

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

A. Arcangeli

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: info@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

Lo studio DECOR (*Diabetes and Evaluation of Care: Observational Research*): audit, governo clinico e appropriatezza gestionale del diabete di tipo 2 in Medicina Generale

G. Medea, P. DiBlasi, G. Mazzaglia, U. Valentini, I. Cricelli..... 141

Sezione formativa – Articolo 1

Le nuove insuline

V. Borzi..... 148

Articoli di aggiornamento

La terapia combinata del diabete di tipo 2. Metformina e glitazoni promettono un completo controllo sull'insulino-resistenza

G.L. Viviani 157

Neuropatia diabetica dolorosa. Novità nel trattamento farmacologico

L. Scionti, F. Notarstefano, D. La Torre..... 161

Domande e risposte sui trapianti nella terapia del diabete mellito

A. Secchi 166

Terapia ipocolesterolizzante nei pazienti diabetici tipo 2: possibile uso dei fitosteroli vegetali in supporto alla dieta e/o ai farmaci

G. Medea 177

L'impiego dei prostanoidi (*iloprost*) nell'arteriopatia periferica nel paziente diabetico. Documento di consensus

N. Antonacci, V. Bertone, A.C. Bossi, C. Caravaggi, A. Ceriello, A. Cogo, M.A. Comaschi, M. Comoglio, D. Cucinotta, E. De Feo, P. Elli, G. Ghirlanda, G. Gulli, O. Ludovico, E. Manara, A. Mazzone, R. Mingardi, A. Piaggese, L. Puccio, F. Romagnoli, U. Rosanna, F. Spinelli, R. Sturmiolo, A. Tori, F. Toscanella, C. Vermigli 183

Vaccinazioni e diabete

A. Arcangeli..... 187

Caso clinico

L'emoglobina glicosilata di Daniele stenta a raggiungere il target ...

M. Passamonti 190

Report Congressi e Convegni

3° Congresso Regionale SIMG, Gela (CL), 25-26 maggio 2007

U. Alecci 193

9° Congresso Regionale SIMG, Mantova, 29-30 giugno 2007

G. Medea 194

Notizie dal web

I fitosteroli e nutrizione

G. Medea 195

Pagina per il paziente

Per voi che assumete farmaci che alterano la coagulazione del sangue. TAO e diabete

C. Artale 197

Notizie dal mondo del farmaco

Incretine e nuove classi. Aspetti clinico-farmacologici

R. Trevisan, I. Nosari..... 199

Sezione di autovalutazione

Risposte ai precedenti questionari, n. 2, vol. 7, 2007 208

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.

Il testo deve essere inviato su CD o DVD in formato Windows o Macintosh, utilizzando come software preferibilmente Microsoft Word salvando il file in formato .RTF. Evitare se possibile l'invio di dischetti 3" 1/2. Il testo può anche essere inviato per e-mail all'indirizzo lcastelli@pacinieditore.it o per FTP collegandosi (con apposito software FTP, ma non utilizzando il browser) all'indirizzo FTP: ftp.pacinieditore.it; User ID: utente9; Password: hl9861

Non utilizzare in nessun caso programmi di impaginazione grafica quali Publisher, Quark X-press o In-Design. Non formattare il testo in alcun modo (evitare stili, bordi, ombreggiature...). Non inviare PDF. Il testo e le eventuali tabelle devono essere salvati in files separati. Ogni file deve essere accompagnato dalla relativa copia cartacea. I CD/DVD devono riportare sull'apposita etichetta il nome dell'autore, il titolo abbreviato dell'articolo, il nome del/i file/s del/i documento/i. Sarebbe opportuno allegare tali informazioni in caso di invio per e-mail o FTP. 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: inviare le immagini su CD/DVD (o nelle modalità sopra indicate) esclusivamente in formato TIFF, JPEG, EPS, o PDF con risoluzione minima di 300 dpi e formato di 100 x 150 mm, in files separati dal testo e dalle tabelle. Inserire un'estensione che identifichi il formato del file (esempio: .tiff; .eps, ...).

Evitare di inserire le immagini direttamente nel file di Microsoft Word. Evitare se possibile l'invio di immagini in formato Powerpoint. I CD/DVD devono riportare sull'apposita etichetta il nome dell'Autore, il nome del/i file/s, il formato, le dimensioni e l'eventuale programma di compressione utilizzato. Sarebbe opportuno allegare tali informazioni in caso di invio per E-mail o FTP.

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 infrastruc-*

ture 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: info@pacinieditore.it

Abbonamenti

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

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

Italia € 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: info@pacinieditore.it • <http://www.pacinimedica.it>

I dati relativi agli abbonati sono trattati nel rispetto delle disposizioni contenute nel D.Lgs. del 30 giugno 2003 n. 196 a mezzo di elaboratori elettronici ad opera di soggetti appositamente incaricati. I dati sono utilizzati dall'editore per la spedizione della presente pubblicazione. Ai sensi dell'articolo 7 del D.Lgs. 196/2003, in qualsiasi momento è possibile consultare, modificare o cancellare i dati o opporsi al loro utilizzo scrivendo al Titolare del Trattamento: Pacini Editore S.p.A., via A. Gherardesca 1, 56121 Ospedaletto (Pisa).

In copertina: Atrani, Salerno

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

Premessa e razionale

I dati dello studio UKPDS (*United Kingdom Prospective Diabetes Study*)¹ hanno inequivocabilmente dimostrato che il miglioramento del controllo glicemico e pressorio nei pazienti diabetici di tipo 2 è in grado di ridurre l'incidenza e la gravità delle complicanze e quindi i costi della malattia grazie soprattutto alla diminuzione dei ricoveri ospedalieri².

D'altra parte, alcune evidenze dimostrano che i pazienti diabetici che seguono un regolare programma di follow-up hanno un miglior controllo metabolico (livello di evidenza A)³, con una riduzione dell'incidenza e della gravità delle complicanze acute e croniche del diabete mellito (livello di evidenza A)⁴.

Dati provenienti dai database della Medicina Generale (MG) (*Health Search*) confermano invece che i pazienti diabetici non seguono un regolare e ottimale follow-up in un'elevata percentuale di casi.

Anche altri studi osservazionali, quali il DAI (*Diabetes and Informatics*), lo SFIDA (*Survey of risk Factor in Italian Diabetic subjects by AMD*) e il QuED (*Qualità dell'assistenza ed Esito nei pazienti con Diabete di tipo 2*), hanno dimostrato che, nonostante il nostro Paese vanti una MG capillare e un'organizzazione in rete dei servizi di diabetologia che non ha confronti negli altri Paesi, i più importanti fattori di rischio cardiovascolare nella popolazione diabetica non sono ancora adeguatamente controllati in un'elevata percentuale di casi. In particolare, sia per quanto riguarda il controllo pressorio, sia per quanto riguarda il controllo lipidico, è emerso chiaramente come i target terapeutici sono raggiunti solo

Lo studio DECOR (*Diabetes and Evaluation of Care: Observational Research*): audit, governo clinico e appropriatezza gestionale del diabete di tipo 2 in Medicina Generale

in una minoranza di casi, mentre molti soggetti non sono trattati nonostante valori ben oltre la soglia prevista dalle Linee Guida.

Ad esempio, gli Annali AMD (*American Diabetes Association*) 2006 hanno documentato che oltre il 50% dei pazienti presenta valori di colesterolo LDL (lipoproteine a bassa densità) ≥ 130 mg/dl e circa un terzo di questi pazienti non è trattato con statine.

Il Medico di Medicina Generale (MMG), d'altra parte, ha un ruolo importante nella gestione dei pazienti diabetici di tipo 2. Almeno il 50% di questi pazienti in carico al medico di famiglia si trova, infatti, in una condizione clinica per cui essi potrebbero essere prevalentemente assistiti dal MMG, con controlli periodici e con una bassa intensità di intervento da parte della struttura specialistica.

I MMG, dunque, devono sempre più sviluppare e migliorare le loro competenze in ambito diabetologico, sia per l'esplosione epidemiologica della malattia sia perché, nel sistema "integrato" di gestione delle patologie croniche (diabete mellito in testa), il loro ruolo viene considerato sempre più determinante.

Se tra le componenti chiave di un processo di *clinical governance* (Fig. 1) ci sono anche lo sviluppo, l'applicazione e la valutazione dell'attività professionale (*audit* clinico), è molto interessante allora verificare se i MMG – lavorando per obiettivi, avendo come punto di riferimento le migliori evidenze cliniche e indicatori e standard di qualità, attuando innovative procedure di *audit* – possono migliorare l'ap-

Gerardo Medea, Patrizia DiBlasi¹,
Giampiero Mazzaglia²,
Umberto Valentini³, Iacopo Cricelli⁴

Responsabile Area Metabolica SIMG,
Brescia; ¹ Sviluppo Medico GSK, Verona;

² Responsabile Servizi Epidemiologici
Health Search, SIMG Firenze;

³ Responsabile U.O. Diabetologia,
Spedali Civili Brescia;

⁴ Genomedics s.r.l., Firenze

Corrispondenza

Gerardo Medea
medea.gerry@numerica.it

Figura 1. Componenti della Clinical Governance.

- **Clinical effectiveness**
- **Clinical audit**
- **Risk management**
- **Education and training**
- **Research and development**
- **Openess**



proprietà e l'efficacia nell'assistenza ai pazienti diabetici di tipo 2 realizzando, in pratica (almeno in alcune delle sue parti), un vero processo di *clinical governance*.

A tal fine è necessario attivare "reti virtuali" di MMG che, utilizzando una medesima cartella clinica elettronica "strutturata per problemi", forniscano dati omogenei e tra loro confrontabili relativi all'assistenza dei pazienti diabetici. La costruzione di report clinici con indicatori epidemiologici, di processo ed esito (confrontati con standard di qualità praticabile), può consentire ai medici di attivare un processo virtuoso di miglioramento continuo dell'assistenza, mediante il *self-audit* e il confronto tra pari.

Anche diverse organizzazioni sanitarie internazionali, pubbliche e private (ad es. il progetto *National Diabetes Quality Improvement Alliance* [NDQIA]) hanno recentemente promosso iniziative per misurare e migliorare la qualità della cura nei pazienti con diabete basandosi sull'impiego degli "indicatori di qualità della cura".

Lo studio DECOR, dunque, nasce sulla base di questi ragionamenti e con lo scopo di valutare se l'*audit* (singolo e in gruppo), attuato mediante l'analisi periodica di dati estratti dalla cartelle cliniche informatizzate, migliora alcuni indicatori di processo ed esito intermedio nei pazienti diabetici tipo 2 assistiti nel *setting* della MG.

Obiettivi e metodologia dello studio DECOR

Lo studio osservazionale e multicentrico DECOR (organizzato e coordinato dalla SEMG [Scuola Europea di Medicina Generale]) si propone di reclutare 6000 pazienti diabetici tipo 2, di età > 18 anni, che (previo consenso informato) saranno monitorati per 3 anni nella normale pratica clinica del *setting* della MG. I MMG coinvolti nello studio sono circa 210, omogeneamente distribuiti in 21 province italiane.

I medici (trattandosi di uno studio osservazionale) non hanno alcun vincolo o obbligo relativamente alla gestione clinica del paziente. Pertanto, la richiesta di esami di laboratorio e/o di accertamenti strumentali e le decisioni terapeutiche sono totalmente delegate al medico di fami-

Tabella 1. Dati clinici da registrare nella cartella clinica *Milieu* e relativi allo studio DECOR.

Accessi per qualsiasi motivo
Diagnosi di diabete tipo 2 (codice ICD9 250.00)
Emoglobina glicosilata
Microalbuminuria/macroalbuminuria
Assetto lipidico (C-HDL, trigliceridi colesterolo totale e LDL calcolato)
Creatinina
Fondo oculare e/o visite oculistiche
ECG e/o visita cardiologica
Automonitoraggio diabete
Pressione arteriosa
BMI e abitudine al fumo
Terapie farmacologiche (tutte)
Ricoveri per qualsiasi motivo
Visite diabetologiche per qualsiasi motivo
Diagnosi di:
• TIA-ictus (codici ICD9 435.9, 436),
• angina-infarto miocardico (codici ICD9 da 410 a 414)
• amputazioni diabetiche (codice ICD9 785.4)
• seguenti neoplasie: mammella (codici ICD9 da 174.00 a 175.9), colon (codici ICD9 153%), fegato (codici ICD9 155%), stomaco (codici ICD9 151%), polmone (codici ICD9 162%), pancreas (codici ICD9 157%), prostata (codici ICD9 185 e 233.4)
• insufficienza renale cronica (ICD9 585)

glia che dovrà decidere in base alle esigenze del singolo caso e di concerto con il diabetologo di riferimento. Ai MMG è richiesto solo di seguire le indicazioni che derivano dalle linee guida accreditate (ADA e raccomandazioni AMD [Associazione Diabetologi Italiani] - SID [Società Italiana di Diabetologia] - SIMG [Società Italiana di Medicina Generale] 2001) ^{5 6} e dalla buona pratica clinica.

Il protocollo dello studio, tuttavia, richiede al medico di registrare puntualmente tutti i dati del paziente nella cartella clinica elettronica *Millewin* (Tab. I).

L'obiettivo principale dello studio DECOR è valutare se in un gruppo di pazienti diabetici tipo 2 assistiti in condizioni di normale pratica clinica dai MMG coinvolti in un programma di *audit*, attuato analizzando periodicamente report di dati clinici, migliora o si mantiene:

- il controllo glicometabolico (emoglobina glicosilata [HbA_{1c}] < 7%);
- il controllo pressorio (< 130-80 mmHg);
- l'appropriato follow-up della malattia.

Gli obiettivi secondari dello studio consistono invece nel valutare nella coorte di pazienti diabetici tipo 2 reclutati:

- le modificazioni rispetto al basale del profilo lipidico (colesterolo totale, trigliceridi, C-HDL [lipoproteine ad alta densità], C-LDL);
- l'appropriato utilizzo dei farmaci antidiabetici orali;
- l'incidenza di:
 - infarto-angina, amputazioni diabetiche, attacco ischemico transitorio (TIA), ictus;
 - micro-macroalbuminuria;
 - insufficienza renale cronica;
 - ricoveri per qualsiasi motivo;
 - insufficienza renale cronica;
 - neoplasie maligne (colon, polmone, mammella, stomaco, fegato, pancreas, prostata);
- la prevalenza delle consulenze diabetologiche in rapporto al compenso glicometabolico e alle complicanze cardiovascolari.

L'aspetto metodologico innovativo dello studio DECOR riguarda, però, soprattutto i metodi e gli strumenti dell'*audit*. Ogni MMG partecipante allo studio, infatti, ha a disposizione un software (Fig. 2) che, utilizzando il database della cartella clinica *Millewin*, permette in tempo reale di:

- estrarre l'elenco dei pazienti diabetici reclutati;

Figura 2. Schermata di ingresso del software DECOR.

