al calcolo del punteggio ^{5 8}.

semplici e con adeguate caratteristiche psicometriche (come il già citato PHQ), l'esistenza di trattamenti efficaci e i significativi benefici attesi sull'evoluzione del diabete.

Caso clinico: l'evoluzione

Una volta diagnosticata la presenza di depressione, il MMG prescrive clomipramina, sulla base della riferita precedente buona risposta clinica nel corso dell'episo-

dio critico depressivo di molti anni prima; 25 mg alla sera, con incremento graduale del dosaggio fino a 75 mg in monodose serale. Il quadro clinico non migliora, anzi gradualmente peggiora con marcata abulia, anestesia affettiva, elevati livelli di ansia libera, insonnia pressoché



totale, anoressia, sentimenti di autosvalutazione e di colpa nei confronti della famiglia che deve sobbarcarsi il peso delle cure. Il decadimento delle condizioni generali alimenta in Giovanni timori ipocondriaci, visione pessimistica del futuro e sensazione di morte imminente (Giovanni esprime il desiderio di essere accompagnato sulla tomba del fratello, ritenendo che non ci saranno in futuro altre occasioni per farlo). Compaiono anche effetti collaterali imputabili a clomipramina (stipsi, tachicardia e sudorazione). Il controllo glicemico è difficoltoso con instabilità della glicemia e continui adeguamenti della terapia insulinica. A questo punto, Giovanni, su invito del proprio MMG, viene inviato al vicino ospedale per una consulenza con lo psichiatra. Questi consiglia la sostituzione di clomipramina con escitalopram (10 mg/die), l'assunzione di bromazepam (2 mg al mattino e 2 mg al pomeriggio) e flurazepam (30 mg alla sera) e rimanda a casa Giovanni.

Domande

1. È indicato il trattamento della depressione in corso di diabete?
2. È stata corretta la scelta di clomipramina per il trattamento della depressione?

Risposte

1. In corso di diabete, l'episodio depressivo tende a durare più a lungo e sussiste un rischio maggiore di ricaduta. Il trattamento con farmaci antidepressivi produce un effetto positivo non solo sulla sintomatologia depressiva, ma anche sul controllo glicemico, tramite meccanismi ancora poco conosciuti che sono comunque indipendenti dal peso corporeo e dalla migliore adesione alle cure e che potrebbero includere cambiamenti nell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene, nei recettori ippocampali per i glucocorticoidi, nel sistema nervoso autonomo e nei processi immunitari e infiammatori ¹⁰.
2. La prescrizione di clomipramina (così come di altri antidepressivi triciclici) come farmaco di prima scelta non è da ritenersi corretta per almeno due ragioni: la bassa tollerabilità per via degli effetti collaterali, alcuni dei quali possono essere particolarmente frequenti e temibili nella persona anziana (per esempio, il delirium caratterizzato da disturbi della coscienza, fenomeni allucinatori, agitazione); l'interferenza che gli antidepressivi triciclici possono esercitare sul controllo glicemico in corso di diabete. Gli antidepressivi di nuova generazione sono sicuramente da preferire, come risulta dalla Tabella III, dove è sintetizzata la sicurezza d'impiego dei principali farmaci antidepressivi in soggetti con diabete ¹¹.



Caso clinico: verso una difficile risoluzione

Le condizioni cliniche di Giovanni peggiorano ulteriormente, con accentuazione dei sentimenti di autosvalutazione e di colpa e la regressione a un livello di accudimento tipicamente infantile: Giovanni presenta episodi di enuresi notturna ed esige che gli venga applicato il pannolone; inoltre, lamenta parestesie intollerabili e astenia ingravescente alle gambe, volendo utilizzare per tale motivo una sedia a rotelle, che, a chi lo accudisce, ricorda piuttosto un passeggino per bambini. Le crisi di angoscia sono frequenti e nel corso di esse compaiono propositi autolesivi. Giovanni viene infine ricoverato in un reparto di psichiatria quando i contenuti ideativi assumono carattere delirante: egli ritiene di non aver dato lui i figli alla moglie ma che questi siano di un vicino di casa; è convinto di essere causa della rovina economica della famiglia; è oberato dal senso di colpa fino a ritenere di trovarsi in una casa di pena (invece che di cura) e vedere nel medico un avvocato che debba difenderlo sul piano legale per le colpe commesse. Viene incrementato il dosaggio di escitalopram a 20 mg/die e viene aggiunto aloperidolo 2 mg/die. La comparsa di troclea e moderata rigidità muscolare inducono a sostituire aloperidolo con quetiapina, incrementata progressivamente fino al dosaggio di 400 mg/die. In questa fase il controllo glicemico è ancora difficoltoso e in ospedale viene ripetutamente richiesta la consulenza del diabetologo. TAC e SPECT cerebrali non evidenziano anomalie. Gradualmente, nell'arco di 3 settimane il quadro clinico migliora: il tono dell'umore si solleva, i livelli di angoscia si attenuano, l'insonnia e l'anoressia recedono, vengono recuperati la coerenza ideativa e l'adeguatezza comportamentale. Il ripristino di un soddisfacente equilibrio psichico si accompagna alla stabilizzazione del profilo glicemico. Giovanni può così tornare al domicilio.

Domanda

Gli antipsicotici influiscono sulla tolleranza glucidica e sul diabete?

Risposta

La frequenza di diabete tipo 2 sembra essere 2-4 volte più elevata nei pazienti con psicosi rispetto alla popolazione generale, indipendentemente da trattamenti con farmaci antipsicotici. Tutti i farmaci antipsicotici possono determinare ridotta tolleranza glucidica, peggioramento di diabete in atto, insorgenza di nuovi casi di diabete e chetoacidosi diabetica. I dati disponibili suggeriscono che l'incremento ponderale determinato dai farmaci antipsicotici sia fortemente associato al rischio di sviluppare iperglicemia, resistenza all'insulina e disli-


Tabella III. Farmaci antidepressivi e loro sicurezza d'impiego in pazienti con diabete.

Triciclici	Possono interferire con il controllo glicemico, determinando iperglicemia, <i>craving</i> per i carboidrati e riduzione del metabolismo. Sono considerati relativamente sicuri tranne nei casi particolarmente gravi
SSRI (inibitori selettivi del riassorbimento della serotonina)	<i>Citalopram</i> ed <i>escitalopram</i> non richiedono riduzioni di dosaggio. Non sono state segnalate modificazioni del controllo glicemico in corso di terapia con essi. In corso di terapia con <i>fluoxetina</i> sono stati segnalati episodi di ipoglicemia in pazienti diabetici. Inoltre, alcuni dei suoi possibili effetti collaterali (tremore, sudorazione, irrequietezza, nausea) possono simulare episodi di ipoglicemia e interferire con la capacità del paziente di cogliere detti episodi. È opportuno mettere al corrente il paziente di tali effetti e controllare regolarmente la glicemia. Per <i>paroxetina</i> esistono dati scarsi. In corso di terapia con <i>sertralina</i> non sono state riportate in genere problematiche di rilevanza clinica, pur essendo stati segnalati casi di ipoglicemia
Reboxetina	Non sono state riportate problematiche di rilevanza clinica
Duloxetina	Non sono state riportate problematiche di rilevanza clinica
Venlafaxina	Non sono state riportate problematiche di rilevanza clinica
Mirtazapina	Non sono state riportate problematiche di rilevanza clinica. Occorre prestare attenzione all'incremento ponderale
Maprotilina	È stata riportata l'insorgenza di ipoglicemia
Mianserina	È stato segnalato un caso di iperglicemia dose-dipendente in una donna non diabetica
Trazodone	Non sono state riportate problematiche di rilevanza clinica
IMAO (inibitori delle monoamineossidasi)	Possono ridurre i livelli glicemici per un effetto diretto sulla gluconeogenesi
Amisulpiride	Non sono state riportate problematiche di rilevanza clinica

pidemia. D'altra parte, in un quarto circa dei nuovi casi di diabete l'incremento ponderale non è un fattore determinante, suggerendo un effetto diretto dei farmaci antipsicotici sulla tolleranza glucidica. Per quanto concerne le eventuali differenze tra i vari antipsicotici di seconda generazione (o atipici): clozapina e olanzapina si associano al rischio più elevato di incremento ponderale, iperglicemia e dislipidemia; amisulpiride, risperidone e quetiapina comportano un rischio moderato di incremento ponderale e raramente determinano insorgenza di iperglicemia o dislipidemia; aripiprazolo è sostanzialmente privo di effetti sul peso e a livello metabolico. Tra gli antipsicotici tradizionali, clorpromazina determina un maggior incremento ponderale e maggiori effetti metabolici rispetto ad aloperidolo. L'iperglicemia indotta dai farmaci antipsicotici non è dose-dipendente, è reversibile alla sospensione del trattamento con antipsicotici e tende a ricomparire alla loro riassunzione. Il tempo di insorgenza è compreso tra 10 giorni e 18 mesi, con una

media di 3 mesi. Circa due terzi dei pazienti che sviluppano diabete in corso di terapia antipsicotica non hanno una storia personale di iperglicemia e più della metà non ha familiarità per diabete, per cui l'assenza di tali fattori di rischio non preclude la possibilità di insorgenza di diabete in corso di terapia con antipsicotici. Nel caso debba essere iniziata una terapia antipsicotica in un paziente diabetico, è consigliabile scegliere un composto che comporti minori rischi metabolici e, comunque, valutare regolarmente glicemia, emoglobina glicosilata, trigliceridemia e colesterolemia. È opportuna anche la regolare misurazione del peso corporeo per attuare opportuni interventi in caso di incremento ponderale^{12 13}.

MEEDIA

Aggiornamento e Formazione in Diabetologia e Malattie Metaboliche

Considerazioni conclusive

Il presente caso si è caratterizzato per un quadro clinico e un'evoluzione sicuramente più gravi rispetto alla maggior parte delle situazioni in cui depressione e diabete si associano tra loro. Non è questa la sede per trattarne le ragioni. Basterà dire che la neuropatia diabetica e lo smacco subito nel locale Circolo hanno rappresentato, per la personalità melancolica di Giovanni, altrettanti attacchi all'integrità e al ruolo della persona, su cui poggiavano l'immagine di sé e l'autostima, dissoltisi nel contesto di una massiccia regressione e di angosce psicotiche.

Tale caso ha offerto lo spunto per riflettere sulla frequente associazione tra diabete e depressione e sull'effetto negativo che la depressione esercita sul controllo glicemico e sull'evoluzione del diabete in termini di morbilità e mortalità. Ne deriva la necessità di diagnosticare e trattare precocemente la depressione in corso di diabete, considerando attentamente il diverso profilo di rischio che i vari farmaci antidepressivi (ed eventualmente antipsicotici) possiedono nei pazienti con diabete. È necessario sottolineare con forza come il corretto trattamento della depressione in corso di diabete sia in grado tanto di ridurre la sofferenza soggettiva del paziente quanto di migliorare l'evoluzione del diabete stesso.