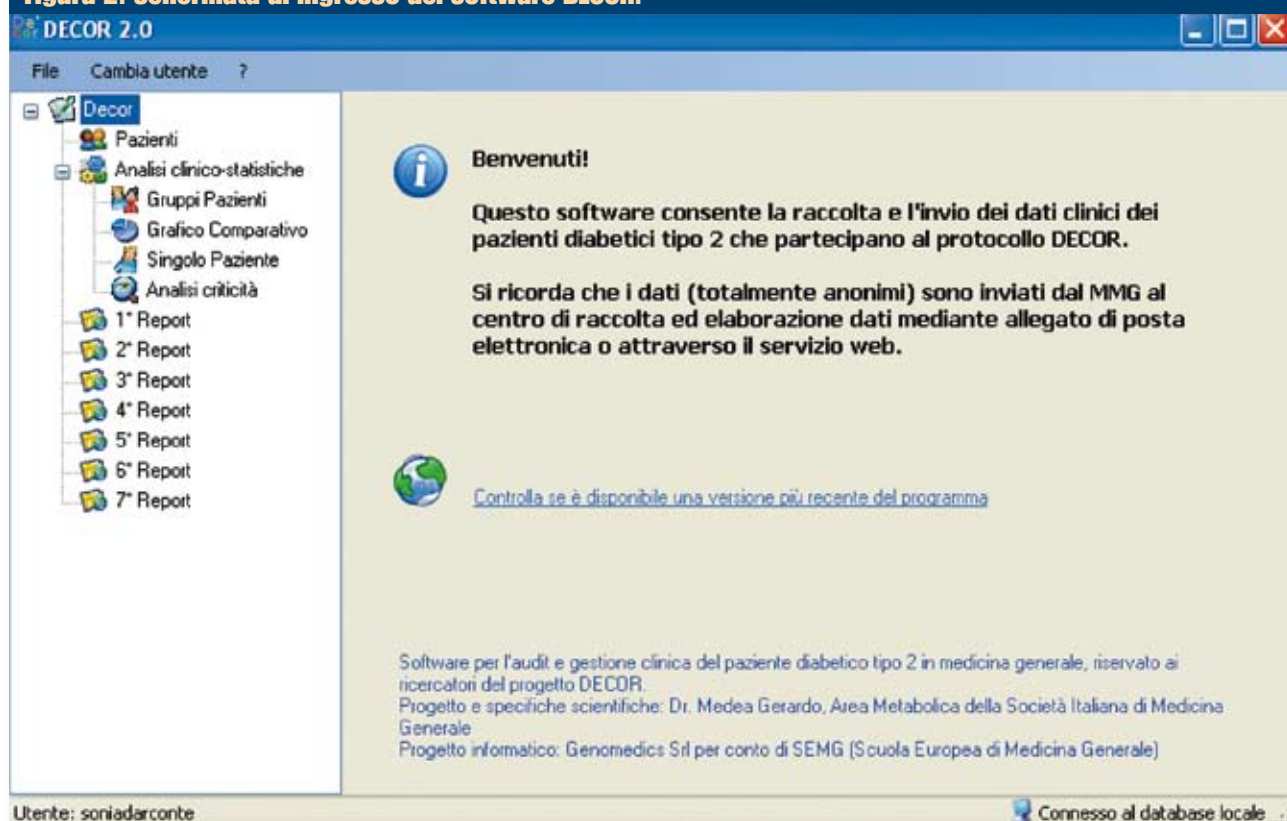


Figura 3. Alcuni indicatori di processo estratti col software DECOR.

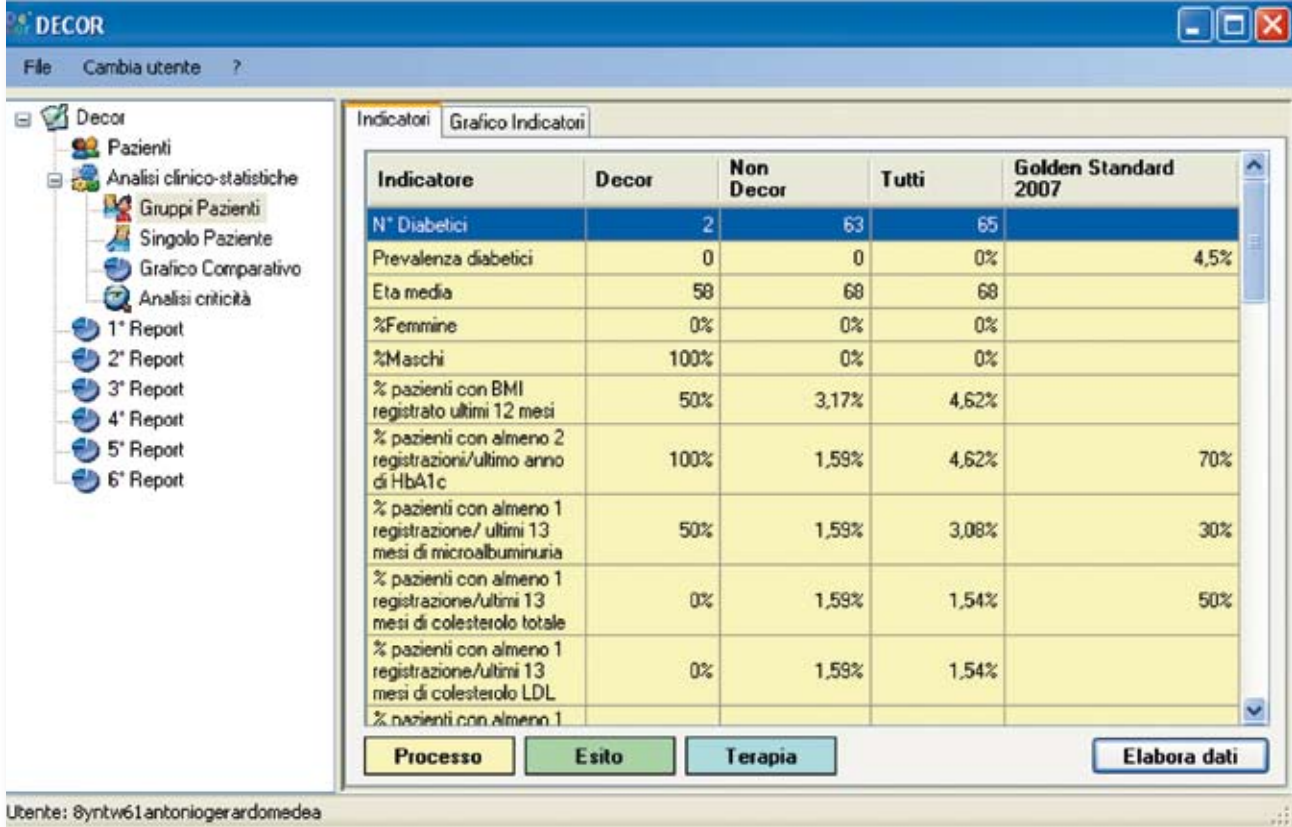


Figura 4. Alcuni indicatori di esito intermedio estratti col software DECOR.

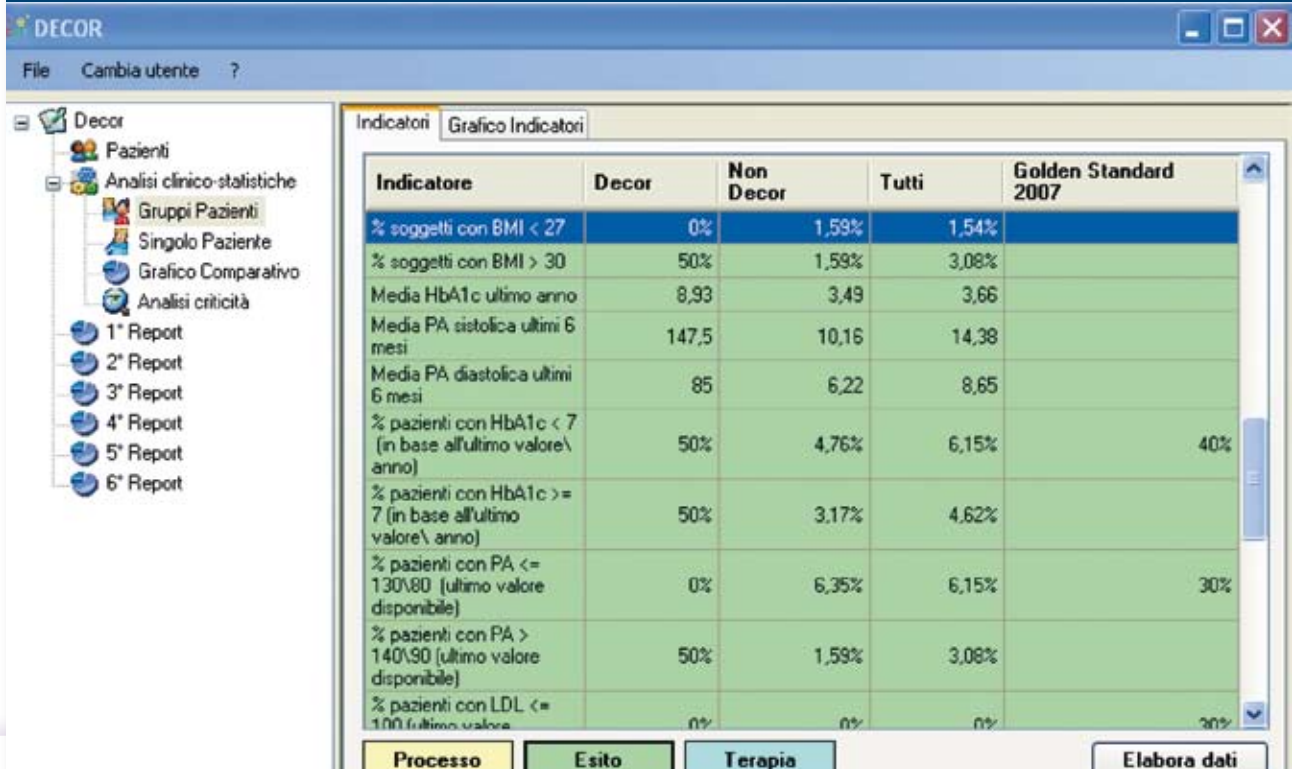


Figura 5. Report di un singolo paziente diabetico estratto col software DECOR.

Dati clinici del paziente: BESCHI GIOVANNI

Indicatori Grafico Indicatori

Indicatore	Paziente	Golden Standard 2007
N° Diabetici	1	
Prevalenza diabetici	0	4,5%
Eta media	59	
%Femmine	0%	
%Maschi	100%	
% pazienti con BMI registrato ultimi 12 mesi	0%	
% pazienti con almeno 2 registrazioni/ultimo anno di HbA1c	0%	70%
% pazienti con almeno 1 registrazione/ultimi 13 mesi di microalbuminuria	0%	30%
% pazienti con almeno 1 registrazione/ultimi 13 mesi di colesterolo totale	0%	50%
% pazienti con almeno 1 registrazione/ultimi 13 mesi di colesterolo LDL	0%	
% pazienti con almeno 1 registrazione/ultimi 18 mesi del fundus	0%	50%

Processo Esito Terapia

- elaborare un report con indicatori di processo (Fig. 3) ed esito intermedio (Fig. 4) relativi all'intera coorte di pazienti oppure di un singolo paziente (Fig. 5);
- individuare pazienti con alcune criticità nella gestione clinica (Fig. 6);
- inviare periodicamente (ogni 6 mesi) via internet i medesimi report al centro di elaborazione dati per l'elaborazione di report relativi all'intera coorte di pazienti diabetici reclutati nello studio.

Il centro di coordinamento invia, successivamente tramite posta elettronica, l'elaborazione statistica commentata dei dati a ciascun MMG ricercatore. L'intera procedura ha anche il vantaggio di evitare la digitazione dei dati e rende più rapidi e immediati i calcoli statistici.

Con questa procedura, pertanto, è possibile attuare due tipi di *audit*:

1. *l'audit* interno, attuato mediante l'analisi da parte di ciascun MMG dei report individuali e relativi ai dati clinici dei propri pazienti diabetici. Questa valutazione dovrà essere attuata almeno ogni 3-6 mesi, anche se in realtà è praticabile anche quotidianamente, grazie al software che consente un'analisi molto rapida dei dati registrati;
2. *l'audit* esterno, attuato mediante l'analisi da parte dei gruppi locali/provinciali di MMG, dei report semestrali relativi ai dati clinici dell'intera coorte di pazienti diabetici. Questa valutazione dovrà essere attuata una volta l'anno ed è supportata dalla consulenza di un diabetologo.

I medici analizzano e valutano i report sulla base degli indicatori e standard di qualità elencati nelle Tabelle II

e III. Il disegno complessivo dello studio è riassunto nella Figura 7.

Stato dell'arte dello studio DECOR

Lo studio DECOR, iniziato ufficialmente nel settembre 2006, ha cominciato a reclutare i pazienti diabetici solo nel mese di novembre 2006 a causa dei prevedibili ritardi nella concessione dell'autorizzazione a procedere da parte dei comitati etici delle diverse ASL coinvolte. Al 31 dicembre 2006 sono pervenuti i dati di circa 40 MMG (su un totale di 210 medici cooptati nello studio) relativi a 1603 pazienti (su un totale previsto di circa 6000) con un'età media 67 anni di cui il 45,4% femmine e il 54,5% maschi.

I dati si riferiscono alle informazioni registrate nelle cartelle cliniche dei MMG relative ai 12-18 mesi precedenti l'inizio dello studio. La *base-line* di tutti i 6000 pazienti diabetici tipo 2 previsti dallo studio sarà invece disponibile con il secondo report di dati, la cui spedizione è avvenuta le prime due settimane di giugno 2007 (comunicazione dei risultati prevista in dicembre 2007). I primi dati rivelano già alcuni buoni risultati e qualche criticità. Per esempio, risulta già abbastanza elevata la percentuale di pazienti che hanno almeno una registrazione negli ultimi

MEDIA
 Aggiornamento e Formazione in Diabetologia e Malattie Metaboliche

Figura 6. Criticità nella gestione dei diabetici analizzabili col software DECOR.

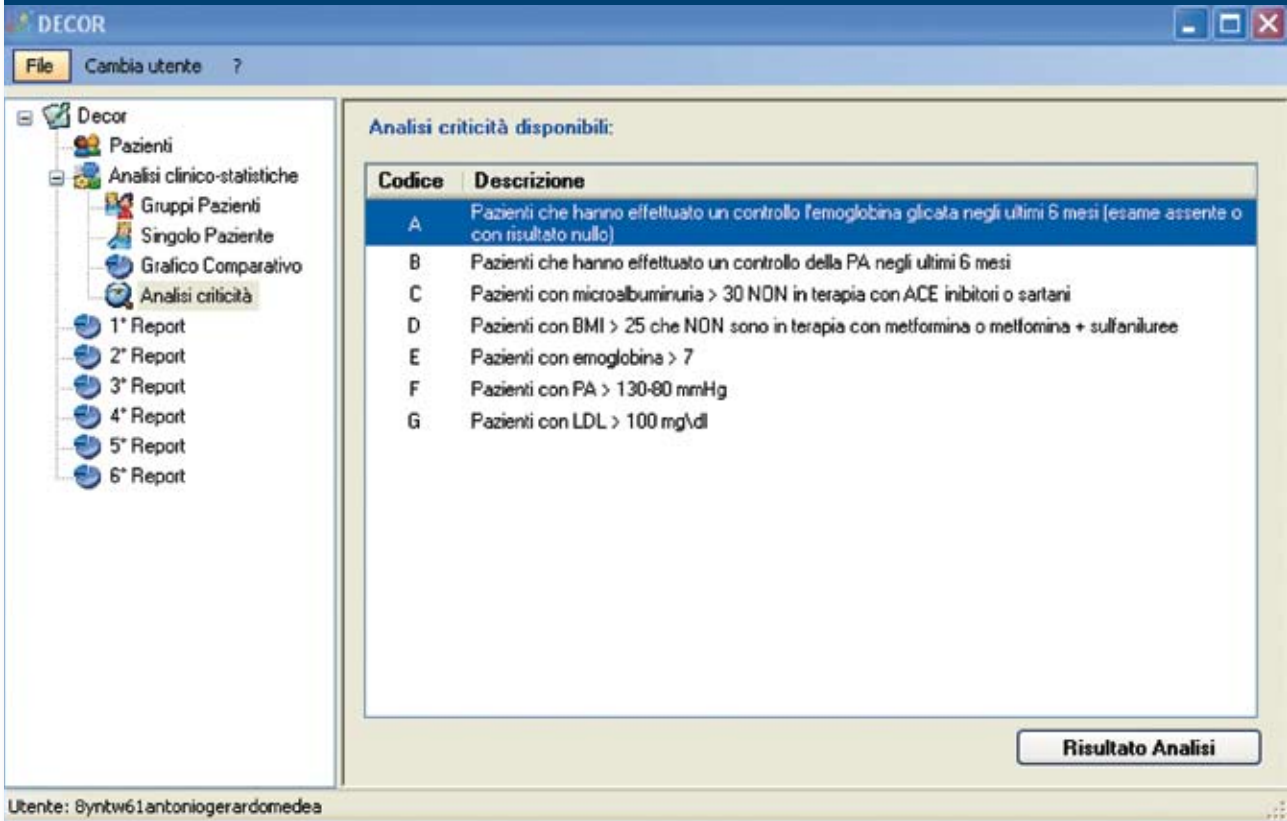


Figura 7. Disegno dello studio.