Bibliografia

- 1 Anderson RJ, Freedland KE, Clouse RE, Lustman PJ. *The prevalence of comorbid depression in adults with diabetes. A meta-analysis.* Diabetes Care 2001;24:1069-78.
- 2 Edge LE, Zheng D, Simpson K. *Comorbid depression is associated with increased health care use and expenditures in individuals with diabetes.* Diabetes Care 2002;25:464-70.
- 3 Williams MM, Clouse RE, Lustman PJ. *Treating depression to prevent diabetes and its complications: understanding depression as a medical risk factor.* Clinical Diabetes 2006;24:264-73.
- 4 Talbot F, Nouwen A. *A review of the relationship between depression and diabetes in adults.* Diabetes Care 2000;23:1556-62.
- 5 Passamonti M, Fraticelli C, Piccinelli M, Pigni M. *Sindrome depressiva e diabete mellito: una rilevante associazione.* Me-Dia 2004;4:9-16.
- 6 Chapman DP, Perry GS, Strine TW. *The vital link between chronic disease and depressive disorders.* Prev Chronic Dis 2005;2:1-10.
- 7 Arroll B, Khin N, Kerse N. *Screening for depression in primary care with two verbally asked questions: cross sectional study.* BMJ 2003;327:1144-6.
- 8 Rizzo R, Piccinelli M, Mazzi MA, Bellantuono C, Tansella M. *The Personal Health Questionnaire: a new screening instrument for detection of ICD-10 depressive disorders in primary care.* Psychol Med 2000;30:831-40.
- 9 Rubin RR, Ciechanowski P, Egged LE, Lin EH, Lustman PJ. *Recognizing and treating depression in patients with diabetes.* Curr Diab Rep 2004;4:119-25.
- 10 Lustman PJ, Williams MM, Sayuk GS, Nix BD, Clouse RE. *Factors influencing glycemic control in type 2 diabetes during acute- and maintenance-phase treatment of major depressive disorder with bupropion.* Diabetes Care 2007;30:459-66.
- 11 Piccinelli M. *Farmaci antidepressivi. Vademecum per l'impiego clinico.* Milano: Springer Verlag Italia 2007.
- 12 Piccinelli M. *Stabilizzatori dell'umore. Vademecum per lo psichiatra italiano.* Milano: Springer Verlag Italia 2004.
- 13 Newcomer JW. *Second-generation (atypical) antipsychotics and metabolic effects: a comprehensive literature review.* CNS Drugs 2005;19(Suppl.1):1-93.



Per cominciare, in questo articolo e al seguente indirizzo <http://rer.sagepub.com/cgi/content/abstract/74/3/379>, si discute su differenze ed efficacia della formazione a distanza (FAD) e residenziale: Bernard RM, Abrami PC, Lou Y, Borokhovski E. *How does distance education compare with classroom instruction? A meta-analysis of the empirical Literature*. Review of Educational Research 2004;74:379-439.

<http://www.sie-l.it/siel/modules/sie-l/siel.php?file=sessioni09112005>

Sito della SIE-L, Società Italiana di e-Learning, un'associazione senza scopi di lucro che si propone di favorire lo sviluppo della formazione on line e delle attività di *e-learning* in Italia, soprattutto a livello universitario, post-universitario e scolastico.



<http://slc.simg.it/cw/index.asp>



SIMG Learning Center è la concreta attuazione del nuovo progetto di formazione integrata e continua predisposto dalla Società Italiana di Medicina Generale; esso raccoglie gli strumenti necessari a migliorare le competenze e creare una nuova rete di collaborazione tra colleghi e soci della SIMG. Mette a disposizione:

- aule virtuali: ambienti didattici e aule virtuali con tutoraggio di elevatissimo livello tecnologico, flussi audio/video, presentazioni, chat e partecipazione interattiva alla lezione;
- conferenze virtuali: *streaming* e *broadcast video*, capacità di veicolare video/audio e *slides* in diretta a un gran numero di utenti così da veicolare il maggior numero di informazioni nella modalità più efficace;

FAD in Diabetologia per il Medico di Medicina Generale ... (... e non solo)

- corsi di formazione a distanza: la quantità di livelli di erogazione dei contenuti e le tipologie dei materiali didattici come punto di forza dell'offerta formativa SIMG.

<http://www.diario200ecm.it/il-progetto.asp>



(sito sponsorizzato da azienda farmaceutica)
DIA.R.I.O.200ECM è un supplemento della rivista *Health Point* e si propone di favorire il dialogo, l'aggiornamento e la formazione continua con FAD dei soggetti coinvolti nella prevenzione e gestione del paziente diabetico ad alto rischio cardiovascolare attraverso l'applicazione di nuove tecnologie multimediali interattive. L'accesso richiede l'iscrizione al servizio e l'identificazione attraverso un nome utente e una password personale. Attualmente è presente un corso sulla prevenzione della vasculopatia cerebrale nel soggetto diabetico accreditato presso la Regione Lombardia, ma valido su tutto il territorio nazionale.

Gerardo Medea

Area Metabolica SIMG, Brescia

Corrispondenza

medea.gerry@numerica.it

Aggiornamento e Formazione in Diabetologia e Malattie Metaboliche

MEDIA

www.edott.it/



(sito sponsorizzato da azienda farmaceutica)
Presenta anche casi clinici interattivi, con percorso multimediale e verifica con punteggio finale (non accreditati ECM).

<http://www.medvarsity.com/vmu1.2/dmr/dmr-data/courses/Diabetes/Diabetes%20Brochure.htm>



Il sito, specializzato in *medical education*, offre vari tipi di corsi (a pagamento) e, in particolare, quello sul *management* del diabete mellito ha l'obiettivo di "sviluppare conoscenze e performance per un'appropriata gestione dei pazienti diabetici anche in situazioni complesse".
N.B.: corsi FAD accreditati ECM, rivolti al MMG sul diabete mellito, curati dalle Società Scientifiche Diabetologiche e dalla SIMG, in collaborazione con l'Istituto Superiore di Sanità e il Ministero della Salute saranno a breve disponibili on-line.



Controllo domiciliare della pressione arteriosa

Il progresso tecnologico degli strumenti ha reso disponibili apparecchi che offrono al paziente la possibilità di misurarsi facilmente la pressione arteriosa al proprio domicilio (automisurazione domiciliare della pressione arteriosa).

Vengono utilizzati sfigmomanometri elettronici, completamente automatici, dotati di un manicotto che si avvolge attorno al braccio e che permettono la misurazione accurata della pressione mediante la semplice pressione di un tasto.

È importante che la misurazione avvenga nel rispetto di due principi fondamentali:

1. l'uso di strumenti affidabili, basati sull'uso di procedure di validazione raccomandate da comitati internazionali quali l'*American Association for Medical Instrumentation (AAMI)*, la *British Hypertension Society (BHS)* e la *European Society of Hypertension*;
2. il rispetto di alcune regole nella misurazione stessa (Tab. I).

Solo il medico ha la facoltà di stabilire quali e quanti farmaci sia necessario assumere per il controllo dell'ipertensione, ma il paziente dà un aiuto decisivo nelle scelte terapeutiche annotando i valori su un diario e riportandoli durante la visita di controllo.

Il controllo non dovrebbe diventare un'ossessione (è sufficiente, di solito, misurare 2-3 volte la settimana) ed è bene concordare con il medico curante frequenza e periodi nei quali effettuare le misurazioni.

Prima di effettuare la rilevazione va mantenuta la posizione seduta per qualche minuto. In questo lasso di tempo il soggetto dovrebbe rilassarsi, in condizioni ambien-

Tabella I. Regole per la corretta automisurazione domiciliare della pressione arteriosa.

Impiegare strumenti validati

Tenere il braccio all'altezza del cuore durante la misurazione

Impiegare strumenti di misurazione semiautomatici piuttosto che sfigmomanometri a mercurio per non incorrere in errori di percezione (ascoltazione) dei toni durante la misurazione

Eeguire misurazioni in posizione seduta dopo alcuni minuti di riposo

I valori possono essere diversi tra le varie misurazioni in ragione delle oscillazioni spontanee della pressione

Evitare un eccessivo numero di misurazioni e assicurarsi che alcune di esse siano eseguite prima di assumere la terapia per ottenere informazioni sulla durata dell'effetto del trattamento

Considerare che i valori di pressione rilevati a livello domiciliare sono ridotti rispetto a quelli misurati in ambulatorio. Il valore di 135/85 mmHg come quello che, per la pressione domiciliare, corrisponde al valore di 140/90 mmHg rilevato in ambulatorio o in ospedale

Riportare al medico una chiara documentazione dei valori pressori misurati ed evitare di automodificare gli schemi di terapia

Italo Paolini

Collaboratore Area Cardiovascolare e Metabolica, SIMG

Corrispondenza

paolini.italo@simg.it

Aggiornamento e Formazione in Diabetologia e Malattie Metaboliche

MEDIA

tali confortevoli (suoni, temperatura, umidità, ecc.), braccio libero da vestiti, senza arrotolare camice o maglioni che potrebbero occludere parzialmente i vasi ed aumentare così la pressione arteriosa.

Prima della misurazione è opportuno aver svuotato la vescica nei trenta minuti precedenti, non aver fumato o assunto sostanze in grado di influire sulla misurazione (tè, caffè, alcolici ...), non aver svolto attività fisiche pesanti nelle 3 ore precedenti.

Una differenza tra i valori misurati nelle due braccia è fisiologica purché lo scarto sia inferiore rispettivamente a 10 mmHg per la massima e a 20 mmHg per la minima.

In caso di differenza significativa tra i due arti, le successive misurazioni andrebbero effettuate sul braccio con pressione più elevata.

Ripetere le rilevazioni della pressione arteriosa per 2-3 volte a distanza di 1-2 minuti e calcolare la media (somma dei valori rilevati diviso il numero di rilevazioni effettuate).

Nella prima misurazione la pressione potrebbe infatti salire a causa dell'ansia con conseguente reazione d'allarme.

Alcuni vantaggi ne giustificano ampiamente un uso sempre maggiore:

- assenza del fenomeno noto come "effetto da camice bianco" in base al quale la pressione che il medico misura in ambulatorio è spesso caratterizzata da un rialzo pressorio generato dall'emozione che colpisce il paziente al momento della visita medica. La pressione automisurata domiciliariamente è immune da questo fenomeno e ciò spiega perché i valori di riferimento sono più bassi (Tab. II);
- fornisce un numero di valori pressori più elevato di quello ottenibile con la metodica sfigmomanometri-

Tabella II. Limiti dei valori pressori (mmHg) per la definizione di ipertensione a seconda delle diverse modalità di misurazione (linee guida ESC/ESH 2003).

	PAS	PAD
Sfigmomanometria clinica	140	90
Monitoraggio ambulatorio delle 24 ore	125	80
Domiciliare (autosomministrazione)	135	85

PAS: pressione arteriosa sistolica; PAD: pressione arteriosa diastolica

Tabella III. Apparecchi validati per la misurazione della pressione arteriosa.

OMRON 703CP e 705CP

OMRON MX2 e MX3

OMRON HEM 732 INTELLIGENCE

OMRON 1c

A&D VA-764 DC

BpTRU

Datascope

Dinamap ProCare

Welch

ca nello studio medico, consentendo di quantificare le modificazioni che la pressione subisce in diverse situazioni nella vita di tutti i giorni (ad es. sotto stress) e nel corso del tempo (giorni o settimane);

- è una metodica economica, in quanto un apparecchio costa poco più di un comune sfigmomanometro a mercurio;
- è facile da apprendere e da usare e consente, se bene applicata, di ridurre il numero di visite mediche con un notevole risparmio di tempo sia per il medico sia per il paziente.

Due società scientifiche, una americana e l'altra inglese, valutano l'affidabilità degli apparecchi automatici in commercio.

Mentre sono praticamente esclusi quelli che si applicano al polso e al dito, sono stati riconosciuti come validi e affidabili diversi apparecchi che si applicano al braccio. L'elenco che segue (Tab. III) proviene dal sito internet www.dablededucational.org, che contiene specifiche e aggiornate informazioni sulla validazione degli apparecchi per automisurazione domiciliare della pressione arteriosa.

È consigliabile seguire attentamente le semplici istruzioni per l'uso e controllare periodicamente la precisione dal proprio medico rispetto allo sfigmomanometro.