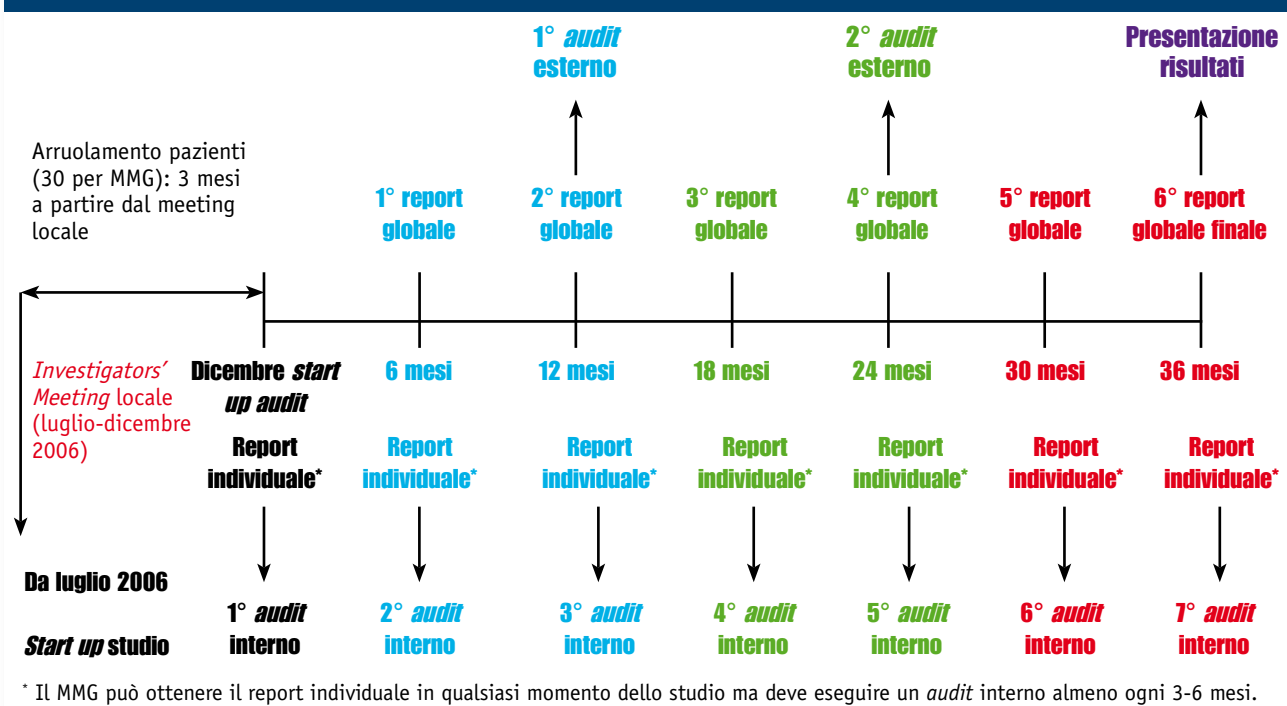


Tabella II. Indicatori e standard di qualità per le procedure di *audit* del progetto DECOR: variabili primarie.

Emoglobina glicosilata (media/anno nel follow-up) < 7,0%
Pressione arteriosa (media valori registrati negli ultimi 6 mesi di follow-up e ultimo valore registrato in assoluto) < 130/80 mmHg
L'appropriato follow-up della malattia valutato rispetto al basale come:
<ul style="list-style-type: none"> • % pazienti con almeno 2 registrazioni in un anno di emoglobina glicosilata • % pazienti con almeno una registrazione negli ultimi 13 mesi di microalbuminuria • % pazienti con almeno una registrazione negli ultimi 13 mesi dell'assetto lipidico • % pazienti con almeno una registrazione negli ultimi 18 mesi del <i>fundus oculi</i> • % pazienti con almeno una registrazione negli ultimi 18 mesi di ECG e/o visita cardiologica • % pazienti in autocontrollo della glicemia • % pazienti con almeno 4 accessi in un anno • % pazienti con almeno 3 controlli pressori in un anno • % pazienti con BMI registrato

Tabella III. Indicatori e standard di qualità per le procedure di *audit* del progetto DECOR: variabili secondarie.

% pazienti con profilo lipidico ottimale (secondo le linee guida: LDL < 100 mg/dl in prevenzione primaria e < 70 mg/dl in prevenzione secondaria)
Valutazione del pattern prescrittivo in relazione al profilo di emoglobina glicosilata
Analisi della prevalenza delle visite diabetologiche (media anno) nella coorte e per sottogruppi di pazienti in base ai valori di emoglobina glicosilata e alle concomitanti complicanze cardiovascolari
Incidenza di:
<ul style="list-style-type: none"> • infarto-angina, amputazioni diabetiche, TIA-ictus • micro-macroalbuminuria • eventi cardiovascolari • insufficienza renale cronica • ricoveri per qualsiasi motivo • neoplasie maligne (colon, polmone, mammella, stomaco, fegato, pancreas, prostata)

13 mesi del colesterolo totale (59,7%), mentre un po' più basse sono le percentuali relative al colesterolo LDL (35,4% negli ultimi 13 mesi), dell'indice di massa corporea (*Body Mass Index* [BMI]) (30,2% negli ultimi 12 mesi), del *fundus oculi* (25,5% negli ultimi 18 mesi) e di elettrocardiogramma/visita cardiologica (24,7% negli ultimi 18 mesi).

Ancora più basse risultano le percentuali dei pazienti con almeno tre controlli della pressione arteriosa (16,2%), almeno due misurazioni della emoglobina glicosilata (15,4%) e almeno una visita diabetologica (16,7%) negli ultimi 12 mesi. Alcuni di questi risultati non soddisfacenti sono probabilmente ascrivibili a un *bias* generale determinato dal fatto che i medici tendono a registrare prevalentemente i risultati degli esami patologici omettendo di conseguenza quelli normali. Il protocollo dello studio DECOR, tuttavia, consiglia ai medici ricercatori di registrare i risultati degli accertamenti eseguiti, sia patologici sia normali, mentre l'obiettivo dello studio è proprio quello di dimostrare un progressivo miglioramento di tutti questi indicatori, con i relativi auspicabili risultati in termini di salute e qualità dell'assistenza. Con questo auspicio diamo appuntamento a dicembre con i primi dati e le nostre valutazioni che sarà possibile condividere e discutere insieme sul forum dello studio di prossima attivazione (www.simgdecor.it).

Ringraziamenti

Si ringraziano vivamente tutti i Medici di Medicina Generale italiani che stanno partecipando allo studio DECOR. Senza la loro disponibile dedizione non sarebbe possibile eseguire questo studio. Si ringrazia inoltre GlaxoSmithKline Italia per il supporto economico dato alla realizzazione di questo progetto.

Bibliografia

- 1 King P, Peacock I, Donnelly R. *The UK Prospective Diabetes Study (UKPDS): clinical and therapeutic implications for type 2 diabetes*. Br J Clin Pharmacol 1999;48:643-8.
- 2 Lucioni C, Garancini MP, Massi-Benedetti M, Mazzi S, Serra G. *Il costo sociale del diabete di tipo 2 in Italia: studio CODE-2*. PharmacoEconomics Italian Research Articles 2000;2:1-21.
- 3 Weingarten SR, Henning JM, Badamgarav E, Knight K, Hasselblad V, Gano A Jr, et al. *Interventions used in disease management programmes for patients with chronic illness-which ones work? Meta-analysis of published reports*. BMJ 2002;325:925.
- 4 Griffin S. *Diabetes care in general practice: meta-analysis of randomised control trials commentary: meta-analysis is a blunt and potentially misleading instrument for analysing models of service delivery*. BMJ 1998;317:390-6.
- 5 American Diabetes Association. *Standards of medical care in diabetes - 2006*. Diabetes Care 2006;29(Suppl.1):4-42.
- 6 AMD-SID-SIMG. *L'assistenza al paziente diabetico. Raccomandazioni cliniche e organizzative. Dall'assistenza integrata al team diabetologico e al disease management del diabete*. Il Diabete 2001;13:81-99.

MEDIA

Aggiornamento e Formazione in Diabetologia e Malattie Metaboliche

Le nuove insuline

Parole chiave

Insulina • Analoghi • Premiscelate

Riassunto

La terapia insulinica intensiva, necessaria per poter raggiungere uno stretto controllo metabolico, fondamentale per prevenire o ritardare le complicanze croniche del diabete, espone al rischio di frequenti e severe ipoglicemie. L'evoluzione delle formulazioni insuliniche, specie con l'avvento degli analoghi ad azione sia rapida che lenta, ha permesso un regime di trattamento più fisiologico e più flessibile. Dopo aver considerato la fisiologia della secrezione insulinica nel soggetto normale e i problemi terapeutici che si hanno con le insuline tradizionali, si espongono, alla luce dell'*Evidence-Based Medicine*, le caratteristiche farmacocinetiche e l'efficacia clinica degli analoghi nel trattamento del diabete tipo 1 e 2 e in situazioni particolari come la gravidanza.

Introduzione

La scoperta dell'insulina, più di 80 anni fa, può essere considerata come uno dei più importanti passi avanti fatti dalla medicina del XX secolo. Le prime preparazioni commerciali contenevano molte impurità e avevano un'alta variabilità di azione tra lotto e lotto. Nel tempo le tecniche di preparazione e purificazione si sono notevolmente affinate, per cui negli anni si è passati dalle insuline bovine a quelle porcine e per quanto riguarda le insuline ad azione ritardo, da quelle zinco protaminate

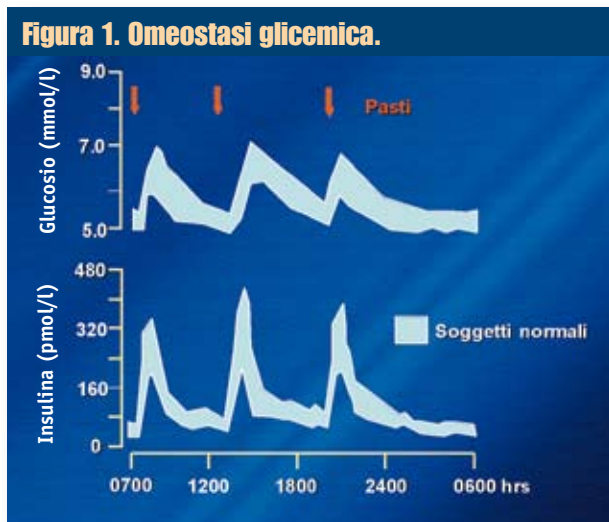
alla NPH (*Neutral Protamine Hagedorn*) (ottenuta complessando insulina con protamina a pH neutro in proporzioni stechiometriche). Un ulteriore importante passo avanti è stato compiuto con le insuline umane da DNA ricombinante che hanno eliminato le allergie e le lipotrofie immuno-mediate. Da quando fondamentali studi di intervento quali il DCCT e l'UKPDS hanno confermato l'importanza del controllo glicemico nella prevenzione delle complicanze croniche del diabete, le limitate caratteristiche di farmacocinetica e farmacodinamica delle insuline umane, con conseguente tendenza alle ipoglicemie man mano che l'emoglobina glicosilata (HbA_{1c}) si avvicina alla norma, ha rinnovato l'interesse allo sviluppo di nuove insuline più sicure e la cui farmacocinetica si avvicini maggiormente alla fisiologica secrezione insulinica. Sono così nati gli analoghi ad azione rapida, quelli ad azione lenta, nonché le formulazioni di analoghi premiscelate che permettono regimi di trattamento più flessibili con un minor rischio di ipoglicemie.

Fisiologia della secrezione insulinica e problemi con le insuline "tradizionali"

Nonostante ampie variazioni nell'introito alimentare e nell'esercizio fisico, la concentrazione del glucosio ematico nei soggetti sani rimane compreso in un *range* abbastanza ristretto durante tutto il giorno (70-130 mg/dl). Dopo il pasto, la glicemia raggiunge un picco dopo circa 30-60 minuti, con un ritorno alle concentrazioni basali, o addirittura più basse, entro 2-3 ore. Le concentrazioni insuliniche seguono un simile andamento e in tal modo si mantiene l'omeostasi glicemica postprandiale (Fig. 1). Ma la somministrazione di insulina solubile umana per via sottocutanea, quale si effettua nella normale pratica clinica, risulta in un profilo insulinico plasmatico che è molto differente dalla normale risposta insulinica del soggetto non diabetico. Dopo l'iniezione dell'insulina

Vito Borzì

I Divisione di Medicina, Azienda Ospedaliera Universitaria "Vittorio Emanuele, Ferrarotto, S. Bambino", Catania



umana solubile, questa raggiunge il picco di azione solamente dopo 1-2 ore, mentre il ritorno alle concentrazioni basali avviene entro 6-8 ore, e ciò contrasta fortemente con la risposta rapida che si ha nel soggetto normale. Questo è dovuto a vari fattori, tra cui il fatto che la cute è una formidabile barriera all'assorbimento, per cui l'insulina si deposita nel sottocute e la velocità del suo assorbimento dipende da numerose variabili quali la dose e la concentrazione dell'insulina, il sito di iniezione e il flusso ematico. Inoltre l'insulina si presenta sotto forma di esameri che hanno una dimensione troppo grande per essere assorbiti dai capillari; quindi l'esamero deve scindersi prima in dimeri e quindi in monomero per poter

passare nel torrente circolatorio. E questa dissociazione comincia lentamente dopo l'iniezione e continua per parecchie ore. Questa cinetica non fisiologica dell'insulina iniettata comporta il fatto che il picco dell'azione insulinica non corrisponde al picco di iperglicemia dovuto all'assunzione di cibo, ma è ritardato, e che l'azione insulinica continua anche quando non è più necessaria. Pertanto non si riesce a controllare in maniera efficace la glicemia postprandiale, esponendo al rischio di ipoglicemie postprandiali tardive. Per ovviare a tutto ciò si consigliava di somministrare l'insulina da 20 a 45 minuti prima dei pasti, ma in realtà questo consiglio era scarsamente seguito perché scomodo da attuare e soprattutto perché rendeva lo stile di vita poco flessibile e alla fine peggiorava la qualità della vita. E in ogni caso, anche somministrando l'insulina con questo intervallo, il controllo della fase postprandiale non era mai ottimale.

Ma oltre alla secrezione postprandiale di insulina, la fisiologia ci dice che l'omeostasi interprandiale, specie quella notturna, è regolata da una secrezione continua di insulina a bassa velocità (circa 0,5-1 U/h). Il controllo della glicemia interprandiale e soprattutto notturna è stato effettuato fino ad ora con l'insulina NPH, spesso somministrata la sera, dopo cena o alle ore 23. Ma numerosi problemi nascono dall'uso di questa insulina. Infatti l'NPH ha mostrato una notevole variabilità di assorbimento non solo da soggetto a soggetto, ma anche intrasoggetto, e questo spiega fino all'80% delle variazioni glicemiche mattutine da giorno a giorno. Un altro importante problema dell'NPH è la sua cinetica, per cui abbiamo un profilo di azione che è notevolmente differente da quello fisiologico. La secrezione basale di insulina ha un profilo piatto, senza picchi; invece l'NPH mostra un picco di azione tra la quarta e la sesta ora dopo l'iniezione, per cui espone il paziente a ipoglicemie notturne, specie verso le 3 di notte. Inoltre, la sua durata di azione di circa 12 ore può essere

Tabella I. Preparazioni insuliniche e loro caratteristiche farmacocinetiche.

Insulina	Inizio di azione (minuti o ore)	Picco di azione (ore)	Durata di azione (ore)
Umana solubile	30-60 min	2-4	6-8
Lispro	5-15 min	1-2	3-4
Aspart	5-15 min	1-2	3-4
Glulisine	5-15 min	1-2	3-4
NPH-insulina umana	1-3	5-7	13-18
Lenta	1-3	4-8	13-20
Ultralenta	2-4	8-10	18-30
Glargine	1-2	0	20-24
Detemir	1-2	0	fino a 24

responsabile di una scopertura nelle prime ore del mattino, quando maggiore è il fabbisogno insulinico, con iperglicemie mattutine che possono essere anche aggravate dalla controregolazione alle ipoglicemie notturne. Un aumento della dose di NPH per cercare di migliorare la glicemia mattutina finisce per amplificare il suo picco d'azione, aumentando così il rischio di ipoglicemie notturne.

Analoghi rapidi

L'idea degli analoghi è nata verso la fine degli anni '80 per la necessità di migliorare la cinetica di assorbimento dell'insulina umana. Le modifiche della struttura della catena beta dell'insulina (sostituzione di alcuni aminoacidi), effettuate in quella parte (C-terminale) che è responsabile della formazione dei dimeri, ha modificato la velocità di assorbimento, dando quindi agli analoghi un profilo farmacocinetico più vantaggioso. Sono stati quindi sviluppati due analoghi, l'aspart e la lispro. L'aspart è stata ottenuta dalla sostituzione della prolina in posizione B28 con acido aspartico, mentre la lispro presenta l'inversione della sequenza degli aminoacidi nativi da Pro28Lis29 a Lis28Pro29. La capacità di legame e di dissociazione con il recettore insulinico è simile a quella dell'insulina umana, così come la stimolazione dell'attività tirosin-chinasica recettoriale. Studi tossicologici sia acuti sia di lunga durata sono stati condotti con gli analoghi aspart e lispro in varie specie di animali e su linee cellulari umane, senza avere anomalie della crescita o effetti mitogeni. Anche la formazione di anticorpi indotta dagli analoghi non è risultata diversa da quella determinata dall'insulina umana ¹. I due analoghi hanno dimostrato un'efficacia simile all'insulina umana regolare, mostrando però un'azione più rapida e più breve rispetto all'insulina umana. Dal punto di vista clinico, la valutazione della farmacodinamica dell'azione dell'insulina è un indice più sensibile del suo effetto sulla glicemia, rispetto alla valutazione farmacocinetica. E infatti sono stati eseguiti degli studi che hanno utilizzato il *clamp* euglicemico (si infondeva insulina e si valutava la quantità di glucosio necessaria per mantenere una glicemia costante). I picchi dell'azione insulinica per gli analoghi erano più veloci del doppio rispetto a quelli che si avevano per l'insulina umana. In uno studio con 10 U di lispro, i picchi di azione si avevano dopo 99 ± 39 minuti rispetto ai 179 ± 93 minuti dell'insulina regolare ², mentre in uno studio con l'aspart, in cui veniva somministrata una dose di 0,2 U/kg, il picco si aveva dopo 94 ± 46 minuti, contro i 173 ± 62 minuti dell'insulina regolare ³. Inoltre, l'uso degli analoghi dà una minore variabilità nell'assorbimento inter e intra paziente ². Da qualche anno è entrato in commercio un terzo analogo ad azione rapida (glulisine), che ha

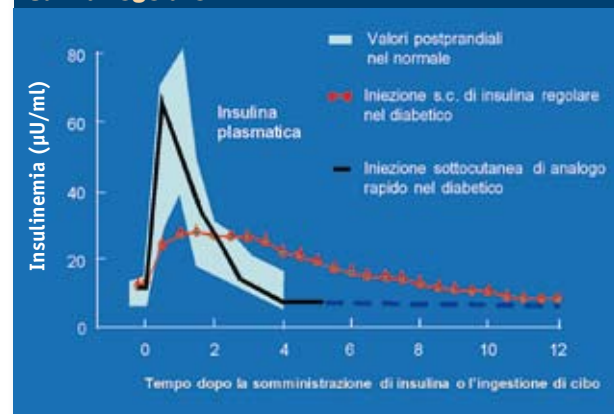


la sostituzione di due aminoacidi nella catena beta: la lisina al posto dell'asparagina in posizione B3 e l'acido glutammico invece della lisina in posizione B29. Le caratteristiche farmacocinetiche e farmacodinamiche sono pressoché sovrapponibili a quelle degli altri due analoghi. Un lavoro sembrerebbe dimostrare nei soggetti obesi un profilo di azione più rapido rispetto alla lispro, in quanto non ci sarebbe correlazione tra velocità di azione e spessore dello strato di grasso sottocutaneo ⁴.

Efficacia clinica nel diabete tipo 1

Gli analoghi servono a sostituire il bolo di insulina prandiale. In questo genere di pazienti, sia l'aspart sia la lispro danno un miglior controllo della glicemia postprandiale ^{5,6} (Fig. 2). Anche se vengono iniettati 15 minuti dopo l'inizio del pasto, gli analoghi hanno un'azione limitante le escursioni glicemiche postprandiali migliore rispetto all'insulina umana iniettata 30 minuti prima del pasto ⁷. La cinetica di questa insulina cambia molte abitudini del passato. Infatti se un esercizio fisico avviene nel periodo postprandiale precoce (entro 3 ore), occorre ridurre le dosi dell'analogo, mentre se l'esercizio viene effettuato oltre tale tempo, nessuna modifica va fatta ⁸. Gli analoghi ad azione rapida hanno una durata d'azione più breve rispetto all'insulina regolare, per cui riducono in maniera significativa il rischio di ipoglicemie postprandiali tardive (poco prima del pasto seguente) ⁸, specie nei soggetti in cui si cerca di ottenere glicemie vicino ai valori normali; pertanto gli spuntini tra i pasti, indispensabili con l'insulina regolare, non sono più necessari. E in più, la riduzione delle ipoglicemie tardive previene l'instaurarsi della sindrome della perdita dei sintomi dell'ipoglicemia (*hypoglycemia unawareness*). Comunque, nonostante queste caratteristiche migliorative, in gene-

Figura 2. Cinetica degli analoghi rapidi e dell'insulina regolare.



re gli studi compiuti con dosi multiple di analoghi rapidi non hanno dimostrato un significativo miglioramento dell'HbA_{1c}. Questo però potrebbe essere dovuto al fatto che in questi studi non si aveva un'insulinizzazione basale soddisfacente. Infatti se si ottimizza il rimpiazzo di insulina basale con somministrazioni multiple di NPH⁸, o meglio con la monosomministrazione giornaliera di un analogo lento⁹, si ottiene una significativa riduzione dell'HbA_{1c}. Ma in ogni caso, vista l'ormai indiscussa responsabilità dell'iperglicemia postprandiale sulla progressione delle complicanze croniche, il miglior controllo dell'iperglicemia postprandiale, anche se non supportata da un miglioramento dell'HbA_{1c}, può essere estremamente importante nella prevenzione delle complicanze correlate al diabete. In definitiva si può senz'altro affermare che l'uso degli analoghi rapidi offre una maggior flessibilità e quindi una migliore qualità di vita.

Efficacia clinica nel diabete tipo 2

I benefici della terapia insulinica nel diabete di tipo 2 sono ormai universalmente riconosciuti in quanto dimostrati da importanti trial (UKPDS [United Kingdom Prospective Diabetes Study], DIGAMI [Diabetes and Insulin-Glucose infusion in Acute Myocardial Infarction], Kumamoto). È ancora oggetto di dibattito quale sia lo schema iniziale migliore da seguire, se quello con OHA (*Oral Hypoglycemic Agents*) più insulina basale *bedtime* (che dà minori ipoglicemie e minor incremento ponderale) o lo schema classico *basal bolus*. Uno studio eseguito in pazienti in *starting therapy* ha dimostrato che l'uso dell'analogo rapido ai pasti è più efficace nel ridurre i livelli di HbA_{1c} rispetto alla terapia con NPH e metformina¹⁰. È certo però che, allorché il paziente diventa iposecretore, l'uso dell'insulina rapida non può essere procrastinato. Inoltre, poiché l'analogo rapido sopprime la risposta del glucagone più velocemente dell'insulina regolare, il restauro del normale picco insulinico postprandiale ha un effetto di risparmio sulla cellula beta¹¹. Nel 2005 una revisione del *Cochrane Institute* attribuiva solo modesti vantaggi all'impiego degli analoghi rispetto alle insuline tradizionali¹². Però detta revisione non è scevra da alcune limitazioni e debolezze. Per esempio, oggi non si può assolutamente trascurare il beneficio sulle complicanze del controllo della glicemia postprandiale. Ma ci sono anche dei benefici percepiti dal paziente; infatti, il poter somministrare l'analogo prima, o addirittura dopo il pasto (e non 30-45 minuti prima come veniva raccomandato, ma mai messo in pratica!), permette di svolgere una vita molto più attiva e indipendente. Inoltre questa caratteristica è particolarmente utile nelle persone anziane, in quelle

ospedalizzate o in tutte quelle in cui non si può ragionevolmente prevedere la quantità dell'introito calorico o il momento del pasto. Questa caratteristica, insieme alla minore incidenza di ipoglicemie, comporta una migliore qualità di vita percepita.

Gravidanza

La necessità di ottimizzare il profilo glicemico materno, evitando sia i picchi postprandiali sia le ipoglicemie inter-prandiali, pongono indicazioni elettive all'uso degli analoghi in gravidanza. Ma in effetti il loro uso è stato abbondantemente dibattuto negli anni passati, per l'eventuale azione sia teratogena sia immunogena, con passaggio dell'insulina attraverso la placenta (legata agli anticorpi) e con conseguente effetto sulla macrosomia. Numerosi studi hanno dimostrato l'infondatezza di questi timori, e attualmente in letteratura alcuni studi retrospettivi riportano l'esito di circa 600 gravidanze trattate con lispro senza alcun incremento delle malformazioni congenite o degli aborti rispetto alle gravidanze trattate con insulina umana¹³. L'unico studio prospettico controllato in gravidanza è invece stato fatto con aspart. Si tratta di uno studio multicentrico, condotto su 322 donne in gravidanza con diabete di tipo 1, in cui l'uso dell'analogo aspart ha dimostrato pari efficacia e sicurezza in termini di malformazioni e aborti rispetto all'insulina regolare¹⁴. Per tale studio l'analogo aspart è l'unico ad avere l'approvazione ufficiale per l'uso in gravidanza da parte delle autorità sanitarie, europee e americane.

Analoghi lenti

Come abbiamo già visto, l'uso degli analoghi rapidi, senza un'adeguata copertura basale, non ci permette di migliorare il compenso glicemico in termini di HbA_{1c}. È nata quindi la necessità di avere a disposizione delle nuove insuline che potessero meglio mimare la fisiologica secrezione insulinica basale. I miracoli dell'ingegneria genetica ci hanno messo a disposizione due molecole che sono l'insulina glargine e l'insulina detemir. La prima è prodotta mediante una sostituzione dell'asparagina con la glicina in posizione A21 e l'aggiunta di due arginine in posizione B30, mentre la sintesi della seconda avviene attraverso la delezione della treonina in posizione B30 e l'acilazione mediante aggiunta dell'acido miristico alla lisina B29. La presenza dell'acido miristico facilita il legame reversibile di circa il 98% della dose iniettata con l'albumina nel sito sottocutaneo e successivamente con quella plasmatica. Entrambe le modifiche ci permettono di ottenere delle insuline con un'azione prevedibile, riproducibile, protratta e senza picchi. La glargine, in studi *in vitro* e su colture cel-

lulari animali, ha dimostrato avere una maggiore affinità per i recettori dell'IGF (*Insuline-ike Growth Factor*)-1, una minore velocità di dissociazione dal recettore insulinico e un'augmentata potenza mitogena rispetto all'insulina umana e alla detemir¹⁵; però questi dati non sono stati confermati su cellule umane e studi *in vivo* non hanno evidenziato potenzialità carcinogeniche, per cui un comitato indipendente di esperti non ha reputato tali caratteristiche pericolose per l'uso clinico.

Efficacia clinica nel diabete tipo 1

Numerosi studi hanno confrontato la glargine una volta al giorno con l'NPH una o due volte al giorno. Entrambi i gruppi facevano insulina regolare ai pasti. I risultati di tutti questi studi dimostrano, nel gruppo con glargine, un miglior controllo della glicemia a digiuno, una minore variabilità glicemica, una riduzione dell'HbA_{1c} e degli episodi ipoglicemici¹⁶.

Uno studio ha confrontato un gruppo di diabetici di tipo 1 a cui, oltre all'analogo rapido ai pasti, veniva somministrata glargine una volta al giorno con un altro gruppo che faceva NPH quattro volte al giorno più analogo rapido. Il gruppo con glargine ha presentato una riduzione dei profili glicemici, dell'HbA_{1c} e degli episodi ipoglicemici, sia totali, sia specialmente notturni⁹. Anche numerosi studi con l'altro analogo detemir hanno dimostrato che la somministrazione in monodose o due dosi giornaliere di detemir consentiva di ottenere un controllo glicemico migliore o al massimo simile a quello conseguibile con NPH; ma in ogni caso si aveva sempre una minore variabilità della glicemia a digiuno, un minor numero di ipoglicemie (dal 34 al 50%) e un minor incremento ponderale, dato questo molto importante visto che uno dei maggiori problemi della terapia insulinica è proprio l'aumento di peso¹⁷.

Efficacia clinica nel diabete di tipo 2

In molti casi di diabete mellito di tipo 2, specie quando l'HbA_{1c} è molto alta, la glicemia a digiuno è la principale responsabile dello scompenso metabolico¹⁸; pertanto un efficace controllo della glicemia basale rappresenta un utile ed efficace obiettivo terapeutico (Fig. 3). Il ripristino di una normale glicemia a digiuno, che è dovuta a un'augmentata produzione epatica di glucosio durante la notte, si può facilmente ottenere con una sola somministrazione serale di insulina ad azione ritardo; e infatti in genere una dose serale di NPH veniva aggiunta alla terapia con ipoglicemizzanti-oralì nell'ipotesi che, dopo il miglioramento della glicemia a digiuno, la terapia con sulfoniluree potesse garantire una secrezione di insulina endogena sufficiente a controllare le glicemie postprandiali. Ma, come detto sopra, la farmacocinetica dell'NPH è molto lontana dalla fisiologica secrezione basale di insulina, per cui notevole interesse a questo approccio terapeutico è stato suscitato dall'introduzione in commercio degli analoghi lenti dell'insulina, glargine e detemir. Queste insuline infatti, oltre ad avere una curva di azione piatta, senza picchi e di lunga durata (Fig. 4), hanno l'importante caratteristica di avere un'azione riproducibile non solo da soggetto a soggetto, ma anche nello stesso soggetto, da un giorno all'altro; cosa che invece non si riusciva ad avere con la NPH, che ci dava una alta variabilità giornaliera della glicemia. Tutte queste caratteristiche si traducono infine in un minor rischio di ipoglicemie e in una maggior maneggevolezza. E infatti una metanalisi degli studi eseguiti va in questa direzione¹⁹. I soggetti

Figura 3. Importanza della glicemia a digiuno e della glicemia postprandiale nel determinismo dell'HbA_{1c}.

HbA_{1c} =

Livello di glicemia a digiuno influenzato da:

- glicemia serale
- produzione epatica di glucosio notturna (sensibilità epatica insulinica, secrezione insulinica basale)

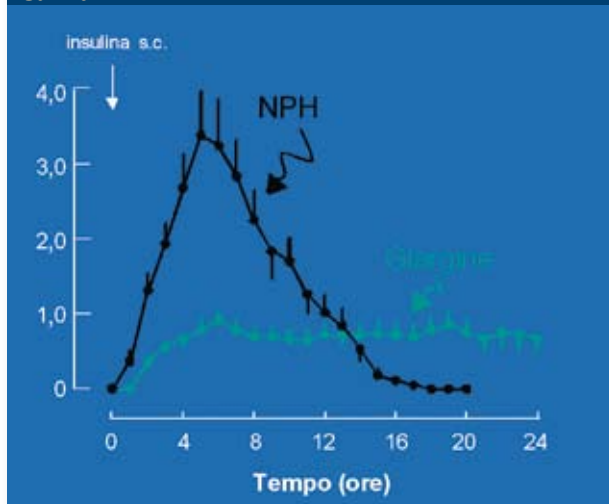
+

Livello di glicemia postprandiale influenzato da:

- glucosio preprandiale
- secrezione insulinica precoce
- carico glicemico ai pasti
- sensibilità insulinica

→ **15-18 ore al giorno sono passate in stato postprandiale**

Figura 4. Cinetica degli analoghi lenti e dell'insulina NPH.



li in trattamento con NPH, ma una riduzione del 19% delle ipoglicemie severe, che arrivava al 29% se si considerano solo le ipoglicemie notturne. Negli studi con detemir è stata dimostrata un'altra caratteristica, che è quella di un minor incremento ponderale rispetto all'NPH²⁰. E questo è un vantaggio particolarmente importante se si considera che oltre l'80% di tali pazienti è già in eccesso ponderale e che almeno un terzo di essi ha una condizione di obesità con indice di massa corporea (*Body Mass Index* [BMI]) > 30. L'incremento ponderale ha notoriamente una serie di effetti sfavorevoli che amplificano il rischio cardiovascolare, e inoltre merita di essere ricordato come il progressivo aumento del peso corporeo può indurre un aumento della dose di insulina necessaria a coprire il fabbisogno del paziente, innescando in tal modo un circolo vizioso pericoloso a lungo termine.