Introduzione

Il diabete mellito (DM) è una sindrome eterogenea, comprendente varie forme cliniche, di cui le più frequenti sono il diabete tipo 1 (circa il 10% dei casi), caratterizzato da deficit più o meno totale di secrezione di insulina, dovuto alla distruzione autoimmune delle cellule beta delle isole di Langerhans, e, soprattutto, il diabete tipo 2 (circa il 90% dei casi), in cui sono presenti, oltre alla carenza di insulina, fenomeni di resistenza all'azione dell'ormone. Il DM ha enorme rilevanza non solo per la sua notevole diffusione (si stima che il numero dei pazienti diabetici nel mondo sarà circa 300 milioni nel 2025), ma anche perché gravato da elevata mortalità (fino a 5 volte più alta rispetto alla popolazione di controllo) e dallo sviluppo di complicanze micro- e macrovascolari che sono purtroppo ancora frequenti, spesso invalidanti, e non di rado direttamente causa di morte ¹. Ne conseguono costi diretti (ospedalizzazione, farmaci, indagini di laboratorio e strumentali) e indiretti (assenteismo, morti premature, mancato guadagno) altissimi e in continuo aumento ².

Come accennato, la forma più frequente di DM è il diabete tipo 2, in cui, tipicamente, si riconoscono due principali alterazioni fisiopatologiche: una ridotta sensibilità all'azione dell'insulina (insulino-resistenza) a livello dei tessuti periferici e una riduzione della secrezione insulinica da parte delle cellule beta pancreatiche ³. Classicamente, si ritiene che, a causa di fattori genetici e ambientali, inizialmente si sviluppi una condizione di insulino-resistenza, compensata per periodi variabili di tempo da un aumento della secrezione insulinica. Quando poi le cellule beta non riescono più a far fronte alle aumentate necessità, la produzione di insulina diminuisce e il diabete si evidenzia clinicamente e progredisce negli anni. Peraltro, come ipotizzato inizialmente circa 30 anni fa e sostanziato da più recenti evidenze ⁴, anche il glucagone, prodotto dalle cellule alfa delle isole

Fisiopatologia delle cellule alfa e beta nel diabete mellito di tipo 2

pancreatiche, sembra svolgere un ruolo importante nello sviluppo e nella progressione di questa forma di diabete. Nel presente articolo discuteremo gli aspetti principali riguardanti la fisiopatologia delle cellule alfa e delle cellule beta (le più abbondanti cellule endocrine presenti nelle isole pancreatiche), in relazione al DM di tipo 2.

Le isole pancreatiche (isole di Langerhans)

Le isole pancreatiche (dette anche di Langerhans, dal nome dello studioso che le individuò verso la fine del XIX secolo) rappresentano non più dell'1-2% della massa pancreatica complessiva. Sono strutture che all'istologia appaiono rotondeggianti o ovali (Fig. 1), con dimensioni che vanno, nell'uomo, da pochi micron a 200-300 micron di diametro (ricordiamo che 100 micron corrispondono a 1/10 di millimetro). Le isole contengono vari tipi di cellule endocrine (Tab. I e Fig. 2), di cui le più rappresentate sono le cellule beta produttrici di insulina (60-80%) e le cellule alfa produttrici di glucagone (20-30%). Le cellule beta sono disposte a costituire il *core* dell'isola, e so-

Piero Marchetti, Roberto Lupi,
Marco Bugliani, Silvia Del Guerra

Dipartimento di Endocrinologia
e Metabolismo, Sezione Metabolismo,
Università di Pisa

Tabella I. Principali cellule endocrine pancreatiche.

Tipo	Percentuale relativa	Ormone prodotto
Cellule alfa	20-30%	Glucagone
Cellule beta	60-70%	Insulina
Cellule delta	5-15%	Somatostatina
Cellule PP	5-10%	Polipeptide pancreatico

Corrispondenza

Piero Marchetti
marchant@immr.med.unipi.it

Aggiornamento e Formazione in Diabetologia e Malattie Metaboliche

MEDIA

Figura 1. Microscopia ottica che evidenzia alcune isole di Langerhans.

Immagine tratta da: <http://www.learner.org/channel/courses/biology/archive/images/1775.html>

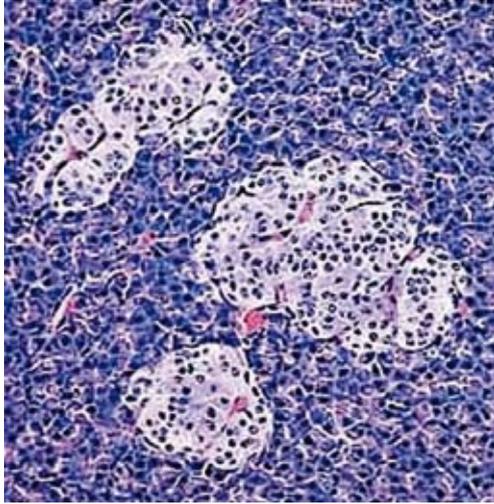
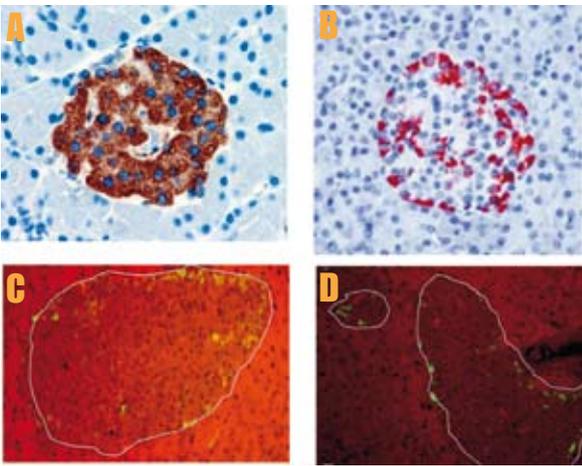


Figura 2. Immagini ottenute con tecniche di immunistochemica che mostrano cellule contenenti insulina (A), glucagone (B), somatostatina (cellule di colore più giallo, C) polipeptide pancreatico (cellule di colore verde, D).

In C e D il profilo delle isole è delimitato da una linea chiara, tracciata per facilitare la lettura.

Immagini tratte da: http://www.unige.ch/cyberdocuments/theses2003/WonkamA/these_body.html
<http://education.vetmed.vt.edu/Curriculum/VM8054/Labs/Lab24/lab24.htm>



no circondate da un mantello di cellule endocrine non-beta (prevalentemente alfa) (Fig. 2). Questo modello, ben studiato e caratterizzato nei roditori, è sostanzialmente valido nella maggior parte dei mammiferi, anche se nell'uomo l'organizzazione dell'isola di Langerhans è più complessa. In effetti, le isole umane possono essere considerate come un insieme di numerose subunità *core-mantello* (Fig. 2), che, come detto precedentemente, sono tra di loro organizzate, in una visione tridimensionale, in strutture più spesso rotondeggianti o ovali. Le isole pancreatiche possiedono una ricchissima vascolarizzazione⁵. I vasi afferenti di ciascuna isola sono rappresentati da 1-3 arteriole, a seconda delle dimensioni dell'isola stessa. Ogni arteriola entra nell'isola attraverso una discontinuità delle cellule del mantello e, raggiunto il *core*, si ramifica in diversi capillari fenestrati. Tali capillari passano prima attraverso il *core* (cellule beta) e poi raggiungono le cellule non-beta del mantello. I vasi efferenti sono rappresentati dalle venule post-capillari (collettrici). Nelle isole più grandi, tali venule si riuniscono già a livello dello spazio sottocapsulare, mentre nelle isole più piccole i minuscoli vasi efferenti si estendono nel tessuto esocrino per alcune decine di micron prima di riunirsi in venule più grandi e confluire infine nel circolo venoso maggiore.

Le cellule alfa

Le cellule alfa, che come abbiamo visto rappresentano il 20-30% delle cellule endocrine delle isole pancreatiche, sintetizzano e rilasciano il glucagone. Tale ormone è il risultato finale di una serie di modifiche a carico del proglucagone, che rappresenta il reale polipeptide derivante dalla trascrizione del gene corrispondente. L'azione di enzimi proteolitici con specificità tissutale porta infatti, attraverso clivaggi successivi, dal proglucagone al glucagone nelle cellule alfa e al GLP-1 (*Glucagon-Like Peptide-1*) e GLP-2 (*Glucagon-Like Peptide-2*) nelle cellule L dell'intestino⁶.

Il glucagone ha il compito principale di promuovere il rilascio di glucosio dal fegato nei periodi lontani dai pasti, evitando quindi che le concentrazioni di tale substrato energetico scendano al di sotto dei livelli normali. È quindi un ormone ad azione "iperglicemizzante". A livello delle cellule bersaglio, il glucagone si lega a specifici recettori di membrana, e tale evento attiva l'enzima adenilato ciclici⁷. Questi, a sua volta, catalizza la conversione dell'ATP (adenosintrifosfato) ad AMP (adenosinmonofosfato) ciclico (cAMP), che è in grado di attivare varie proteinchinasi (dette, appunto, cAMP-dipendenti), a loro volta capaci di promuovere la fosforilazione degli enzimi intracellulari responsabili degli effetti del glucagone.

Numerosi fattori regolano la secrezione del glucagone (Tab. II). Tra questi, i più importanti sono gli aminoacidi (in particolare l'arginina), che inducono il rilascio dell'ormone, il glucosio e l'insulina, che invece ne inibiscono la secrezione.

Le cellule beta

Le cellule beta producono e secernono insulina in maniera controllata, così da mantenere le concentrazioni circolanti di glucosio nel loro intervallo fisiologico. È stato calcolato che in un'isola di medie dimensioni (100-150 micron) ci sono circa 1000 cellule beta, caratterizzate dalla presenza dei tipici granuli contenenti insulina (Fig. 3). Poiché il numero di insule in un pancreas normale è stimato essere 500.000-1.000.000, il patrimonio complessivo di queste cellule è, in condizioni normali, assai ragguardevole.

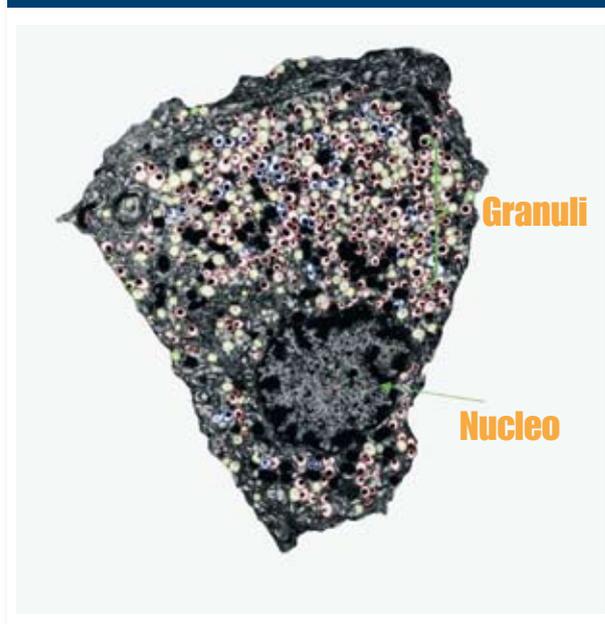
La normale funzione beta-cellulare dipende essenzialmente dall'integrità dei meccanismi che regolano la sintesi e il rilascio dell'insulina, nonché dalla massa complessiva delle cellule beta. Il regolatore più importante della secrezione insulinica è proprio il glucosio, anche se numerosi altri nutrienti, così come vari ormoni, neurotrasmettitori e farmaci possono influenzare il rilascio dell'ormone. Classicamente ⁸, si ritiene che il glucosio, dopo essere entrato nella beta-cellula a opera di specifici gluco-trasportatori (in particolare il glut2 e, nell'uomo, anche il glut1), venga fosforilato dall'enzima glucochinasi e quindi avviato lungo la cascata glicolitica. Il piruvato che ne deriva entra nel mitocondrio e, attraverso il ciclo degli acidi tricarbossilici e i successivi eventi a livello della catena respiratoria mitocondriale, si arriva alla produzione di ATP. L'aumento del rapporto ATP/ADP induce la chiusura, a livello della membrana cellulare, dei canali del potassio ATP-dipendenti, cui conseguono depolarizzazione della membrana, apertura dei canali del calcio voltaggio-dipendenti, ingresso nella cellula di ioni calcio. Quest'ultimo evento determina, infine, attraverso meccanismi complessi e non ancora del tutto identificati, l'esocitosi dei granuli di insulina. Dal punto di

Tabella II. Principali fattori che regolano la funzione delle cellule alfa.