Gravidanza

Per gli analoghi lenti, fino a qualche mese fa erano riportate solo poche osservazioni sul loro uso in gravidanza, legate soprattutto a casi di donne che avevano usato queste preparazioni nei primi mesi, allorché non erano ancora a conoscenza del loro stato. Nei primi mesi di quest'anno è stato pubblicato uno studio pilota in cui in maniera prospettica è stata confrontata la terapia con glargine in un gruppo di 32 donne diabetiche o con diabete gestazionale *versus* terapia con insulina tradizionale²¹. Nessuna differenza è stata evidenziata per quanto riguarda l'*outcome* del neonato o la presenza di malformazioni. Questo studio ha permesso l'eliminazione della controindicazione all'uso di glargine in gravidanza.

Pochi anni dopo la commercializzazione degli analoghi ad azione rapida aspart e lispro, le industrie hanno sintetizzato le rispettive preparazioni protaminate. Con lispro è disponibile la 25/75 e la 50/50 (dove la percentuale di lispro è rispettivamente del 25 e del 50%, mentre la rimanente parte è costituita da lispro-protaminato, che però ha caratteristiche simili alla NPH), mentre con aspart abbiamo a disposizione una gamma più ampia, essendo presenti in commercio le formulazioni 30/70, 50/50 e 70/30 (con percentuale di aspart del 30, 50 e 70% rispettivamente). Gli studi di farmacocinetica e farmacodinamica con queste formulazioni premiscelate dimostrano un picco di azione tra la seconda e la terza ora dall'iniezione, con una graduale caduta dell'insulinemia a valori basali intorno alla dodicesima ora²². Il picco insulinemico più precoce ed elevato dell'analogo premiscelato, rispetto all'umana, si traduce in un miglior controllo postprandiale della glicemia. Lo scopo di queste formulazioni è quello di ridurre il numero delle iniezioni giornaliere e quello degli errori che si possono verificare quando due insuline sono usate separatamente. Nello studio INITIATE (*INITiation of Insulin o reach A1c TargEt*)²³, 230 diabetici di tipo 2 in *secondary failure* sono stati randomizzati a un trattamento con glargine *bedtime* o analogo premiscelato (BioAsp 30/70) due volte al giorno più metformina ed eventuale pioglitazone. Al termine dello studio, il gruppo con premiscelata presentava una riduzione dell'HbA_{1c} e un miglior controllo delle glicemie postprandiali. Inoltre, una maggiore percentuale di pazienti raggiungeva il target di HbA_{1c} < 7%, al prezzo però di un lieve incremento di episodi ipoglicemici minori. Non c'era invece alcuna differenza tra i due gruppi per quanto riguarda le ipoglicemie severe. Più recentemente l'1-2-3 Study²⁴, ha valutato 100 pazienti in *secondary failure* in cui veniva sospesa la terapia con OHA e intrapresa terapia insulinica con una sola dose di BioAsp 30/70. Se dopo 16 settimane non si raggiungeva il target di HbA_{1c} ≤ 6,5%, si aggiungeva una seconda ed eventualmente una terza somministrazione dopo altre 16 settimane. Con una sola dose giornaliera, il target di HbA_{1c} ≤ 6,5% veniva raggiunto dal 21% dei pazienti, percentuale che poi saliva rispettivamente al 52 e al 60%, con due o tre dosi di insulina premiscelata. Non vi era nessuna correlazione tra il numero di ipoglicemie e il numero delle somministrazioni. Il concetto moderno è quello di non mantenere per molto tempo i pazienti con diabete di tipo 2 con HbA_{1c} elevate; si impone quindi l'inizio precoce della terapia insulinica, che non deve quindi essere vista più come l'estrema *ratio* terapeutica, ma come il rimedio più naturale ed efficace per portare

al target che permetta di prevenire le complicanze micro e macroangiopatiche. Gli analoghi premiscelati, quindi, possono essere un modo per iniziare la terapia insulinica nel diabete di tipo 2 che non risponde più agli ipoglicemizzanti orali, specie in quei soggetti che presentano valori di HbA_{1c} elevati, ma relativamente vicini ai valori normali perché in questo caso il contributo dell'iperghlicemia postprandiale è rilevante sui valori dell'HbA_{1c}¹⁸. Una maggiore flessibilità terapeutica ci viene data oggi dall'aggiunta delle preparazioni 50/50 e 70/30; soprattutto con queste ultime si potrebbe ulteriormente migliorare la glicemia postprandiale e anche quella a digiuno, e dall'uso combinato delle varie formulazioni si potrebbe ottenere un più ottimale controllo metabolico, costituendo così una valida alternativa alla *starting therapy* effettuata con la monodose serale di insulina basale.

Conclusioni

Il raggiungimento di un controllo ottimale è un obiettivo non facile da raggiungere, ma che dobbiamo cercare assolutamente di ottenere nei nostri pazienti; ma adesso, grazie al miglioramento della caratteristiche farmacocinetiche e farmacodinamiche degli analoghi e alla grande disponibilità di preparazioni diverse, possiamo meglio controllare sia la glicemia postprandiale sia il fabbisogno basale. A ogni nostro paziente possiamo quindi ritagliare, come fa un sarto con un vestito, lo schema terapeutico che meglio gli si adatta in base al suo stile di vita, al fenotipo e alla presentazione clinica della sua malattia, prescrivendogli uno schema che lo avvicini alla normoglicemia con il minor rischio di eventi ipoglicemici.

Bibliografia

- 1 Perriello G. *Analoghi dell'insulina*. Il Diabete 1998;10:202-8.
- 2 Howey DC, Bowsher RR, Brunelle RI, Woodworth JR. *Lys(B28), Prot(B29)-human insulin: a rapidly absorbed analogue of human insulin*. Diabetes 1994;43:396-402.
- 3 Mudaliar S, Lindberg FA, Joyce M. *Insulin aspart (B28Asp-insulin): a fast-acting analog of human insulin: absorption kinetics and action profile compared with regular human insulin in healthy nondiabetic subjects*. Diabetes Care 1999;22:1501-6.
- 4 Becker RHA, Frick AD, Burger F, Potgieter JH, Scholtz H. *Insulin glulisine, a new rapid-acting insulin analogue, displays a rapid time-action profile in obese non diabetic subjects*. Exp Clin Endocrinol Diabetes 2005;113:435-43.
- 5 Anderson JH Jr, Brunelle RL, Koivisto VA. *Reduction of postprandial hyperglycemia and frequency of hypoglycaemia*

in IDDM patients on insulin-analog treatment. Diabetes 1997;46:265-70.

- 6 Home PD, Lindholm A, Hylleberg B, Round P. *Improved glycaemic control with insulin aspart: a multicenter randomized double-blind crossover trial in type 1 diabetic patients*. Diabetes Care 1998;21:1904-9.
- 7 Torlone E, Pampanelli S, Lalli C. *Effects of the short-acting insulin analog LYS(B28), PRO(B29) on postprandial blood glucose control in IDDM*. Diabetes Care 1996;19:945-52.
- 8 Bolli GM, Di Marchi RD, Park GD. *Insulin analogues and their potential in the management of diabetes mellitus*. Diabetologia 1999;42:1151-67.
- 9 Porcellati F, Rossetti P, Pampanelli S. *Better long-term glycaemic control with the basal insulin glargine as compared with NPH in patients with type 1 diabetes mellitus given mealtime lispro insulin*. Diabet Med 2004;21:1213-20.
- 10 Bastyr EJ III, Stuart CA, Brodows RG. *Therapy focused on lowering postprandial glucose, not fasting glucose, may be superior for lowering HbA_{1c}*. Diabetes Care 2000;23:1236-41.
- 11 Bruttomesso D, Pianta A, Mari A. *Restoration of early rise in plasma insulin levels improves the glucose tolerance of type 2 diabetic patients*. Diabetes 1999;48:99-105.
- 12 Siebenhofer A, Plank J, Berghold A, Narath M, Gfrerer R, Pieber TR. *Short acting insulin analogues versus regular human insulin in patients with diabetes mellitus*. Cochrane Database Syst Rev 2004;4:CD003287.
- 13 Wyatt JW, Frias LJ, Hoime HE; IONS Study Group. *Congenital anomaly rate in offspring of women with diabetes treated with insulin lispro*. Diabet Med 2005;22:803-7.
- 14 Hod M, Visser G, Damm P. *Safety and perinatal outcome in pregnancy: a randomized trial comparing insulin aspart with human insulin in 322 subjects with type 1 diabetes*. American Diabetes Association. Poster 1805-P. Diabetes 2006(Suppl.).
- 15 Kurtzhals P, Schaffer L, Sorensen A. *Correlation of receptor binding and metabolic and mitogenic potentials of insulin analogues designed for clinical use*. Diabetes 2000;49:999-1005.
- 16 Rosenstock J, Park G, Zimmerman J. *Basal insulin glargine (HOE 901) versus NPH insulin in patients with type 1 diabetes on multiple daily insulin regimens. US insulin glargine (HOE901) type 1 diabetes investigator group*. Diabetes Care 2000;23:1137-42.
- 17 Home P, Bartley P, Russell-Jones D, Hanaire-Broutin H, Heeg JE, Abrams P, et al. *Insulin detemir offers improved glycaemic control compared with NPH insulin in people with type 1 diabetes: a randomized clinical trial*. Diabetes Care 2004;27:1081-7.
- 18 Monnier L, Lapinski H, Colette C. *Contributions of fasting and postprandial plasma glucose increments to the overall diurnal hyperglycemia of type 2 diabetic patients*. Diabetes Care 2003;26:881-5.

- ¹⁹ Rosenstock J, Dailey G, Massi Benedetti M. *Reduced hypoglycaemia risk with insulin glargine: a meta analysis comparing insulin glargine with human NPH insulin in type 2 diabetes.* Diabetes Care 2003;26:3080-6.
- ²⁰ Haak T, Tiengo A, Draeger E, Suntum M, Waldhausl W. *Lower within-subject variability of fasting blood glucose and reduced weight gain with insulin detemir compared to NPH insulin in patients with type 2 diabetes.* Diab Obes Metab 2005;7:56-64.
- ²¹ Price N, Bartlett C, Gillmer MD. *Use of insulin glargine during pregnancy: a case-control pilot study.* BJOG 2007;10:1-5.
- ²² Luzio S, Dunseath G, Peter R, Pauvaday V, Owens DR. *Comparison of the pharmacokinetics and pharmacodynamics of biphasic insulin aspart and insulin glargine in people with type 2 diabetes.* Diabetologia 2006;49:1163-8.
- ²³ Raskin P, Allen E, Hollander P, Lewin A, Gabbay RA, Hu P, et al.; INITIATE Study Group. *Initiating insulin therapy in type 2 diabetes: a comparison of biphasic and basal insulin analogs.* Diabetes Care 2005;28:260-5.
- ²⁴ Garber AJ, Wahlen J, Wahl T. *Attainment of glycaemic goals in type 2 diabetes with once, twice, or thrice daily dosing with biphasic insulin aspart 70/30 (the 1-2-3 study).* Diabetes Obes Metab 2006;8:58-66.



Sezione di autovalutazione

1. L'insulina NPH:

- a. ha un'azione rapida
- b. ha un'azione ritardo
- c. ha un'azione rapida e ritardo
- d. è uguale a quella prodotta dall'organismo

2. L'analogo aspart:

- a. è uguale all'insulina DNA ricombinante o umana
- b. ha un'azione più immediata e più breve rispetto a quella umana
- c. ha un'azione più prolungata rispetto a quella umana
- d. è uguale alla NPH

3. L'insulina umana va somministrata:

- a. subito prima dei pasti
- b. subito dopo i pasti
- c. 30 minuti prima dei pasti
- d. indifferentemente

4. L'insulina glargine:

- a. non ha picco
- b. ha una durata di azione di 24 ore
- c. ha un assorbimento costante
- d. tutte

5. Quale trattamento insulinico è particolarmente attivo sull'iperglicemia postprandiale?

- a. non esiste ancora un trattamento codificato
- b. l'insulina umana rapida
- c. gli analoghi rapidi dell'insulina
- d. l'insulina glargine

Parole chiave

Metformina • Glitazone • Diabete di tipo 2

La prevalenza di diabete di tipo 2 è in costante aumento in tutte le parti del mondo e in ogni fascia di età (anche negli adolescenti) per una serie di cause, tra cui l'aumento della prevalenza dell'obesità. Il diabete di tipo 2 è una malattia progressiva. La sua storia naturale è caratterizzata da un crescente aumento della glicemia a digiuno (*Impaired Fasting Glucose* [IFG]), da una diminuzione della tolleranza al glucosio, da normale ad alterata (*Impaired Glucose Tolerance* [IGT]), fino alla comparsa del diabete clinicamente manifesto. L'iperglicemia è responsabile della maggior parte delle manifestazioni patologiche microvascolari del diabete di tipo 2, e l'insulino-resistenza costituisce un fattore di rischio cardiovascolare indipendente a cui è attribuibile gran parte della morbilità macrovascolare e della mortalità prematura. Una volta che il diabete di tipo 2 è clinicamente manifesto, l'intervento sullo stile di vita può non essere sufficiente anche se rimane ancora un presidio terapeutico indispensabile¹. La valenza terapeutica di interventi finalizzati a modificare lo stile di vita è stata recentemente confermata da importanti studi multicentrici, sia in Europa sia in Nord-America, che dimostrano l'efficacia anche come strumento di prevenzione dall'insorgenza del diabete stesso². D'altra parte l'UKPDS (*United Kingdom Prospective Diabetes Study*)³ ha dimostrato che il diabete di tipo 2 è una malattia progressiva e quindi inevitabilmente si dovrà far ricorso all'uso di farmaci, spesso associati tra loro secondo i principi terapeutici già applicati per la cura dell'ipertensione. È importante, infatti, contrastare il peggioramento del compenso glicemico in maniera aggressiva cercando eventualmente addirittura di anticiparlo nel tempo. Le recenti raccomandazioni ADA (*American Diabetes Association*) - EASD (*European Association for the Study of Diabetes*) (Fig. 1) suggeriscono che la metformina debba essere considerato il farmaco di prima scelta nella terapia del diabete di tipo 2⁴. Il suo effetto è legato a un aumento significa-

La terapia combinata del diabete di tipo 2 Metformina e glitazoni promettono un completo controllo sull'insulino-resistenza

tivo della sensibilità all'insulina *in vivo* a livello epatico, riducendo la produzione di glucosio, e si realizza verosimilmente in assenza di una stimolazione della secrezione insulinica⁵. È possibile che l'accumulo di farmaco possa sfociare come rara evenienza in acidosi lattica. Per questo motivo le controindicazioni attuali per la metformina sono l'insufficienza renale, ma anche lo scompenso cardiaco congestizio trattato con farmaci e le malattie epatiche e polmonari croniche, che potrebbero rendere più difficoltosa l'eliminazione di acido lattico. Non bisogna dimenticare da ultimo che l'insorgenza di effetti collaterali gastrointestinali, che non sempre rendono tollerabile al paziente questa terapia, sembra essere meno frequente se il farmaco viene introdotto iniziandone la somministrazione a bassi dosaggi. Il dosaggio prescritto di metformina è quello per il quale si hanno i massimi effetti terapeutici e il rischio più basso di effetti collaterali⁶. In genere, dopo 3-9 anni dall'inizio della terapia con un farmaco antidiabetico orale la progressione della malattia richiede l'aggiunta di un secondo farmaco⁷; l'andamento fluttuante del compenso glicemico nella storia naturale del paziente diabetico prevede "storicamente" un atteggiamento terapeutico interventistico più aggressivo solo e ogniqualvolta il compenso metabolico è significativamente peggiorato⁸. È dimostrato, invece, che questo atteggiamento attendista potrebbe avere conseguenze nefaste anche per la residua *performance* beta-cellulare. È indicato quindi intervenire sempre prontamente per riportare l'HbA_{1c} nel *range* terapeutico, anche se nella larga maggioranza dei pazienti è difficile prevedere quale tipo di combinazione terapeutica po-

Giorgio Luciano Viviani

Dipartimento di Medicina Interna (Di.MI),
Università di Genova

Corrispondenza

vivianig@unige.it

Aggiornamento e Formazione in Diabetologia e Malattie Metaboliche

MEDIA



Figura 1. Algoritmo terapeutico ADA-EASD.