Stimolano	Inibiscono
Aminoacidi (in particolare arginina)	Glucosio, carboidrati
Sistema nervoso autonomo (simpatico e parasimpatico)	Insulina
Ipoglicemia	Somatostatina
Stress	GLP-1

Figura 3. Immagine di cellula beta alla microscopia elettronica. Si notano numerosi granuli di insulina.

Immagine tratta da: http://www.nasa.gov/centers/goddard/images/content/148920main_beta_cell_processed_lgweb.jpg



vista dinamico, il rilascio di insulina da parte della cellula beta in risposta al glucosio riconosce principalmente una prima fase, rapida, della durata di pochi minuti, e una seconda fase, più prolungata ⁸. Inoltre, la secrezione è pulsatile, con onde oscillatorie della durata di 8-10 minuti e ampiezza modulabile ⁹.

Per quanto riguarda la massa beta-cellulare, i principali meccanismi che la regolano sono l'apoptosi (una particolare forma di morte cellulare programmata), le dimensioni delle singole cellule beta, la replicazione (cioè mitosi di cellule beta pre-esistenti), e la neogenesi (cioè formazione di nuove cellule beta da precursori) ^{10 11}. Quanto a lungo sopravviva una cellula beta nell'uomo non è noto, ma si comincia a pensare che la "spettanza di vita" di una cellula beta normale possa essere di alcuni anni (da 2 a 5). Peraltro, è ben noto come nei primi anni di vita la massa beta-cellulare aumenti notevolmente, grazie a marcati fenomeni replicativi e di neogenesi. Successivamente, si raggiunge una sorta di equilibrio, che viene poi mantenuto, di solito, durante la vita adulta ^{10 11}. Con l'avanzare dell'età, i fenomeni apoptotici tendono a prevalere su quelli rigenerativi, e la massa cellulare si riduce leggermente. In caso di necessità (ad es. riduzione della sensibilità all'insulina, gravidanza), le cellule beta sono in grado di adattarsi alle nuove circostanze. In partico-

lare, in caso di sovrappeso/obesità, l'insulino-resistenza che ne deriva viene compensata da un accentuato tasso di replicazione e neogenesi, e dall'aumento di dimensioni delle singole cellule beta ^{10 11}.

Le cellule alfa nel diabete di tipo 2

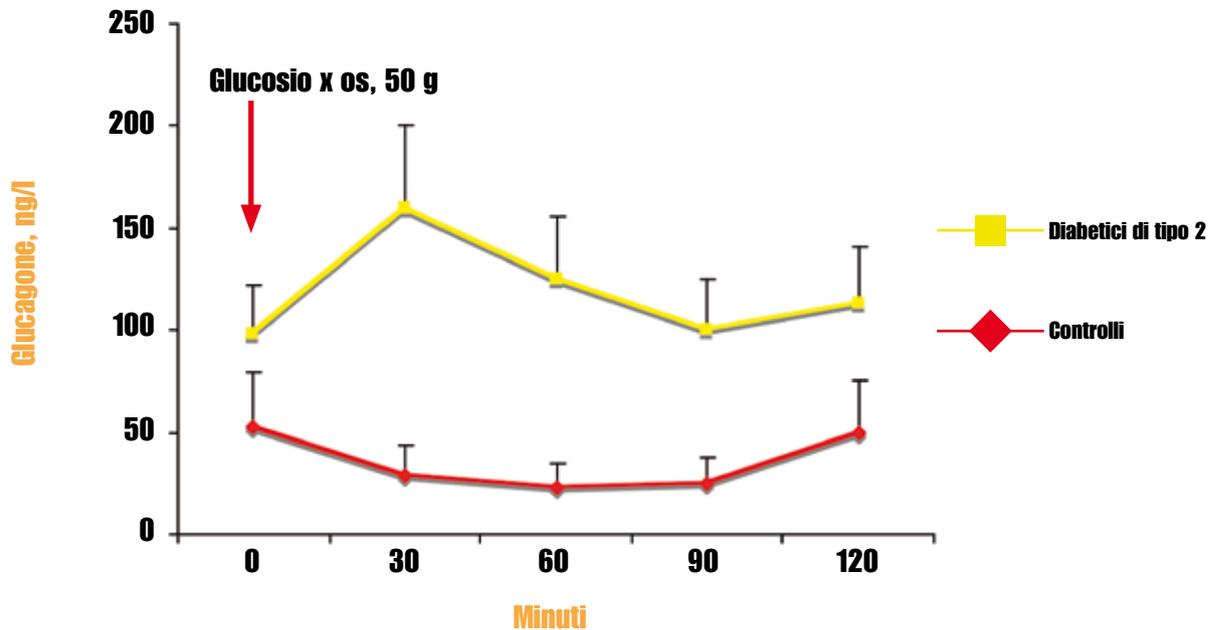
Nei pazienti con DM di tipo 2 le concentrazioni circolanti di glucagone sono state riportate essere più elevate di quanto atteso in presenza dei corrispondenti livelli glicemici, particolarmente a digiuno ¹². Ovviamente, questo contribuisce a far aumentare la produzione epatica di glucosio in tali soggetti. Inoltre, nel diabete di tipo 2 è stata documentata una ridotta capacità, da parte delle cellule alfa, di riconoscere in maniera congrua l'effetto inibitorio dell'iperglicemia ¹³. In effetti, la riduzione della secrezione di glucagone in risposta a glucosio endovena, glucosio orale o pasto ricco di carboidrati è significativamente minore in caso di diabete di tipo 2, rispetto ai controlli (Fig. 4). Addirittura, nei pazienti in cattivo controllo glicemico si può assistere a un aumento paradossale della secrezione dell'ormone (Fig. 4). Qualche autore ha suggerito che le cellule alfa diabetiche potrebbero essere resistenti all'azione dell'insulina, e quindi non riconoscerne l'effetto inibitorio, ma questa ipotesi è ancora da dimostrare ¹⁴.

Nei pazienti con diabete di tipo 2 si assiste anche, rispetto ai soggetti di controllo, a un'aumentata secrezione di glucagone in seguito a stimolo con arginina ¹⁵. Tali risultati sono stati ottenuti mediante esperimenti di clamp iperglicemico, e sono risultati consistenti per valori di glicemia da 5 a 35 mmol/l (Fig. 5). Rimane ancora da chiarire, tuttavia, quanto dei dati ottenuti nei pazienti diabetici dipendesse dal ridotto effetto inibitorio sulle cellule alfa delle varie concentrazioni di glucosio.

Per quanto riguarda la quantità delle cellule alfa nelle isole pancreatiche, alcuni autori hanno riportato un aumento del volume delle cellule alfa nel diabete di tipo 2, relativamente al volume pancreatico ¹⁶. In quasi tutti gli studi sull'argomento, inoltre, è stata osservata un'aumentata proporzione delle cellule alfa rispetto alle cellule beta nelle isole diabetiche, rispetto ai controlli ¹⁷. Quest'ultimo dato deve essere comunque considerato con cautela, vista la ridotta massa beta-cellulare consistentemente osservata nel diabete di tipo 2.

In sintesi, sebbene sia necessario approfondire con ulte-

Figura 4. Andamento delle concentrazioni di glucagone in risposta al glucosio per os nei soggetti normali e nei pazienti diabetici di tipo 2 (adattata da Ohmeda et al., 1978 ¹³).



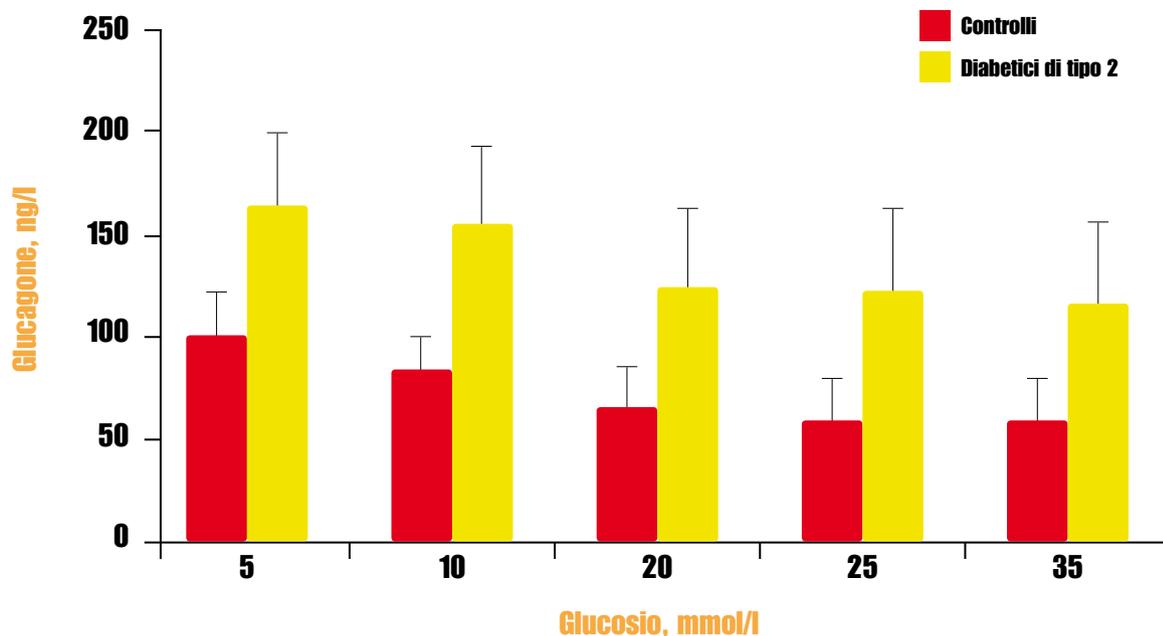
riori studi le caratteristiche di risposta delle cellule alfa al glucosio, all'insulina e ad altre molecole (in particolare l'arginina), è verosimile che tali cellule presentino alterazioni funzionali che possono contribuire, insieme a un aumento della loro quantità proporzionale, allo sviluppo e alla progressione del diabete di tipo 2.

Le cellule beta nel diabete di tipo 2

Nel diabete mellito di tipo 2 fattori genetici e acquisiti, non del tutto noti e attraverso meccanismi in buona parte ancora da chiarire, concomitano nel determinare il danno di funzione e di massa della cellula beta¹⁸. Numerosi geni sono stati associati ad alterazioni beta-cellulari, e tra questi ci sono geni che codificano per vari fattori di trascrizione, per proteine coinvolte nel metabolismo del glucosio, per molecole implicate nel segnale insulinico e vari altri¹⁹. La glucotossicità (vale a dire i danni indotti da elevate concentrazioni di glucosio) e la lipotossicità (vale a dire i danni dovuti ad alte concen-

trazioni di acidi grassi) sono, tra i vari fattori acquisiti, quelli che maggiormente sono stati studiati²⁰⁻²². Numerosi studi hanno dimostrato che entrambe queste condizioni "dismetaboliche" inducono alterazioni della secrezione insulinica, aumentata apoptosi, modifiche della trascrizione di geni importanti per la cellula beta²⁰⁻²². Inoltre, sia la glucotossicità sia la lipotossicità interferiscono con i processi rigenerativi beta-cellulari²⁰⁻²³. Dal punto di vista funzionale, il comportamento della secrezione insulinica da parte della cellula beta nel corso della storia naturale del diabete di tipo 2 è variabile, con livelli di insulinemia che, in termini assoluti, possono essere aumentati, normali o ridotti, ma che, relativamente alle concentrazioni circolanti del glucosio, sono, per definizione, insufficienti a garantire una normale glicemia. Il difetto funzionale più precoce è la progressiva riduzione, fino alla scomparsa, della prima fase della secrezione insulinica, cui, nel tempo, si aggiunge un deficit anche a carico della seconda fase del rilascio dell'ormone^{3,24}. Di rilievo è il fatto che la secrezione di insulina in risposta a stimoli diversi dal glucosio (ad es. arginina e sulfaniluree) è in parte conservata, sia nella quantità sia nella dinamica, anche a vari anni dalla diagnosi, a dimostrazione che nelle cellule beta dei pazienti diabetici

Figura 5. Concentrazioni di glucagone in risposta all'arginina in soggetti normali e in pazienti con diabete di tipo 2 (adattata da Hamaguchi et al., 1991¹⁴).



tipo 2 i granuli che contengono l'ormone ci sono ancora (almeno in parte) e sono pronti ad essere rilasciati al di fuori della cellula, ma il glucosio non riesce a far giungere il giusto segnale (Fig. 6) ^{25 26}.

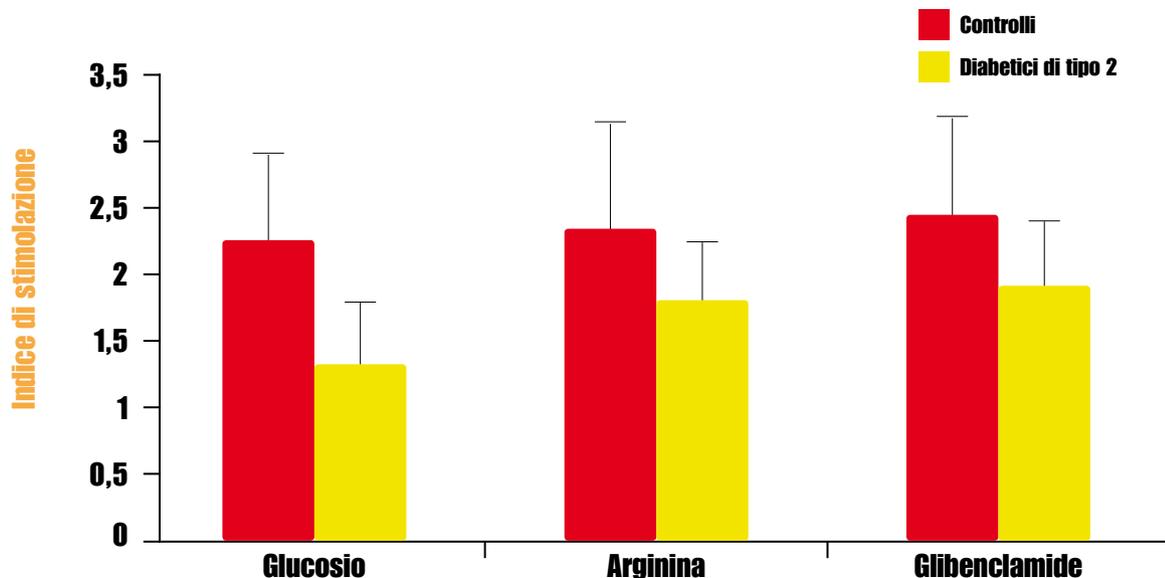
Dal punto di vista dinamico, oltre alle alterazioni a carico della prima fase della secrezione insulinica, nel diabete mellito tipo 2 sono presenti difetti della normale pulsatilità del rilascio dell'ormone. Studi condotti con isole purificate di soggetti non diabetici hanno dimostrato che il segnapsi capace di regolare le oscillazioni rapide dell'attività della cellula beta è intrinsecamente presente nell'isola di Langerhans, così da conferire un andamento della secrezione caratterizzato da un periodo, scarsamente o per niente influenzato da perturbazioni metaboliche o farmacologiche, di circa 10 minuti, e un'ampiezza di entità variabile, modulabile dalle concentrazioni di glucosio e dalla presenza di farmaci e ormoni ⁹. Da questo punto di vista, dati recentemente pubblicati indicano che le isole diabetiche mantengono una pulsatilità del loro rilascio di insulina, ma l'ampiezza delle oscillazioni è ridotta rispetto a quella di isole di controllo, soprattutto in risposta al glucosio ²⁷.

Un ulteriore aspetto relativo al deficit funzionale della cellula beta nel diabete di tipo 2 è l'aumentato rapporto tra proinsulina e insulina. Come sappiamo, nelle cellule beta la proinsulina è efficientemente convertita a insulina e C-peptide, cosicché nel granulo maturo la quantità

di proinsulina è minima. Probabilmente perché sollecitata in maniera anomala, la cellula beta nel diabete tipo 2 non riesce a procedere adeguatamente alla trasformazione della proinsulina, che viene rilasciata in quantità significativamente più elevata ²⁸.

Infine, è ormai condiviso il convincimento che nel diabete di tipo 2 ci sia una riduzione della massa beta-cellulare ^{10 11 16 29 30}. Questo dipende da una riduzione del numero totale di isole nel pancreas e da una diminuzione delle cellule beta nelle isole. In un recente studio ²⁹, è stato in effetti osservato che la massa beta-cellulare nei soggetti con diabete di tipo 2 è ridotta di oltre il 50%, e che anche nella condizione di alterata glicemia a digiuno la quantità delle cellule beta è ridotta del 30-40%. Le cause che determinano la riduzione della massa beta-cellulare sembrano essere un'aumentata apoptosi (che come abbiamo visto in precedenza è una forma di morte programmata), non compensata da un adeguato tasso di formazione di cellule beta attraverso i processi rigenerativi (replicazione, neogenesi). Va infine tenuto presente che anche la quantità dei granuli di insulina è significa-

Figura 6. Risposta al glucosio, all'arginina e alla glibenclamide da parte di isole di Langerhans di controllo e in caso di diabete di tipo 2 (adattata da Del Guerra et al., 2005 ²⁶).



tivamente ridotta nelle cellule beta diabetiche, rispetto a quelle di controllo, il che contribuisce ovviamente al deficit quantitativo complessivo (Fig. 7) ²⁵.

Dunque, esiste chiara evidenza che le alterazioni delle cellule beta nel diabete tipo 2 sono di tipo sia qualitativo sia quantitativo; tali alterazioni sono caratterizzate dall'incapacità di rispondere in maniera congrua ai secretagoghi (e in particolare al glucosio), dalla perdita della normale dinamica del rilascio insulinico, dall'aumento del rapporto proinsulina/insulina, e dalla riduzione della massa beta-cellulare.

Il ruolo del *Glucagon-Like Peptide-1*

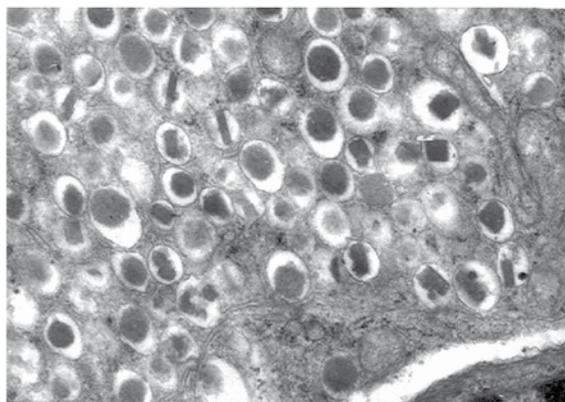
Alcuni ormoni peptidici secreti dall'intestino stimolano la secrezione di insulina in risposta ai pasti, e vengono per questo detti "incretine". L'azione di tali ormoni giustifica il fatto che il rilascio insulinico misurato dopo l'assunzione orale di un carico di glucosio risulta maggiore di quello che si ha dopo l'introduzione endovena di una quantità di glucosio che provochi un simile aumento della glicemia ^{31 32}. Le incretine meglio note sono il *Glucagon-Like Peptide-1* (GLP-1), e il *Glucose-Dependent Insulinotropic Polipeptide* (GIP). Nel contesto del presente articolo vale la pena di discutere brevemente del GLP-1 in quanto, come precisato in precedenza, viene prodotto dalle cellule L dell'ileo distale e del colon a partire dal proglucagone. Oltre ad avere varie azioni extrapancreatiche,

a livello delle isole di Langerhans il GLP-1 stimola la secrezione di insulina e somatostatina, e inibisce la secrezione di glucagone ^{33 34}. Inoltre, il GLP-1 sembra in grado di promuovere la sopravvivenza, la crescita e la rigenerazione delle cellule beta pancreatiche e favorisce la trascrizione del gene dell'insulina, nonché la proliferazione e la differenziazione di cellule dei dotti pancreatici in cellule secernenti insulina (beta) o glucagone (alfa) ³⁵. L'azione del GLP-1 sulla cellula beta è mediata da un recettore specifico localizzato nella membrana plasmatica ³⁶. Gli eventi post-recettoriali portano poi all'attivazione della protein-chinasi A e di altre molecole, che, a loro volta, inducono una serie di effetti intracellulari, tra cui attivazione dei canali ionici, aumento dei livelli di calcio, ed esocitosi dei granuli secretori ³⁶. Questi effetti sono dipendenti dalle concentrazioni di glucosio, e cioè sono molto modesti a basse concentrazioni, ma significativi man mano che le concentrazioni di glucosio aumentano. Tali caratteristiche hanno ovviamente suscitato parecchio interesse anche nell'ottica di poter trattare il diabete di tipo 2 con farmaci capaci di mimare l'azione del GLP-1 o inibire la sua degradazione ^{33 34}.

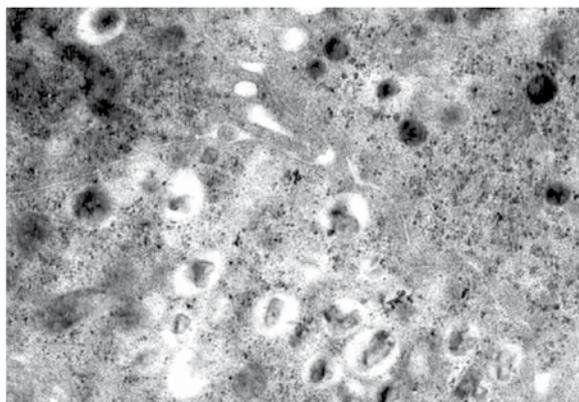
Conclusioni

Il diabete mellito di tipo 2 insorge e progredisce quando si manifesta e nel tempo si aggrava un danno di sopravvivenza e funzionale a livello delle cellule beta pancreatiche. Alterazioni funzionali delle cellule alfa possono contribuire a esacerbare il quadro metabolico. Centrale a qualunque tipo di trattamento del diabete di tipo 2 dovrà quindi essere una strategia volta alla protezione della cellula beta, associata, auspicabilmente, alla correzione dei difetti delle cellule alfa.

Figura 7. Microscopia elettronica di cellule beta normali e in caso di diabete di tipo 2. Si notano meno granuli di insulina nella cellula beta diabetica (adattata da Marchetti et al., 2004 ²⁵).