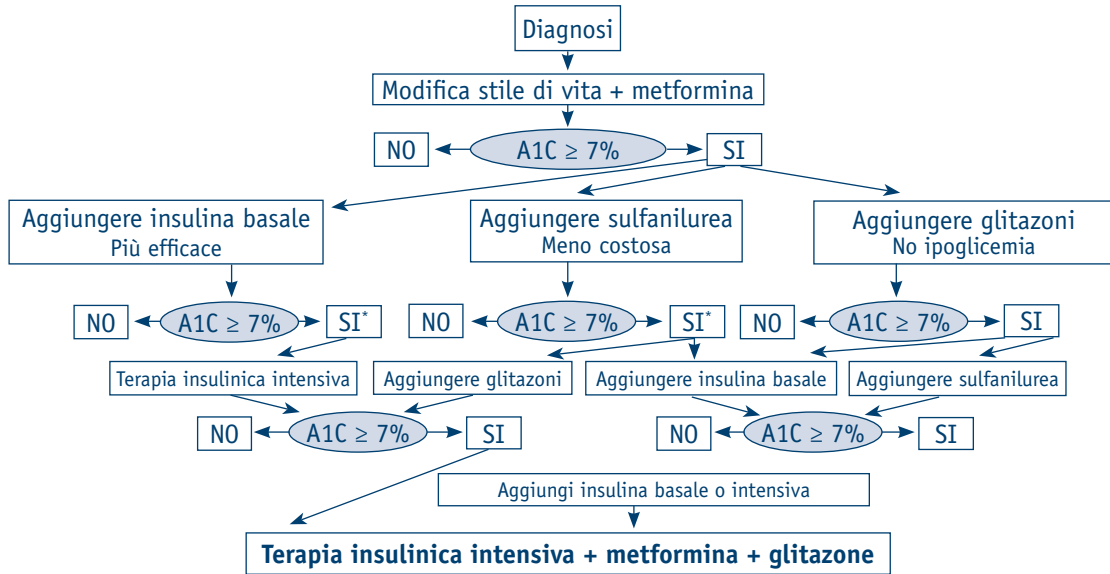
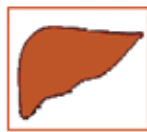


Figura 2. Azioni combinate metformina-glitazone ⁵.

Razionale dell'utilizzo combinato di pioglitazone e metformina per ottenere un miglior compenso glicemico

Insulino-resistenza



Produzione endogena di glucosio



Metformina

Migliora insulino-sensibilità epatica e clearance del glucosio a digiuno



Utilizzazione di glucosio



TZD

Migliora insulino-sensibilità epatica e clearance del glucosio a digiuno + Migliora utilizzo periferico in condizioni insulino-stimolate

Caso clinico: un peggioramento del compenso glicemico e il fallimento della monoterapia iniziale

Uomo di 63 anni, pensionato, affetto da diabete da 5 anni, in terapia nutrizionale (1800 kcal/die) e in terapia anti-aggregante (100 mg di acido acetilsalicilico), simvastatina 1 cpr da 20 mg alla sera e con metformina il cui dosaggio è stato gradualmente aumentato negli anni fino all'attuale posologia (massima tollerata) di 2 g al giorno (500 mg somministrati a colazione, 1 g a pranzo, e 500 mg a cena). Il paziente ha mantenuto un buon compenso metabolico (HbA_{1c} compresa tra 6,2-6,8%) ma gli esami ematochimici recenti evidenziano che il compenso glicemico non è ottimale negli ultimi 6 mesi (glicemia a digiuno media ottenuta sulla base delle glicemia capillari e determinazione riflettometrica di 145 mg/dl, ultime due HbA_{1c} 7,2 e 7,6% rispettivamente), colesterolo totale 179 mg/dl, colesterolo-HDL 39 mg/dl, trigliceridi 235 mg/dl, colesterolo-LDL calcolato con formula di Friedwald 93 mg/dl, creatinina 0,97 mg/dl, AST (aspartato aminotransferasi) 28 U/L, ALT (alanina aminotransferasi) 59 U/L, CK (creatina cinasi) 148 U/L, uricemia 6,2 mg/dl, emocromo ed esame urine normali.

L'anamnesi familiare evidenzia una familiarità di primo grado per diabete e un fratello deceduto da pochi mesi all'età di 69 anni per un infarto acuto del miocardio. Per quanto riguarda l'anamnesi fisiologica il paziente è un ex fumatore di 10-15 sigarette/die fino al momento della diagnosi di diabete e modico bevitore (2 bicchieri di vino/die, occasionalmente superalcolici). Il suo stile di vita, malgrado l'attività lavorativa e le raccomandazioni a camminare almeno 20-30 minuti al giorno, è sedentario.

All'esame obiettivo: indice di massa corporea (BMI) 28,5 kg/m², circonferenza vita 97 cm, toni cardiaci validi e frequenza di 95 bpm, assenza di soffi cardiaci o carotidei e polsi periferici validi. La pressione arteriosa è 130/80 mmHg. Controlli nel tempo hanno dimostrato l'assenza di retinopatia diabetica e di microalbuminuria, mentre è stata riportata la presenza di ispessimenti carotidei di 1,1 mm bilateralmente. A un'ecografia dell'addome superiore eseguita l'anno precedente la loggia pancreatica, per quanto esplorabile, non ha evidenziato alterazioni significative, tranne un fegato steatosico. Un recente ecocolordoppler dei tronchi sovra-aortici ha evidenziato un peggioramento degli ispessimenti intimali (+0,02 mm all'anno in media) con stenosi alle biforcazioni bilateralmente pari al 30-40%. L'elettrocardiogramma sotto sforzo è stato effettuato ad attività fisica massimale ed è stato negativo per ridotta riserva coronarica.

Decisioni terapeutiche e razionale

Lo scompenso metabolico accertato e progressivo richiede in questo paziente un rapido adattamento della terapia ipoglicemizzante. Infatti è dimostrato che l'inerzia terapeutica (molto frequente) danneggia il paziente aumentando il rischio di complicanze micro e macrovascolari. L'andamento progressivo del diabete di tipo 2 richiede spesso combinazioni di farmaci, e all'iniziale terapia con metformina è possibile aggiungere un glitazone (ad es. il pioglitazone) che, come la metformina, ha il vantaggio di non provocare ipoglicemie e di agire positivamente sull'insulino-resistenza.

trebbe avere l'efficacia maggiore, l'effetto più duraturo, la prevenzione delle complicanze più sicura e il rischio di ipoglicemia più basso.

Una delle possibili opzioni terapeutiche previste dalle citate raccomandazioni ADA-EASD (Fig. 1) è costituita dai tiazolidinedioni. Essi costituiscono una nuova classe di farmaci efficaci nel migliorare l'azione insulinica a livello di diversi organi e tessuti; sono infatti stati definiti come insulino-sensibilizzanti. Nel 1982 è stato sintetizzato il pioglitazone, e l'altro composto appartenente a questo gruppo disponibile sul mercato è il rosiglitazone. Essi agiscono legandosi, con affinità variabile, ai recettori nucleari PPAR (*Peroxisome Proliferator-Activated Receptor*)- γ (e in minor misura PPAR- α) soprattutto a livello del tessuto adiposo. In Italia è possibile somministrarli in associazione a sulfaniluree, metformina, in triplice terapia orale, in monoterapia quando la metfor-

mina è controindicata, e solo il pioglitazone in associazione all'insulina. I loro effetti insulino-sensibilizzanti si manifestano dirottando l'*uptake* degli acidi grassi verso il tessuto adiposo e quindi influenzano indirettamente (ma anche direttamente) la sensibilità all'insulina nei tessuti periferici⁵. Sia il rosiglitazone sia il pioglitazone, somministrati in combinazione alla metformina, inducono un ulteriore e duraturo miglioramento del compenso glicemico^{9,10}, e il pioglitazone, in particolare, determina anche riduzione dei livelli circolanti di trigliceridi e aumenta quelli del colesterolo HDL (lipoproteine ad alta densità) in maniera duratura⁹. I principali effetti inde-

siderati dei glitazoni sono l'edema periferico e l'incremento ponderale. L'edema è un effetto generalmente di modesta entità e raramente rende necessaria la sospensione del trattamento. Il fenomeno sarebbe da ricondurre principalmente a ritenzione idrica (meccanismo simile a quello dei calcio-antagonisti) o ad aumentata permeabilità microvascolare. In Europa il loro uso è controindicato nei pazienti inquadabili non solo secondo le classi 3 e 4 della *New York Heart Association* (NYHA), ma anche in quelli in classe 1 e 2¹¹. Per quanto riguarda l'incremento ponderale, questo non va a discapito del controllo glicemico e del profilo lipidico, e tale fenomeno è correlato alla capacità del farmaco di indurre differenziazione adiposa e un incremento della massa grassa a carico del tessuto adiposo sottocutaneo, con una riduzione, al contrario, del grasso addominale, con un effetto benefico anche sulla steatoepatite che frequentemente è presente nei pazienti affetti da diabete¹².

La terapia combinata metformina e glitazone ha quindi un razionale importante di impiego per l'azione insulino-sensibilizzante complementare; essi agiscono infatti su diversi organi bersaglio – muscolo-scheletrico e tessuto adiposo e fegato – e ottengono un controllo glicemico mantenuto nel tempo (Fig. 2). Questa possibilità è inoltre garantita dal fatto che entrambi i glitazoni sono disponibili in combinazioni in un'unica compressa, e questa associazione preconstituita di farmaci potrebbe potenzialmente garantire una migliore adesione alla regolare assunzione della terapia nei pazienti affetti da diabete di tipo 2 che richiedono frequentemente l'impiego di un gran numero di farmaci. L'utilizzo del pioglitazone in associazione garantirebbe inoltre un effetto più incisivo sul profilo lipidico, vista la sua capacità di aumentare, anche se modestamente, i livelli serici di colesterolo-HDL e diminuire quelli dei trigliceridi⁹. La sua somministrazione potrebbe inoltre essere raccomandata sulla scorta della sua capacità di ridurre sostanzialmente lo spessore mio-intimale carotideo¹³.

Un caso tipico di paziente in cui può essere utilizzata la combinazione metformina-glitazoni è descritto in *Caso clinico: un peggioramento del compenso glicemico e il fallimento della monoterapia iniziale*.

Bibliografia

- 1 Bruno G, Caputo S, De Micheli A, Giaccari A, Grassi G, Monge L. *Buon Compenso del Diabete - Libro Bianco - Evidenze ed elementi per una efficace campagna informativa sul buon compenso del diabete*. Milano Sprinter-Verlag 2007.
- 2 Tuomilehto J, Lindstrom J, Eriksson JG, Valle TT, Ämalainen H, Parikka PI, et al.; Finnish Diabetes Prevention Study Group. *Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in*

lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. N Engl J Med 2001;344:1343-50.

- 3 UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33)*. Lancet 1998;352:837-53.
- 4 Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, Heine RJ, Holman RR, Sherwin RS, et al. *Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy. A consensus statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes*. Diabetes Care 2006;29:1963-72.
- 5 Natali A, Ferrannini E. *Effects of metformin and thiazolidinediones on suppression of hepatic glucose production and stimulation of glucose uptake in type 2 diabetes: a systematic review*. Diabetologia 2006;49:434-41.
- 6 Garber AJ, Duncan TG, Goodman AM, Mills DJ, Rohlf JL. *Efficacy of metformin in type II diabetes. Results of a double-blind, placebo-controlled, dose-response trial*. Am J Med 1997;103:491-7.
- 7 Turner RC, Cull CA, Frighi V, Holman RR. *Glycemic control with diet, sulfonylurea, metformin or insulin in patients with type 2 diabetes mellitus. Progressive requirement for multiple therapies (UKPDS49)*. JAMA 1999;281:2005-12.
- 8 Wright A, Burden ACF, Paisey RB, Cull CA, Holman RR; UKPDS Group. *Sulfonylurea inadequacy. Efficacy of addition of insulin over 6 years in patients with type 2 diabetes in the U.K. Prospective Diabetes Study (UKPDS 57)*. Diabetes Care 2002;25:330-6.
- 9 Charbonnel B, Scherthner 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.
- 10 Fonseca V, Rosenstock J, Patwardhan R, Salzman A. *Effect of metformin and rosiglitazone combination therapy in patients with type 2 diabetes mellitus: a randomized controlled trial*. JAMA 2000;283:1695-702.
- 11 Nesto RW, Bell D, Bonow RW, Fonseca V, Grundy SM, Horton ES, et al. *Thiazolidinedione use, fluid retention, and congestive heart failure. A consensus statement from the American Heart Association and American Diabetes Association*. Diabetes Care 2004;27:256-63.
- 12 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 Eng J Med 2006;355:2297-307.
- 13 Langenfeld MR, Forst T, Hohberg C, Kann P, Lübber G, Konrad T, et al. *Pioglitazone decreases carotid intima-media thickness independently of glycemic control in patients with type 2 diabetes mellitus. results from a controlled randomized study*. Circulation 2005;111:2525-31.

Parole chiave

Neuropatia diabetica • Duloxetina • Pregabalin

La neuropatia diabetica è una grave complicanza del diabete da cui è affetto il 30-35% di tutti i pazienti diabetici ¹. Nella grande maggioranza dei casi la neuropatia diabetica è responsabile di soli deficit di sensibilità che possono essere messi in evidenza dall'esame clinico e da opportuni test strumentali. Solo in una minoranza dei casi la neuropatia diabetica provoca una sintomatologia, e tra i sintomi cui può dare origine vi è anche il dolore neuropatico, che viene definito come un dolore indotto da una lesione del sistema nervoso periferico e/o centrale e che non richiede una stimolazione recettoriale periferica per la sua insorgenza. Dati sulla precisa prevalenza della neuropatia diabetica dolorosa (NDD) sono stati acquisiti solo di recente. Daousi et al. ² hanno dimostrato che tra i 345 pazienti valutati mediante un questionario e un esame clinico, 175 erano affetti da neuropatia, e di questi solo 56 (pari al 32% di quelli con neuropatia) riferivano dolore. Risultati simili sono stati ottenuti da Davies et al. ³, che hanno documentato che dei 163 soggetti con neuropatia solo 63 (pari al 38%) avevano dolore neuropatico. Si può quindi concludere che il 35% circa dei pazienti diabetici con neuropatia periferica ha una NDD. Un altro studio è stato condotto negli Stati Uniti nell'ambito del *National Health and Nutrition Examination Survey* (NHANES) degli anni 1999-2000 ⁴. In questo caso, su 419 diabetici di oltre 40 anni di età, valutati per la presenza di neuropatia periferica e sintomi (non solo dolore) ad essa correlati, il 28,5% soffriva di neuropatia e solo il 38% dei casi di neuropatia era sintomatico.

Luciano Scionti,
Fabio Notarstefano,
Daria La Torre

Dipartimento di Medicina Interna, Sezione di Medicina Interna e Scienze Endocrine e Metaboliche, Università di Perugia

Corrispondenza

Luciano Scionti
luciano.scionti@unipg.it

Neuropatia diabetica dolorosa Novità nel trattamento farmacologico

Meccanismi del dolore neuropatico

In condizioni fisiologiche le sensazioni dolorose sono veicolate dalla periferia al midollo spinale dalle fibre C non mielinizzate e dalle piccole fibre mielinizzate Aδ. Nel midollo spinale lo stimolo doloroso viene trasmesso dalle fibre periferiche ad altre fibre e neuroni che si trovano nella parte esterna delle corna dorsali, e da qui fino al talamo e alla corteccia cerebrale. Ai diversi livelli del sistema nervoso centrale lo stimolo doloroso non viene trasmesso in maniera passiva, ma è invece sottoposto a diversi processi di modulazione sia facilitatori sia inibitori. Esistono diversi meccanismi che portano all'insorgenza del dolore neuropatico, e la sede dell'alterazione morfologica e/o funzionale può risiedere in un qualsiasi punto delle vie dolorose sommarariamente descritte ⁵⁻⁷. Essendo la neuropatia diabetica una malattia del nervo periferico, è ovvia l'importanza dei meccanismi periferici nella genesi del dolore in questa specifica condizione. Essi sono l'ipereccitabilità dei neuroni e delle fibre con alterazione dell'espressione e funzione dei canali per il calcio e il sodio a cui consegue un'aumentata e abnorme trasmissione di impulsi dolorosi al midollo. Vi sono inoltre prove, in modelli sperimentali di neuropatia diabetica, che pure i meccanismi centrali contribuiscono all'insorgenza del dolore. In particolare, è stata sottolineata la riduzione dell'attività inibitoria esercitata dal sistema discendente noradrenergico e serotonergico sulla trasmissione del dolore.