Controlli



Diabete di tipo 2

Bibliografia

- 1 Zimmet P, Alberti KG, Shaw J. *Global and societal implications of the diabetes epidemic*. Nature 2001;414:782-7.
- 2 Hogan P, Dall T, Nikolov P. *Diabetes: economic costs of diabetes in the U.S. in 2002*. Diabetes Care 2003;26:917-32.
- 3 Ferrannini E, Mari A. *Beta-cell function and its relation to insulin action in humans: a critical appraisal*. Diabetologia 2004;47:943-56.
- 4 Dunning BE, Foley JE, Ahren B. *Alpha cell function in health and disease: influence of glucagon-like peptide-1*. Diabetologia 2005;48:1700-13.
- 5 Jansson L. *The regulation of pancreatic islet blood flow*. Diabetes Metab Rev 1994;10:407-16.
- 6 Irwin DM. *Molecular evolution of proglucagon*. Regul Pept 2001;98:1-12.
- 7 Sinclair EM, Drucker DJ. *Proglucagon-derived peptides: mechanisms of action and therapeutic potential*. Physiology 2005;20:357-65.
- 8 Straub SG, Sharp GW. *Glucose-stimulated signaling pathways in biphasic insulin secretion*. Diabetes Metab Res Rev 2000;18:451-63.
- 9 Marchetti P, Scharp DW, Mclear M, Gingerich R, Finke E, Olack B, et al. *Pulsatile insulin secretion from isolated human pancreatic islets*. Diabetes 1994;43:827-30.
- 10 Buchanan TA. *Pancreatic beta-cell loss and preservation in type 2 diabetes*. Clin Ther 2003;25(Suppl.B):32-46.
- 11 Rhodes CJ. *Type 2 diabetes - a matter of beta-cell life and death?* Science 2005;307:380-4.
- 12 Baron AD, Schaeffer L, Shragg P, Kolterman OG. *Role of hyperglucagonemia in maintenance of increased rates of hepatic glucose output in type II diabetics*. Diabetes 1987;36:274-83.
- 13 Ohneda A, Watanabe K, Horigome K, Sakai T, Kai Y, Oikawa S. *Abnormal response of pancreatic glucagon to glycemic changes in diabetes mellitus*. J Clin Endocrinol Metab 1978;46:504-10.
- 14 Hamaguchi T, Fukushima H, Uehara M, Wada S, Shirotani T, Kishikawa H, et al. *Abnormal glucagon response to arginine and its normalization in obese hyperinsulinemic patients with glucose intolerance: importance of insulin action on pancreatic alpha cells*. Diabetologia 1991;34:801-6.
- 15 Unger RH, Aguilar-Parada E, Muller WA, Eisentraut AM. *Studies of pancreatic alpha cell function in normal and diabetic subjects*. J Clin Invest 1970;49:847-8.
- 16 Yoon KH, Ko SH, Cho JH, Lee JM, Ahn YB, Song KH, et al. *Selective beta-cell loss and alpha-cell expansion in patients with type 2 diabetes mellitus in Korea*. J Clin Endocrinol Metab 2003;88:2300-8.
- 17 Deng S, Vatamaniuk M, Huang X, Doliba N, Lian MM, Frank A, et al. *Structural and functional abnormalities in the islets isolated from type 2 diabetic subjects*. Diabetes 2004;53:624-32.
- 18 Marchetti P, Del Prato S, Lupi R, Del Guerra S. *The pancreatic beta-cell in human type 2 diabetes*. Nutr Metab Cardiovasc Dis 2006;16(Suppl.1):3-6.
- 19 Sladek R, Rocheleau G, Rung J, Dina C, Shen L, Serre L, et al. *A genome-wide association study identifies novel risk loci for type 2 diabetes*. Nature 2007;445:881-5.
- 20 Kaise N, Leibowitz G, Neshor R. *Glucotoxicity and beta-cell failure in type 2 diabetes mellitus*. J Pediatr Endocrinol Metab 2003;16:5-22.
- 21 Poitout V, Robertson RP. *Minireview: secondary beta-cell failure in type 2 diabetes - a convergence of glucotoxicity and lipotoxicity*. Endocrinology 2002;143:339-42.
- 22 Unger RH. *Lipotoxic diseases*. Annu Rev Med 2002;53:319-36.
- 23 Lupi R, Dotta F, Marselli L, Del Guerra S, Masini M, Santangelo C, et al. *Prolonged exposure to free fatty acids has cytostatic and pro-apoptotic effects on human pancreatic islets: evidence that beta-cell death is caspase mediated, partially dependent on ceramide pathway, and Bcl-2 regulated*. Diabetes 2002;51:1437-42.
- 24 Prentki M, Nolan CJ. *Islet beta cell failure in type 2 diabetes*. J Clin Invest 2006;116:1802-12.
- 25 Marchetti P, Del Guerra S, Marselli L, Lupi R, Masini M, Pollera M, et al. *Pancreatic islets from type 2 diabetic patients have functional defects and increased apoptosis that are ameliorated by metformin*. J Clin Endocrinol Metab 2004;89:5535-41.
- 26 Del Guerra S, Lupi R, Marselli L, Masini M, Bugliani M, Sbrana S, et al. *Functional and molecular alterations of pancreatic islets in human type 2 diabetes*. Diabetes 2005;54:727-35.
- 27 Lin JM, Febregat ME, Gomis R, Bergsten P. *Pulsatile insulin release from islets isolated from three subjects with type 2 diabetes*. Diabetes 2002;51:988-93.
- 28 Leahy JL. *Pathogenesis of type 2 diabetes mellitus*. Arch Med Res 2005;36:197-209.
- 29 Butler AE, Janson J, Bonner-Weir S, Ritzel R, Rizza RA, Butler PC. *Beta-cell deficit and increased beta-cell apoptosis in humans with type 2 diabetes*. Diabetes 2003;52:102-10.
- 30 Donath MY, Halban PA. *Decreased beta-cell mass in diabetes: significance, mechanisms and therapeutic implications*. Diabetologia 2004;47:581-9.
- 31 Nauck MA, Holst JJ, Siegel EG, Allen RC, Eaton RP, Ebert R, et al. *Incretin effects of increasing glucose loads in man calculated from venous insulin and c-peptide responses*. J Clin Endocrinol Metab 1986;63:492-8.
- 32 Drucker DJ. *Biological actions and therapeutic potential of the glucagonlike peptides*. Gastroenterology 2002;122:531-44.
- 33 Drucker DJ, Nauck MA. *The incretin system: glucagon-like peptide-1 receptor agonists and dipeptidyl-peptidase-4 inhibitors in type 2 diabetes*. Lancet 2006;368:1696-705.
- 34 Campbell RK. *Rationale for dipeptidyl peptidase 4 inhibitors: a new class of oral agents for the treatment of type 2 diabetes mellitus*. Ann Pharmacother 2007;41:51-60.
- 35 Perfetti R, Merkel P. *Glucagon-like peptide-1: a major regulator of pancreatic β -cell function*. Eur J Endocrinol 2000;143:717-25.
- 36 Doyle ME, Egan JM. *Mechanisms of action of glucagon-like peptide 1 in the pancreas*. Pharmacol Ther 2007;113:546-93.

Trattamento farmacologico della polineuropatia diabetica sintomatica: efficacia e sicurezza d'uso dell'acido α -lipoico (studio SYDNEY 2)

La neuropatia diabetica è una complicanza molto invalidante, responsabile di un peggioramento della qualità di vita del paziente e impegnativa dal punto di vista sia diagnostico sia terapeutico.

La neuropatia diabetica è una patologia molto frequente (ne sono affetti oltre l'80% dei pazienti con oltre 20 anni di malattia) e di essa esistono diverse varianti cliniche (Tab. I), anche se la localizzazione più frequente (come le angiopatie) è a livello degli arti inferiori (neuropatia sensitivo-motoria simmetrica distale) presente in almeno 1/4 dei diabetici.

Le manifestazioni cliniche della neuropatia dipendono dalla sede e dal tipo di fibre coinvolte nel danno neurologico; per esempio, l'interessamento del sistema vegetativo (sindrome di Turner) provoca alterazioni della temperatura, del colorito o della sudorazione agli arti, con disturbi funzionali dell'apparato genito-urinario e/o disfunzione erettile.

Nel caso della neuropatia periferica, invece, i sintomi sono: ipostenia, atrofia muscolare, fascicolazioni, crampi, iporeflessia tendinea e soprattutto dolore che si può accompagnare a parestesie o iperestesie.

Il dolore neuropatico affligge il 16% dei pazienti diabetici ¹ e peggiora sostanzialmente la loro qualità di vita, interferendo anche con il sonno ².

I deficit neuropatici, inoltre, come la compromissione della funzione sensoriale sono importanti fattori di rischio nello sviluppo delle ulcere neuropatiche dei piedi ³.

La neuropatia diabetica è causata da due meccanismi eziopatogenetici:

1. il danno vascolare (micro- e macro-angiopatico);
2. la ridotta capacità rigenerativa del danno neurologico dovuto all'iperglicemia, che induce da un lato una glicazione non enzimatica (danno diretto) delle proteine mieliniche e strutturali del nervo (mielina, tubulina, neurofilamenti) e dall'altro un'eccessiva produzione di sorbitolo nelle cellule di Schwann e conseguente danno della membrana cellulare (danno indiretto).

Per la diagnosi della neuropatia diabetica sono fondamentali l'anamnesi e l'esame obiettivo eseguito periodicamente

Tabella I. Forme di neuropatia diabetica.

Neuropatia sensitivo-motoria simmetrica distale
Pseudotabe diabetica
Radicolopatia motoria o mononeuropatia
Neuropatia dei nervi cranici
Interessamento neurovegetativo

specie a livello del piede, con valutazione della sensibilità vibratoria, tattile (monofilamento), termica, dei riflessi e della motilità e forza. L'elettromiografia è utile, anche se bisogna ricordare che essa può risultare non significativa in alcuni casi (soprattutto nelle forme iniziali).

Tra le complicanze croniche del diabete, la neuropatia è la più sensibile al controllo glicemico e presenta una correlazione con la durata e la gravità dell'iperglicemia, sia nel diabete di tipo 1 sia in quello di tipo 2. In alcuni casi la sola riduzione della glicemia è in grado di migliorare la sintomatologia dolorosa, ma il più delle volte è necessario ricorrere a una terapia con farmaci specifici.

A tal proposito, molte molecole sono state utilizzate (analgesici, anticonvulsivanti, antidepressivi triciclici e non triciclici, benzodiazepine, fenotiazine, tramadolo, lidocaina, acido α -lipoico), ma il trattamento farmacologico specifico della polineuropatia distale dolorosa cronica rimane ancora uno spinoso problema clinico sia

Gerardo Medea

Area Metabolica SIMG, Brescia

Corrispondenza

medea.gerry@numerica.it

Aggiornamento e Formazione in Diabetologia e Malattie Metaboliche

MEDIA

per i diabetologi sia per i Medici di Medicina Generale ⁴. Alcune recenti osservazioni ^{5 6} hanno evidenziato gli effetti positivi (riduzione significativa del dolore, e delle parestesie) dell'acido α -lipoico (acido tiotico) somministrato per via endovenosa nel trattamento della polineuropatia simmetrica distale (*Distal Symmetric Polyneuropathy* [DSP]) nei soggetti diabetici ⁷⁻¹¹.

L'acido α -lipoico (α -Lipoic Acid [ALA]) è un agente antiossidante capace di ridurre l'aumentato stress ossidativo indotto dall'iperglicemia, con probabili effetti positivi anche sulla diffusione endoteliale attraverso meccanismi antinfiammatori e antitrombotici ¹².

Un recentissimo trial pubblicato sul n. 29 di *Diabetes Care* nell'anno 2006 (SYDNEY 2) ¹³ ha valutato, in un piccolo gruppo di pazienti diabetici, l'efficacia sul dolore neuropatico dell'ALA somministrato per via orale (invece che per via endovenosa). La formulazione ad alto rilascio (HR) di ALA usata in questo studio è stata, infatti, specificatamente sviluppata per ridurre la variabilità relativamente alta dei livelli plasmatici del farmaco dopo somministrazione orale della formulazione convenzionale.

Lo studio multicentrico SYDNEY 2 ha reclutato un gruppo di pazienti diabetici (n = 187) con DSP sintomatica, che dopo un trattamento con placebo una volta al giorno per 1 settimana (fase di *run-in* in singolo cieco) sono stati assegnati (n = 181) in modo randomizzato a ricevere i seguenti trattamenti una volta al giorno per 5 settimane consecutive: placebo, n = 43; ALA600 mg, n = 45; ALA1200 mg, n = 47; 1800 mg, n = 46 (fase di trattamento in doppio cieco).

Le caratteristiche cliniche dei pazienti randomizzati sono mostrate in Tabella II.

I criteri di inclusione alla visita di screening sono stati: età compresa fra 18 e 74 anni, diabete (tipo 1 o 2) secondo quanto definito dai criteri dell'*American Diabetes Association*, durata del diabete ≥ 1 anno, emoglobina glicosilata (HbA_{1c}) $< 10\%$, DSP sintomatica attribuibile a diabete dopo una minuziosa esclusione di altre cause

Tabella II. Caratteristiche cliniche nella popolazione *intention-to-treat*.

	Placebo	ALA600	ALA1200	ALA1800
N.	43	45	47	46
Età (anni)	57 \pm 11	56 \pm 12	59 \pm 12	59 \pm 9
Sesso (% maschi)	35	44	40	41
Indice di Massa Corporea (BMI) (kg/m ²)	29,1 \pm 4,4	28,7 \pm 3,9	30,9 \pm 4,5	28,4 \pm 4,8
Pressione sanguigna sistolica (mmHg)	134 \pm 19	134 \pm 16	141 \pm 17	135 \pm 10
Pressione sanguigna diastolica (mmHg)	81 \pm 9	80 \pm 10	83 \pm 7	82 \pm 9
Frequenza cardiaca (bpm)	73 \pm 9	74 \pm 12	73 \pm 10	72 \pm 8
Tipo di diabete (% tipo 2)	84	82	83	85
Durata del diabete (anni)	14 \pm 10	13 \pm 8	14 \pm 10	15 \pm 11
Tattamento con insulina (%)	42	60	53	57
Tattamento con agenti antidiabetici orali (%)	74	67	64	50
HbA _{1c} (%)	0	11	11	9
Fumatori (%)*	0	11	11	9
Ipertensione (%)	61	69	68	72
Stadio della polineuropatia (% stadio 2a)	93	82	89	98
Durata della polineuropatia (anni)	4,2 \pm 3,2	4,8 \pm 3,9	5,0 \pm 3,8	4,9 \pm 4,0
Retinopatia (%)	51	67	75	74
Nefropatia (%)	26	20	17	22

Dati espressi come medie \pm SD salvo diversamente indicato. * Fumatori negli ultimi 2 anni.

di neuropatia, punteggio complessivo dei sintomi (*Total Symptom Score* [TSS]) > 7,5 punti, sottopunteggio per gli arti inferiori del punteggio del peggioramento della neuropatia (*Neuropathy Impairment Score* [NIS]) \geq 2 punti, e sensazione di dolore secondo il test della puntura di spillo assente o diminuita. Il TSS è la somma di presenza, gravità e durata dei quattro sintomi sensoriali neuropatici positivi principali: dolore lancinante/pungente, dolore bruciante, parestesia e intorpidimento durante il sonno. Il NIS è la somma dei punteggi di un gruppo standard di esami relativi la forza muscolare (da 0 = normale a 4 = paralisi), i riflessi (da 0 = normali a 2 = assenti con rafforzamento), e tocco-pressione, vibrazione, posizione e movimento articolare, e puntura di spillo (da 0 = normale a 2 = assente per ciascuna modalità) dell'indice dito e alluce, e viene calcolato per entrambi i lati del corpo. L'*end-point* primario dello studio era confrontare la variazione del TSS tra il basale e la fine del trattamento per ciascun gruppo ricevente ALA rispetto al gruppo placebo. Gli *end-points* secondari erano, invece, le variazioni del

punteggio del NIS (vedi sopra) e della neuropatia (*Neuropathy Symptoms and Change* [NSC])¹⁴ che derivano dalle risposte a 38 domande (debolezza muscolare, domande 1-19; sensazione, domande 20-29; e sintomi autonomici, domande 30-38).

Il TSS è stato valutato allo screening, al basale prima di iniziare il trattamento di studio, e dopo 1, 2, 3, 4 e 5 settimane di trattamento.

Tutti gli altri parametri sono stati determinati allo screening e al termine dello studio.

La valutazione globale dell'efficacia è stata stimata dal paziente come buona/molto buona, soddisfacente o insufficiente.

Risultati

Dei 181 pazienti randomizzati, un totale di 15 (8%) soggetti ha abbandonato lo studio durante il periodo di trattamento, e 166 pazienti hanno completato la sperimentazione.

La maggior parte dei pazienti (n = 12) si è ritirata dallo studio a causa degli eventi avversi: 1 nel gruppo placebo, 0 nel gruppo ALA600, 5 nell'ALA1200, e 6 nell'ALA1800. Un paziente nel gruppo ALA1800 non ha completato lo studio a causa della mancanza di ef-

Tabella III. Livelli al basale e variazioni dal basale (i valori negativi corrispondono a miglioramento) nel TSS e nei suoi sottopunteggi dopo 5 settimane di trattamento (ultimo valore ottenuto).

	Placebo	ALA600	ALA1200	ALA1800
TSS				
Basale	9,27 \pm 1,56	9,44 \pm 1,86	9,40 \pm 1,64	9,02 \pm 1,61
Variazione	-2,92 \pm 3,18	-4,85 \pm 3,03*	-4,50 \pm 3,28*	-4,70 \pm 3,54*
Dolore lancinante				
Basale	2,21 \pm 0,77	2,32 \pm 0,94	2,38 \pm 0,89	2,03 \pm 0,88
Variazione	-0,83 \pm 1,14	-1,40 \pm 1,15*	-1,56 \pm 1,07*	-1,46 \pm 1,20*
Dolore bruciante				
Basale	2,11 \pm 0,87	2,21 \pm 1,07	2,17 \pm 1,05	2,15 \pm 1,03
Variazione	-0,50 \pm 1,15	-1,32 \pm 1,07*	-1,09 \pm 1,19*	-1,15 \pm 1,41*
Parestesia				
Basale	2,21 \pm 0,63	2,32 \pm 0,80	2,12 \pm 0,80	2,17 \pm 0,69
Variazione	-0,80 \pm 1,17	-1,16 \pm 1,26	-0,85 \pm 1,21	-1,12 \pm 1,20
Intorpidimento				
Basale	2,74 \pm 0,67	2,58 \pm 0,67	2,73 \pm 0,66	2,67 \pm 0,72
Variazione	-0,79 \pm 1,09	-0,97 \pm 1,06	-0,99 \pm 1,13	-0,98 \pm 1,16

Dati espressi come medie \pm SD. * p < 0,05 vs. placebo.

ficacia; altri due pazienti, uno nel gruppo ALA1200 e uno nel gruppo ALA1800, hanno abbandonato lo studio per altre ragioni.

Dopo 5 settimane di trattamento, si è osservata una riduzione significativa del TSS medio e dei suoi sottopunteggi relativi al dolore lancinante/pungente e bruciante in tutti i bracci attivi rispetto al braccio placebo (in tutti i casi $p < 0,05$) (Tab. III).

Per quel che riguarda le parestesie e l'intorpidimento non è stata notata alcuna differenza significativa fra i tre gruppi ALA e il gruppo placebo.

I livelli medi del TSS durante il periodo di *run-in* con placebo e durante il periodo randomizzato in doppio cieco dello studio sono illustrati in Figura 1.

Il TSS si è ridotto significativamente nei gruppi ALA600, ALA1200, e ALA1800 rispetto al placebo nelle settimane 2-5 ($p < 0,05$) e nel gruppo ALA1800 rispetto al placebo nella settimana 1 ($p < 0,05$). Non sono state osservate differenze significative fra i tre gruppi ALA per quel che riguarda le variazioni nel TSS medio in nessuno degli intervalli di tempo esaminati. Le percentuali di risposta definite come una riduzione del TSS $\geq 50\%$ dopo 5 settimane sono state ($p < 0,05$):

- 62% in ALA600;

- 50% in ALA1200;
- 56% in ALA1800;
- 26% dopo la somministrazione del placebo.

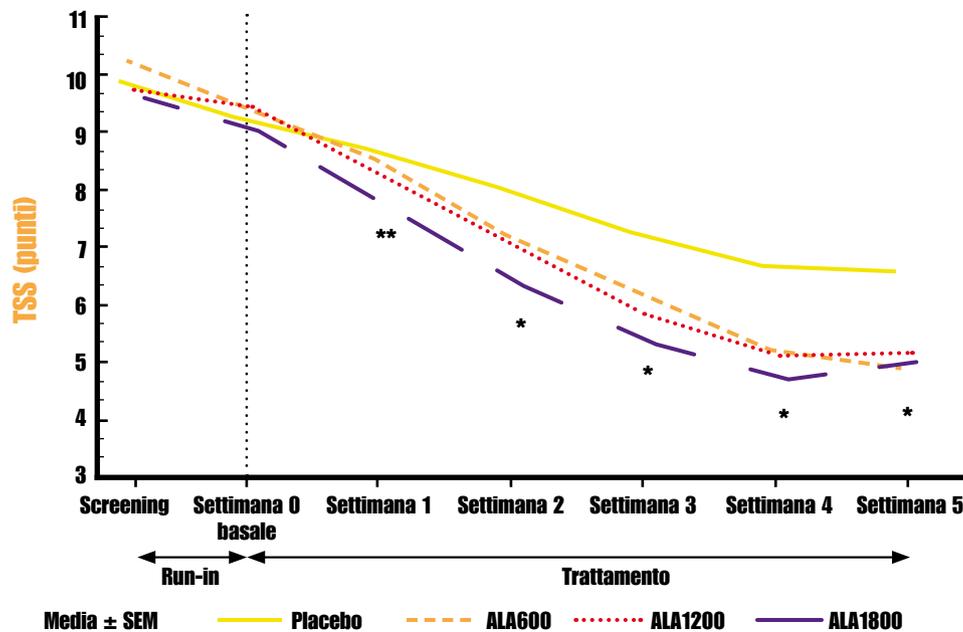
Un miglioramento significativo in numero, gravità e variazione dell'NSC è stato riscontrato in tutti i gruppi ALA rispetto al gruppo placebo (in tutti i casi $p < 0,05$, eccetto che per il numero di NSC in ALA1800: $p = 0,08$).

Per quel che riguarda le variazioni del NIS, è stato notato un miglioramento significativo in ALA1200 ($p < 0,05$) e un miglioramento *borderline* in ALA1800 vs. placebo ($p = 0,055$).

Le percentuali relative alla stima globale dell'efficacia, definita dai pazienti come buona/molto buona, soddisfacente, e insufficiente, sono state rispettivamente ($p < 0,05$ per tutti i dosaggi di ALA vs. placebo):

- gruppo placebo: 29, 40, e 32%;
- gruppo ALA600: 62, 27, e 11%;
- gruppo ALA1200: 56, 31, e 13%;
- gruppo ALA1800: 71, 21, e 9%.