Terapia del dolore neuropatico in pazienti con neuropatia diabetica dolorosa

È importante sottolineare che trattare il dolore neuropatico non significa trattare la neuropatia diabetica. La terapia farmacologica della neuropatia diabetica al momento non esiste, mentre è definitivamente provato che l'ottimale controllo metabolico protratto per anni è in grado di prevenirne l'insorgenza e rallentarne l'evoluzione⁸⁻¹⁰. Non vi sono invece prove che normalizzare il controllo glicemico possa essere utile per ridurre l'intensità del dolore neuropatico in pazienti diabetici con neuropatia. Esiste in letteratura una sola esperienza clinica che dimostra la riduzione del dolore dopo il miglioramento del controllo glicemico ottenuto con l'infusione continua sottocutanea di insulina¹¹. Questa esperienza è stata tuttavia condotta su un ristretto numero di pazienti e senza un gruppo di controllo. Una più recente segnalazione pone invece l'accento sulle escursioni glicemiche quale fattore clinico importante nel determinare almeno l'intensità del dolore¹². Ottimizzare il controllo glicemico è importante per la prevenzione e per rallentare l'evoluzione delle complicanze in generale, e questo obiettivo deve sempre essere perseguito, ma non si può fare affidamento su di esso per trattare il dolore neuropatico nei pazienti diabetici.

È altrettanto importante, quando si inizia una terapia farmacologica della NDD, informare il paziente che i trattamenti disponibili ben difficilmente porteranno a una scomparsa completa del dolore, mentre sarà possibile ottenere una riduzione sostanziale della sua intensità e un miglioramento della qualità della vita. Una mancata informazione in merito agli obiettivi realisticamente raggiungibili potrebbe ingenerare nel paziente una condizione di sfiducia nella terapia, portando a una sua precoce sospensione, e potrebbe peggiorare uno stato depressivo che assai spesso è presente nei pazienti con dolore neuropatico.

Opzioni farmacologiche

Diverse classi di farmaci sono state utilizzate per il trattamento della NDD (Tab. I). Tuttavia, solo di alcuni dei trattamenti sperimentati si hanno prove di efficacia tali che li fanno proporre come farmaci di primo impiego nella terapia della NDD. Solo di questi ultimi saranno brevemente discussi i risultati ottenuti, gli effetti collaterali e le eventuali controindicazioni.

Duloxetina

La duloxetina è il primo e unico farmaco specificamente indicato per il trattamento della NDD. La duloxetina è un

Tabella I. Farmaci utilizzati nella terapia della neuropatia diabetica dolorosa in trial clinici controllati.

Antidepressivi triciclici
Amitriptilina, desipramina, imipramina
Inibitori selettivi del <i>re-uptake</i> di serotonina e noradrenalina
Duloxetina, venlafaxina
Antiepilettici
Pregabalin, gabapentin, lamotrigina, oxcarbazepina, topiramato
Anestetici locali
Lidocaina 5% transdermica, lidocaina e.v.
Analgesici centrali
Tramadolo
Oppiacei
Ossicodone CR
Antiaritmici
Mexiletina
Alcaloidi vegetali
Capsaicina crema 0,075%
Nitrati
Isosorbide dinitrato spray
Antiossidanti
Acido lipoico e.v.

inibitore selettivo del *re-uptake* della serotonina e della noradrenalina, e quindi agisce aumentando il tono inibitorio centrale sulla trasmissione del dolore. L'indicazione specifica al trattamento della NDD deriva dai risultati di tre studi clinici controllati vs. placebo in cui sono stati arruolati numerosi pazienti diabetici con NDD. Nel primo di questi studi¹³ sono stati inclusi 457 pazienti con diabete di tipo 1 e di tipo 2, trattati per 12 settimane con 20, 60 e 120 mg/die di duloxetina. Già a partire dalla prima settimana di terapia i pazienti trattati con 60 e 120 mg/die di duloxetina hanno presentato una riduzione del dolore significativamente maggiore rispetto a quelli del gruppo placebo e del gruppo trattato con 20 mg/die di duloxetina. Il miglioramento del dolore si manteneva maggiore rispetto al placebo per tutta la durata dello studio, e alla fine del periodo di trattamento il dolore era mediamente ridotto del 48% nel gruppo a 60 mg/die e del 55% nel gruppo a 120 mg/die di duloxetina. Oltre al dolore, il farmaco era anche in grado di migliorare altri parametri relativi alla qualità di vita dei pazienti.

In un secondo studio ¹⁴, sempre della durata di 12 settimane, la duloxetina è stata somministrata ancora una volta alle dosi di 60 e 120 mg/die a 332 pazienti, e i suoi effetti sono stati confrontati con quelli ottenuti in 116 pazienti trattati con placebo. Anche in questo caso gli effetti analgesici della duloxetina apparivano rapidamente (entro la prima settimana) e si mantenevano per tutto il periodo di osservazione. Il terzo studio ¹⁵, condotto con un protocollo e dosaggi del farmaco del tutto simili ai due precedenti e in cui sono stati arruolati 334 pazienti diabetici con neuropatia dolorosa, ha fornito risultati del tutto sovrapponibili senza dimostrare peraltro una maggiore efficacia della posologia più elevata. I risultati dei tre studi citati, nel loro complesso, indicano che circa il 50% dei pazienti trattati presenta una riduzione $\geq 50\%$ dell'intensità del dolore, che nella maggioranza dei casi la dose di 60 mg/die di duloxetina è in grado di ottenere risultati clinicamente rilevanti, che aumentare la dose a 120 mg/die può portare ulteriori vantaggi in quei pazienti con minore risposta clinica alle dosi inferiori e che entrambi i dosaggi sono ben tollerati dai pazienti. Essendo, infine, la duloxetina anche un farmaco utilizzato per il trattamento della sindrome depressiva, è importante sottolineare che dai trial clinici sopra citati erano stati esclusi pazienti con sindrome depressiva, per cui l'effetto sul dolore neuropatico e sui parametri relativi alla qualità di vita risulta essere del tutto indipendente da un eventuale miglioramento dello stato depressivo.

In aggiunta a questi studi clinici randomizzati vs. placebo, disegnati per valutare l'efficacia della duloxetina a breve-medio termine (12 settimane), sono stati inoltre pubblicati i risultati di studi in aperto a 52 settimane che avevano lo scopo di valutarne la sicurezza a lungo termine ¹⁶⁻¹⁹. Questi ulteriori studi dimostrano che la duloxetina alla dose giornaliera di 120 mg è ben tollerata anche per lunghi periodi di tempo, mantiene la sua efficacia analgesica ¹⁷ ed è superiore alle terapie già disponibili per alcuni aspetti relativi alla qualità di vita dei pazienti ¹⁶⁻¹⁹. Di recente Hardy et al. ²⁰ hanno pubblicato i risultati di un'analisi degli effetti della duloxetina su parametri più squisitamente metabolici (glicemia, emoglobina glicosilata [HbA_{1c}], assetto lipidico, peso corporeo), sia a breve sia a lungo termine. Da questa analisi emerge che l'uso della duloxetina è associato a un modesto incremento della glicemia a digiuno e della HbA_{1c} a lungo termine, a minime modificazioni di alcuni parametri lipidici, mentre è sostanzialmente neutra per quanto riguarda il peso corporeo.

Gli effetti collaterali più frequenti della duloxetina sono nausea, sonnolenza, stipsi, vertigini e sudorazione eccessiva. La duloxetina è inoltre controindicata in pa-

zienti in terapia con inibitori delle monoamino-ossidasi non selettivi e irreversibili e in quelli in terapia con ciprofloxacina e enoxacina, nei casi di insufficienza epatica e renale (*clearance* della creatinina <30 ml/min) e nei pazienti con ipertensione arteriosa non controllata. È anche importante evitare la sospensione improvvisa del farmaco e procedere invece a una sua riduzione graduale nell'arco di 1-2 settimane.

Pregabalin

Questo farmaco si lega in maniera selettiva e con alta affinità a una subunità dei canali del calcio riducendone l'ingresso all'interno dei neuroni e quindi impedendo il rilascio di alcuni neurotrasmettitori implicati nella trasmissione del dolore. Il pregabalin è un farmaco specificamente approvato per il trattamento del dolore neuropatico in generale. Nella NDD l'efficacia del pregabalin è stata valutata in tre studi clinici controllati, randomizzati vs. placebo in cui dosi di 300-600 mg/die sono risultate più efficaci del placebo nella riduzione del dolore. Il primo studio ²¹, in cui sono stati arruolati 146 pazienti diabetici, prevedeva due bracci di trattamento: placebo e pregabalin 300 mg/die. Alla fine delle 8 settimane di trattamento i pazienti in terapia con pregabalin riferivano una significativa riduzione dell'intensità del dolore e un miglioramento di diversi altri parametri quali la qualità e durata del riposo notturno, l'umore e l'ansia.

In un secondo studio 337 diabetici sono stati trattati con placebo o con 75, 300 e 600 mg/die di pregabalin per 5 settimane ²². Solo i pazienti trattati con i più alti dosaggi hanno presentato un miglioramento del dolore e di altri aspetti ad esso correlati.

In un altro studio, 246 pazienti diabetici con neuropatia dolorosa sono stati trattati con placebo o pregabalin alle dosi di 150 o 600 mg/die per 6 settimane ²³. Alla fine dello studio i pazienti trattati con 600 mg/die presentavano una significativa riduzione del dolore rispetto agli altri due gruppi, mentre non vi era alcuna differenza tra quelli trattati con 150 mg/die e quelli con placebo.

Infine, un ulteriore studio pubblicato non era specificamente focalizzato sulla terapia della NDD, ma su quella del dolore neuropatico più in generale ²⁴. La popolazione diabetica era comunque costituita da 249 soggetti su un totale di 338 arruolati. La posologia del pregabalin, da assumere per 12 settimane, era variabile tra 150 e 600 mg/die in un braccio di trattamento in rapporto alla tollerabilità ed efficacia in ogni singolo paziente, mentre era fissa a 600 mg/die in un altro braccio. Per entrambe le modalità di trattamento è stata dimostrata una superiorità rispetto al placebo, e la percentuale dei pazienti con riduzione $\geq 50\%$ del dolore era pari a 48,2 nel gruppo a dosaggio variabile e a 52,3 in quello a dosaggio fisso. L'efficacia nei

pazienti diabetici, inoltre, era simile a quella nei pazienti con altre cause di dolore neuropatico. Complessivamente, circa il 45% dei pazienti trattati con pregabalin ha sperimentato una riduzione $\geq 50\%$ del dolore, con miglioramenti avvertiti fin dalla prima settimana di terapia. Gli effetti collaterali più frequenti del pregabalin alle dosi dimostrate efficaci sono stati vertigini, sonnolenza ed edema periferico; in alcuni casi si è verificato anche un aumento del peso corporeo.

Gabapentin

L'efficacia del gabapentin è stata valutata in uno studio clinico controllato, randomizzato vs. placebo in cui sono stati arruolati 165 pazienti diabetici con neuropatia dolorosa²⁵. Al termine del periodo di trattamento (8 settimane) i pazienti trattati con gabapentin presentavano una riduzione del dolore superiore rispetto al placebo. In un altro studio di più piccole dimensioni il gabapentin è stato confrontato con l'amitriptilina, risultando efficace quanto l'antidepressivo triciclico²⁶. Gli effetti collaterali più frequenti del gabapentin sono rappresentati da vertigini e sonnolenza. Lo svantaggio principale del gabapentin è la necessità di titolare la dose del farmaco, di utilizzare dosaggi elevati (1800-3600 mg/die) per avere l'effetto analgesico, e di suddividere la dose totale giornaliera in più somministrazioni.

Antidepressivi triciclici

Gli antidepressivi triciclici sono utilizzati comunemente e da lungo tempo per il trattamento del dolore neuropatico, sebbene la loro efficacia sia stata provata solo da trial clinici in cui poche decine di pazienti erano stati arruolati²⁷. Questi farmaci agiscono bloccando i canali per il sodio e il *re-uptake* di serotonina e noradrenalina, facilitando quindi i processi di inibizione della trasmissione del dolore. L'amitriptilina e la desipramina²⁸ sono gli antidepressivi triciclici più studiati nel trattamento della NDD. Nei piccoli studi clinici in cui sono stati valutati i loro effetti analgesici, la loro efficacia è risultata significativamente maggiore rispetto al placebo. Le dosi necessarie per ottenere un effetto significativo sono in genere intorno o superiori a 100 mg/die, e a questi livelli è frequente anche l'insorgenza di effetti collaterali. Questi ultimi sono correlati alla loro azione anticolinergica e sono rappresentati da secchezza delle fauci, stipsi, visione offuscata, ritenzione urinaria, ipotensione ortostatica e aritmie cardiache. Sono inoltre controindicati nei pazienti con glaucoma. Di recente, uno studio retrospettivo ha dimostrato un aumentato rischio di morte improvvisa in pazienti che assumevano amitriptilina a dosi superiori a 100 mg/die, forse correlato a un au-

mento della durata dell'intervallo QT²⁹. Gli antidepressivi triciclici hanno il vantaggio del basso costo, ma anche l'importante fardello di un'alta incidenza di effetti collaterali, tanto che è stato valutato che fino a un terzo dei pazienti trattati interrompe la terapia per l'insorgenza di uno di essi. È inoltre da non sottovalutare l'aumentato rischio di morte improvvisa quando vengono usati i più alti dosaggi.

Conclusioni

Il trattamento della NDD si avvale adesso di nuovi farmaci la cui efficacia è stata dimostrata in studi clinici controllati. La duloxetina e il pregabalin sono i farmaci di prima scelta per la loro efficacia e tollerabilità. La prescrizione di questi due farmaci e del gabapentin è adesso a carico del Servizio Sanitario Nazionale (SSN) grazie alla recente pubblicazione della nota 4 dell'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA), che ne consente la rimborsabilità nei casi di NDD documentata dal quadro clinico e strumentale. La disponibilità di questi farmaci efficaci e le nuove norme legislative dovrebbero quindi spingere ogni diabetologo a ricercare la presenza di una NDD nei propri pazienti per aiutarli a ridurre le conseguenze di una condizione debilitante e finora assai spesso sottovalutata e poco trattata.

Bibliografia

- 1 Fedele D, Comi G, Coscelli C, Cucinotta D, Feldman EL, Ghirlanda G, et al. *A multicenter study on the prevalence of diabetic neuropathy in Italy. Italian Diabetic Neuropathy Committee.* Diabetes Care 1997;20:836-43.
- 2 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.
- 3 Davies M, Brophy S, Williams R, Taylor A. *The prevalence, severity, and impact of painful diabetic peripheral neuropathy in type 2 diabetes.* Diabetes Care 2006;29:1518-22.
- 4 Gregg EW, Sorlie P, Paulose-Ram R, Gu Q, Eberhardt MS, Wolz M, et al. *Prevalence of lower-extremity disease in the U.S. adult population ≥ 40 years of age with and without diabetes. 1999-2000 National Health and Nutrition Examination Survey.* Diabetes Care 2004;27:1591-7.
- 5 Bridges D, Thompson SWN, Rice ASC. *Mechanisms of neuropathic pain.* Br J Anaesth 2001;87:12-26.
- 6 Woolf CJ. *Dissecting out mechanisms responsible for peripheral neuropathic pain: implications for diagnosis and therapy.* Life Sci 2004;74:2605-10.
- 7 Tesfaye S, Kempler P. *Painful diabetic neuropathy.* Diabetologia 2005;48:805-7.