Figura 1. Livelli medi del TSS su base settimanale durante il periodo di *run-in* con placebo e il periodo randomizzato in doppio cieco dello studio.



* $p < 0,05$ per ALA600, ALA1200 e ALA1800 vs. placebo; ** $p < 0,05$ per ALA1800 vs. placebo.

Gli eventi avversi verificatisi durante il trattamento sono stati:

- gruppo placebo: 9 (21%);
- gruppo ALA600: 12 (27%) ($p = 0,53$ vs. placebo);
- gruppo ALA1200: 20 (43%) ($p = 0,03$ vs. placebo);
- gruppo ALA1800: 25 (54%) ($p = 0,001$ vs. placebo).

Le percentuali di eventi avversi emersi durante il trattamento secondo i termini indicati dall'Organizzazione Mondiale della Sanità ($> 10\%$ in tutti i gruppi) sono aumentate con l'aumentare del dosaggio, e tali eventi indesiderati sono stati nausea 0,6 (13%), 10 (21%), e 22 (48%) ($p < 0,05$ per tutti i gruppi ALA vs. placebo), vomito 0,1 (2%), 2 (4%), e 12 (26%) ($p < 0,05$ per ALA1800 vs. placebo), vertigini 0,2 (4%), 2 (4%), e 5 (11%), rispettivamente ($p = 0,056$ per ALA1800 vs. placebo).

Conclusioni

I risultati dello studio clinico SYDNEY 2 dimostrano che il trattamento orale con ALA per 5 settimane ha migliorato alcuni sintomi sensoriali positivi stimati attraverso il TSS in pazienti diabetici con DSP. Questo effetto complessivo non è stato dipendente dal dosaggio ed è stato notato dopo una settimana con ALA1800 e dopo 2 settimane con ALA600 e ALA1200. Tra i singoli sintomi del TSS, è stato osservato un miglioramento del dolore lancinante e bruciante ma non della parestesia e dell'intorpidimento. L'analisi della sicurezza ha rivelato un profilo di sicurezza complessivo favorevole per il basso dosaggio. Nessuno dei pazienti del gruppo ALA600 ha abbandonato lo studio, mentre con i dosaggi più alti 5 di 47 (11%) e 6 di 46 (13%) pazienti si sono ritirati a causa degli eventi avversi durante il trattamento con ALA1200 e ALA1800, rispettivamente.

L'efficacia di ALA 600-1800 mg per 5 settimane sui sintomi neuropatici sembra pertanto essere paragonabile a quella che consegue al trattamento endovenoso con 600 mg/die per 3 settimane⁵.

Poiché non si sono osservate differenze significative di efficacia con i tre dosaggi di ALA utilizzati e dato che i dosaggi superiori hanno determinato un aumento delle percentuali di effetti collaterali gastrointestinali, quello di 600 mg una volta al giorno sembra costituire il dosaggio orale più appropriato.

Non è noto se l'effetto favorevole osservato a breve termine con ALA sui sintomi e sui deficit neuropatici si possa tradurre anche in un rallentamento a lungo termine della progressione della polineuropatia diabetica.

Considerando (in base ai risultati osservati in precedenti studi in cui erano stati usati analgesici per il dolore neuropatico) che una risposta corrispondente a una riduzione dei sintomi neuropatici di almeno il 50% dopo 3 settimane è clinicamente significativa, ed essendo stati nello studio SYDNEY 2 i tassi di risposta del 50-62% nei pazienti trattati con ALA e del 26% in quelli che hanno ricevuto placebo, si può ipotizzare che almeno il 50% dei pazienti diabetici con DSP e dolore neuropatico potrebbe ottenere risultati positivi se trattato con ALA 600 mg/die.

Bibliografia

- 1 Daousi C, MacFarlane IA, Woodward A, Nurmikko TJ, Bundred PE, Benbow SJ. *Chronic painful peripheral neuropathy in an urban community: a controlled comparison of people with and without diabetes*. Diabet Med 2004;21:976-82.
- 2 Galer BS, Ganas A, Jensen MP. *Painful diabetic neuropathy: epidemiology, pain description, and quality of life*. Diabetes Res Clin Pract 2000;47:123-8.
- 3 Abbott CA, Vileikyte L, Williamson S, Carrington AL, Boulton AJ. *Multicenter study of the incidence of and predictive risk factors for diabetic neuropathic foot ulceration*. Diabetes Care 1998;21:1071-5.
- 4 Finnerup NB, Otto M, McQuay HJ, Jensen TS, Sindrup SH. *Algorithm for neuropathic pain treatment: an evidence based proposal*. Pain 2005;118:289-305.
- 5 Ziegler D, Nowak H, Kempler P, Vargha P, Low PA. *Treatment of symptomatic diabetic polyneuropathy with the antioxidant alpha-lipoic acid: a meta-analysis*. Diabet Med 2004;21:114-21.
- 6 Ametov A, Barinov A, O'Brien P, Dyck PJ, Herman R, Litchy WJ, et al. *The sensory symptoms of diabetic polyneuropathy are improved with alpha-lipoic acid: the SYDNEY trial*. Diabetes Care 2003;26:770-6.
- 7 Ziegler D. *Thioctic acid: a critical review of its effects in patients with symptomatic diabetic polyneuropathy*. Treat Endocrinol 2004;3:173-89.
- 8 Tesfaye S. *Symptomatic diabetic peripheral neuropathy (SDPN) treatment with the PKC β inhibitor ruboxistaurin: trial design (Abstract)*. Diabetologia 2005;48(Suppl.1):353.
- 9 Bril V, Buchanan RA. *Long-term effects of ranirestat (AS-3201) on peripheral nerve function in patients with diabetic sensorimotor polyneuropathy*. Diabetes Care 2006;29:68-72.
- 10 Vincent AM, Russell JW, Low P, Feldman EL. *Oxidative stress in the pathogenesis of diabetic neuropathy*. Endocr Rev 2004;25:612-28.
- 11 Ziegler D, Sohr CGH, Nourooz-Zadeh J. *Oxidative stress and antioxidant defense in relation to the severity of diabetic poly-neuropathy and autonomic neuropathy*. Diabetes Care 2004;27:2178-83.

- ¹² Sola S, Mir MQ, Cheema FA, Khan-Merchant N, Menon RG, Parthasarathy S, et al. *Irbesartan and lipoic acid improve endothelial function and reduce markers of inflammation in the metabolic syndrome: results of the Irbesartan and Lipoic Acid in Endothelial Dysfunction (ISLAND) study*. *Circulation* 2005;111:343-8.
- ¹³ Ziegler D, Ametov A, Barinov A, Dyck PJ, Gurieva I, Low PA, et al. *Oral treatment with alpha-lipoic acid improves symptomatic diabetic polyneuropathy: the SYDNEY 2 trial*. *Diabetes Care* 2006;29:2365-70.
- ¹⁴ Ametov A, Barinov A, O'Brien P, Dyck PJ, Herman R, Litchy WJ, et al. *The sensory symptoms of diabetic polyneuropathy are improved with alfa-lipoic acid: the SYDNEY trial*. *Diabetes Care* 2003;26:770-6.

Risposte ai precedenti questionari

n. 1, vol. 7, 2007

Articolo 1

Prevenzione e terapia dell'ipoglicemia nel paziente diabetico - G. Perriello, C.G. Fanelli

1. Qual è la definizione di ipoglicemia severa?

- a. sono presenti i sintomi autonomici
- b. richiede assistenza da parte di terzi**
- c. caratterizzata da sintomi autonomici e neuroglicopenici
- d. misurazione della glicemia ≤ 70 mg/dl in assenza di sintomi
- e. nessuna delle precedenti

2. Qual è l'incidenza di ipoglicemia grave o coma nel diabete tipo 2 rispetto al diabete tipo 1?

- a. un terzo
- b. il doppio
- c. un decimo**
- d. un quinto
- e. un mezzo

3. Qual è la definizione di "hypoglycemia unawareness"?

- a. un'ipoglicemia che si manifesta senza sintomi neuroglicopenici
- b. un'ipoglicemia che si manifesta senza sintomi autonomici di allarme**
- c. un'ipoglicemia che si manifesta con sintomi autonomici di allarme
- d. un'ipoglicemia che si manifesta con sintomi neuroglicopenici
- e. assenza di ipoglicemia

4. Qual è la frequenza di ipoglicemia notturna asintomatica?

- a. 5-15%
- b. 15-25%
- c. 25-40%**
- d. 40-50%
- e. nessuna delle precedenti

Articolo 2

Percorso diagnostico-terapeutico nel diabete mellito tipo 2 dell'ASL di Varese. "Focus on" controllo glicemico e colesterolo LDL - M. Passamonti, P. Marnini, A. Goitan, D. Sinapi, P. Frattini, G. Vegeto, M.B. Prandini, F. Banfi per il "Percorso Diagnostico-Terapeutico Diabete Mellito Tipo 2 ASL Varese"

1. Qual è il target per la glicemia a digiuno, secondo quanto raccomandato dall' *American Diabetes Association* per il paziente con diabete mellito?
 - a. 70-110 mg/dl
 - b. < 120 mg/dl
 - c. **90-130 mg/dl**
 - d. 130-160 mg/dl
 - e. < 180 mg/dl

2. Nel "Percorso Diagnostico-Terapeutico per il Diabete Tipo 2 della Provincia di Varese" qual è stata la percentuale di pazienti che hanno ottenuto il target di colesterolo LDL < 100 mg/dl?
 - a. 18%
 - b. 15%
 - c. 45%
 - d. **22%**
 - e. 60%

3. Nel "Percorso Diagnostico-Terapeutico per il Diabete Tipo 2 della Provincia di Varese" qual è stata la percentuale di pazienti che hanno ottenuto il target di emoglobina glicata < 7%?
 - a. **47,8%**
 - b. 38,8%
 - c. 25,5%
 - d. 62,3%
 - e. 37,6%

4. La seguente affermazione: "il paziente il cui medico fa riferimento alle linee guida è più soddisfatto delle cure ricevute" è:
 - a. falsa
 - b. **vera**

5. Secondo i dati ottenuti dall'Istituto di Ricerca della Società Italiana di Medicina Generale, *Health Search*, qual è la media dell'HbA_{1c} nella popolazione diabetica italiana?
 - a. 8,5%
 - b. 7,8%
 - c. **7,6%**
 - d. 7,1%
 - e. 8,8%

Articolo 3

Obesità e diabete mellito tipo 2 in età adolescenziale - R. Lorini, G. d'Annunzio

1. La prevalenza dell'obesità è:

- a. 10-20% nei paesi del Nord Europa
- b. 20-35% nei paesi meridionali
- c. 20-35% nei paesi del Nord Europa
- d. 10-20% nei paesi meridionali

2. Il DMT2 nell'infanzia è:

- a. ubiquitario
- b. più frequente in alcuni gruppi etnici
- c. familiare
- d. associato a insulino-resistenza
- e. a patogenesi autoimmune

3. Il DMT2 in età adolescenziale è più frequente:

- a. nel sesso femminile
- b. nel sesso maschile
- c. non c'è differenza
- d. nei figli di genitori con DMT1

4. Tra i fattori sottoelencati, non è un fattore di rischio per DMT2:

- a. familiarità
- b. autoimmunità
- c. *acanthosis nigricans*
- d. obesità

5. La prima alterazione metabolica nel DMT2 è rappresentata da:

- a. insulino-resistenza
- b. ipoinsulinismo
- c. iperglicemia
- d. ipercolesterolemia

6. Nella terapia del DMT2 in età adolescenziale si deve iniziare con:

- a. dieta e attività fisica
- b. insulina
- c. insulina + ipoglicemizzante orale
- d. ipoglicemizzante orale