- ⁸ The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. *The effect of intensive diabetes therapy on the development and progression of neuropathy*. *Ann Intern Med* 1995;122:561-8.
- ⁹ The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. *The effect of intensive diabetes therapy on measures of autonomic nervous system function in the Diabetes Control and Complications Trial (DCCT)*. *Diabetologia* 1998;41:416-23.
- ¹⁰ Navarro X, Sutherland DER, Kennedy WR. *Long-term effects of pancreatic transplantation on diabetic neuropathy*. *Ann Neurol* 1997;42:727-36.
- ¹¹ Boulton AJM, Drury J, Clarke B, Ward JD. *Continuous subcutaneous insulin infusion in the management of painful diabetic neuropathy*. *Diabetes Care* 1982;5:386-91.
- ¹² Oyibo SO, Prasad YDM, Jackson NJ, Jude EB, Boulton AJM. *The relationship between blood glucose excursions and painful diabetic peripheral neuropathy: a pilot study*. *Diabet Med* 2002;19:870-3.
- ¹³ Goldstein DJ, Lu Y, Detke MJ, Lee TC, Iyengar S. *Duloxetine vs. placebo in patients with painful diabetic neuropathy*. *Pain* 2005;116:109-18.
- ¹⁴ Raskin J, Pritchett YL, Wang F, D'Souza DN, Waninger AL, Iyengar S, et al. *A double-blind, randomized multicenter trial comparing duloxetine with placebo in the management of diabetic peripheral neuropathic pain*. *Pain Med* 2006;6:346-56.
- ¹⁵ Wernicke JF, Pritchett YL, D'Souza DN, Waninger A, Tran P, Iyengar S, et al. *A randomized controlled trial of duloxetine in diabetic peripheral neuropathic pain*. *Neurology* 2006;67:1411-20.
- ¹⁶ Wernicke JF, Raskin J, Rosen A, Pritchett YL, D'Souza DN, Iyengar S, et al. *Duloxetine in the long-term management of diabetic peripheral neuropathic pain: an open-label, 52-week extension of a randomized controlled clinical trial*. *Curr Ther Res* 2006;67:283-304.
- ¹⁷ Raskin J, Wang F, Pritchett YL, Goldstein DJ. *Duloxetine for patients with diabetic peripheral neuropathic pain: a 6-month open-label safety study*. *Pain Med* 2006;7:373-85.
- ¹⁸ Raskin J, Smith TR, Wong K, Pritchett YL, D'Souza DN, Iyengar S, et al. *Duloxetine vs. routine care in the long-term management of diabetic peripheral neuropathic pain*. *J Pall Med* 2006;9:29-40.
- ¹⁹ Wernicke JF, Wang F, Pritchett YL, Smith TR, Raskin J, D'Souza DN, et al. *An open-label 52-week clinical extension comparing duloxetine with routine care in patients with diabetic peripheral neuropathic pain*. *Pain Med* 2007;8:503-13.
- ²⁰ Hardy T, Sachson R, Shen S, Armbruster M, Boulton AJM. *Does treatment with duloxetine for neuropathic pain impact glycemic control?* *Diabetes Care* 2007;30:21-6.
- ²¹ Rosenstock J, Tuchman M, LaMoreaux L, Sharma U. *Pregabalin for the treatment of painful diabetic peripheral neuropathy: a double-blind, placebo-controlled trial*. *Pain* 2004;110:628-38.
- ²² Lesser H, Sharma U, LaMoreaux L, Poole RM. *Pregabalin relieves symptoms of painful diabetic neuropathy. A randomized controlled trial*. *Neurology* 2004;63:2104-10.
- ²³ Richter RW, Portenoy R, Sharma U, Lamoreaux L, Bockbrader H, Knapp LE. *Relief of painful diabetic peripheral neuropathy with Pregabalin: a randomized, placebo-controlled trial*. *J Pain* 2005;6:253-60.
- ²⁴ Freynhagen R, Strojek K, Griesing T, Whalen E, Balkenohl M. *Efficacy of pregabalin in neuropathic pain evaluated in a 12-week, randomised, double-blind, multicentre, placebo-controlled trial of flexible- and fixed-dose regimens*. *Pain* 2005;115:254-63.
- ²⁵ Backonja M, Beydoun A, Edwards KR, Schwartz SL, Fonseca V, Hes M, et al. *Gabapentin for the symptomatic treatment of painful neuropathy in patients with diabetes mellitus. A randomized controlled trial*. *JAMA* 1998;280:1831-6.
- ²⁶ Morello CM, Leckband SG, Stoner CP, Moorhouse DF, Sahagian DF. *Randomized double-blind study comparing the efficacy of gabapentin with amitriptyline on diabetic peripheral neuropathy pain*. *Arch Intern Med* 1999;159:1931-7.
- ²⁷ McQuary HJ, Tramèr M, Nye BA, Carroll D, Wiffen PJ, Moore RA. *A systematic review of antidepressants in neuropathic pain*. *Pain* 1996;68:217-27.
- ²⁸ Max MB, Lynch SA, Muir J, Shoap SE, Smoller B, Dubner R. *Effects of desipramine, amitriptyline and fluoxetine on pain in diabetic neuropathy*. *N Engl J Med* 1992;326:1250-6.
- ²⁹ Ray WA, Meredith S, Thapa PB, Hall K, Murray KT. *Cyclic antidepressants and the risk of sudden cardiac death*. *Clin Pharmacol Ther* 2004;75:234-41.

Domande e risposte sui trapianti nella terapia del diabete mellito

Parole chiave

Trapianto • Diabete • Pancreas

Il trapianto di isole e di pancreas sono attualmente i soli trattamenti che consentano di raggiungere la normoglicemia in pazienti diabetici insulino-dipendenti tipo 1, in quanto ripristinano una secrezione endogena di insulina, autoregolata sui livelli glicemici.

Cercheremo di riassumere sinteticamente i vantaggi e i limiti di queste due procedure.

La storia del trapianto di tessuto pancreatico

Nel 1893, il chirurgo inglese Williams Watson tentò di trapiantare dei frammenti di pancreas di pecora in un ragazzo di 15 anni con diabete allo stadio terminale¹. Questo primo xenotrapianto venne effettuato in un momento di intenso dibattito sul fatto che il pancreas fosse in grado di produrre una sostanza che distruggesse lo zucchero. Nel 1892 Minkowsky aveva riportato che la rimozione del pancreas nei cani era associata con il diabete e che il posizionamento sottocutaneo di una porzione di pancreas (il processo uncinato), in assenza di comunicazione con il tratto gastrointestinale, preveniva la mortalità associata alla pancreatectomia totale. Questo implicava che una sostanza pancreatica, che non era secreta nel tratto gastrointestinale, avrebbe potuto essere responsabile della regolazione dei livelli di glucosio. Tuttavia, dopo che Williams ebbe trapiantato i frammenti pancreatici dalla



pecora appena macellata (di fresco), il ragazzo morì pochi giorni più tardi. A quel tempo non si conosceva nulla circa la reazione immune di rigetto dei trapianti di tessuto xenogenico, e Williams suggerì che questa incapacità a curare il diabete da parte dei frammenti pancreatici trapiantati avrebbe dovuto mettere in guardia nell'attribuire troppa importanza al pancreas nella patogenesi della malattia. Questo tentativo precedette di almeno tre decenni la scoperta dell'insulina, che cambiò il destino di milioni di pazienti affetti da questa condizione.

Tuttavia, la dolorosa lezione del ventesimo secolo fu che quel trattamento con l'insulina esogena da sola non poteva prevenire le complicanze croniche che sono frequentemente associate al diabete. L'importanza di mantenere uno stretto controllo metabolico con frequenti iniezioni di insulina fu chiaramente dimostrata in numerosi trial clinici, così come il migliorato controllo metabolico fu associato con una ridotta incidenza e/o progressione delle complicanze del diabete. Nonostante ciò, il trattamento insulinico intensivo poteva essere applicato con successo in meno del 10% dei pazienti dello studio a causa di un aumentato rischio di severi episodi di ipoglicemia in confronto con i pazienti di controllo che ricevevano trattamenti insulinici tradizionali.

Trapianto di pancreas

Il primo trapianto di pancreas è stato realizzato nel 1966². A quell'epoca la probabilità di successo era così limitata, che solo pochi pazienti furono trapiantati fino al 1978. Il miglioramento dell'esito di questi trapianti è stato dovuto all'introduzione di nuovi farmaci immunosoppressivi, con particolare riferimento alla ciclosporina e alle globuline antilinfocitarie, a nuove tecniche chirurgiche e alla selezione di pazienti meno compromessi sul piano generale. In epoca recente il numero di trapianti è progressivamente cresciuto ogni anno³.

Antonio Secchi

Direttore, *Strategic Research Program on Transplantation*, Professore associato di Medicina, Università Vita-Salute San Raffaele di Milano

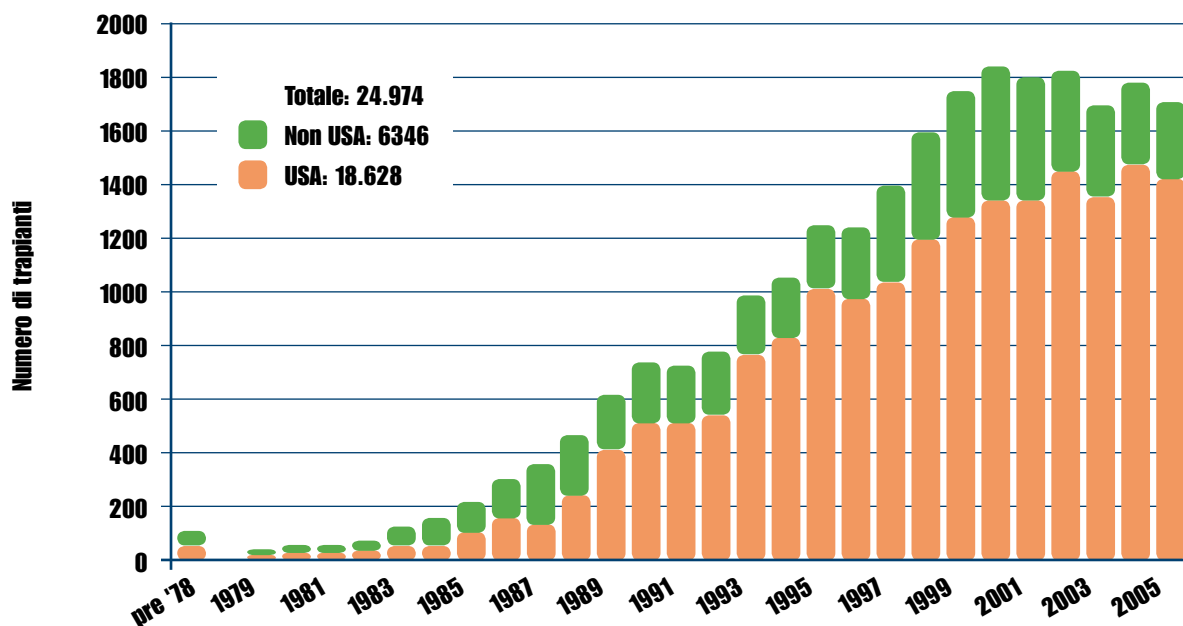
A fine 2005 circa 25.000 trapianti erano stati eseguiti nel mondo, assestandosi su circa 1500 trapianti l'anno (Fig. 1). La distribuzione geografica vede il Nord America più avanti rispetto all'Europa (Fig. 2). Nelle serie più recenti i dati del Registro Internazionale dei Trapianti di Pancreas indicano una sopravvivenza del paziente a un anno superiore al 90%.

Il trapianto di pancreas viene eseguito in 3 condizioni cliniche, sempre in pazienti diabetici tipo 1: in caso di concomitante insufficienza renale si esegue il trapianto combinato rene-pancreas (*Simultaneous Pancreas-Kidney* [SPK]), in caso di pregresso trapianto di rene si esegue il trapianto di pancreas dopo rene (*Pancreas After Kidney* [PAK]). in caso di diabete particolarmente instabile si esegue il trapianto di solo pancreas (*Pancreas Transplant Alone* [PTA]). La sopravvivenza del trapianto di pancreas a un anno, intesa come completa insulino-indipendenza, è del 82% nel caso di SPK, 71% nel caso di PAK e del 62% nel caso di PTA.

La maggior parte dei trapianti di pancreas viene eseguita nei pazienti diabetici che presentano insuffi-

cienza renale terminale, candidati a trapianto di rene. L'obiettivo di questo approccio è quello di sospendere la terapia insulinica esogena, di arrestare le complicanze degenerative del diabete, di proteggere il rene trapiantato dal rischio di recidiva di nefropatia diabetica e di migliorare la qualità della vita. Il trapianto di pancreas da solo trova al momento indicazioni ancora limitate. Secondo l'*American Diabetes Association* (ADA) le indicazioni cliniche sono le seguenti: 1) storia di complicanze metaboliche (crisi ipoglicemiche, chetoacidosi) frequenti, acute e severe, che necessitino soccorso medico; 2) problemi clinici ed emotivi legati alla terapia con insulina tali da rendere il paziente gravemente handicappato; 3) provata inefficacia della terapia insulinica intensiva nel prevenire le complicanze acute del diabete. Queste condizioni vanno valutate e obiettivate mediante un approccio multidisciplinare che garantisca la fondatezza di questa valutazione. In questi pazienti, nei quali non sia ancora indicato il trapianto di rene e la conseguente terapia immunosoppressiva, bisogna valutare con estrema attenzione i benefici del trapianto di pancreas (insulino-indipendenza del 60-70%) con i rischi legati all'atto chirurgico e alla terapia immunosoppressiva, quali l'aumentato rischio di neoplasie ⁴.

Figura 1. Numero di trapianti di pancreas eseguiti al mondo. Dati raccolti dal Registro Internazionale dei Trapianti di Pancreas (IPTR), tenuto a Minneapolis dal dott. Sutherland.



Aspetti tecnici

La maggior parte dei trapianti viene eseguita da donatori cadaveri: il solo centro che esegue trapianti di pancreas segmentario da donatore vivente è quello di Minneapolis, che riporta una ragionevole percentuale di successo. Il drenaggio della vena che drena il sangue refluo dal pancreas, ricco di insulina, è previsto, a seconda della tecnica chirurgica, nella circolazione sistemica o nella circolazione portale. Il drenaggio degli enzimi pancreatici rappresenta un problema tecnico importante, infatti il pancreas continua a secernere questi enzimi anche dopo il trapianto, esponendo le anastomosi chirurgiche ai loro effetti litici. In passato gli enzimi venivano drenati nella vescica del paziente ricevente, mediante un'anastomosi tra il duodeno del pancreas trapiantato e la vescica del paziente (Fig. 3). Questa tecnica, semplice dal punto di vista chirurgico, esponeva il paziente al rischio di cistiti chimiche. Più recentemente è stato proposto e ampiamente accettato il concetto di ripristinare le secrezioni nella sede intestinale, sede naturale di efflusso degli enzimi pancreatici. Questa tecnica, sebbene chirurgicamente più complessa, prevede che il secreto pancreatico venga convogliato nell'intestino mediante un'anastomo-

168

si latero-laterale tra il duodeno del pancreas trapiantato e il digiuno del paziente (Fig. 4).

La terapia immunosoppressiva si basa generalmente su una terapia quadruplice, con timoglobuline, inibitori delle calcineurine (tacrolimus o ciclosporina), micofenolato e basse dosi di cortisone⁵⁻⁹.

Il rigetto

Il pancreas trapiantato può andare incontro a fenomeni di rigetto sia nei primi giorni dopo il trapianto sia a distanza di anni. La diagnosi di rigetto pancreatico è più semplice quando il trapianto viene eseguito simultaneamente al trapianto di rene, in quanto il rene è una sentinella sensibile del rigetto. Più difficile la diagnosi quando il pancreas è trapiantato da solo, in quanto l'iperglicemia è un sintomo tardivo e non consente un trattamento precoce che ripristini la funzione pancreaticca. In questo caso ci si basa su segni generali, quali feb-

Figura 2. Numero di trapianti di pancreas eseguiti per continente. Dati raccolti dal Registro Internazionale dei Trapianti di Pancreas (IPTR), tenuto a Minneapolis dal dott. Sutherland.





bre e dolore addominale, oltre che a tecniche di *imaging* quali Eco e TAC. È consigliabile, se possibile, eseguire una biopsia pancreatica. La terapia del rigetto si basa, come per gli altri trapianti d'organo, su boli di cortisone, timoglobuline o anticorpi monoclonali (OKT3). In diagnosi differenziale con il rigetto va sempre posta la recidiva di diabete sul pancreas trapiantato, evento che si osserva con una certa frequenza nonostante la terapia immunosoppressiva ¹⁰.

Effetti metabolici

Il trapianto di pancreas, quando ha successo, porta alla completa insulino-indipendenza e alla normalizzazione dell'emoglobina glicosilata. Questi effetti positivi sulla regolazione del metabolismo del glucosio sono il risultato della ripresa di una secrezione insulinica endogena. I pazienti presentano una risposta normale allo stimolo con glucosio, sia orale sia endovenoso, così come è normale la risposta allo stimolo con arginina. I livelli di insulina,

Figura 3. Tecnica chirurgica di trapianto di pancreas con drenaggio delle secrezioni esocrine pancreatiche in vescica (*bladder diversion*). Il duodeno del pancreas trapiantato viene anastomizzato alla vescica del paziente. Si tratta di una tecnica usata ormai raramente in quanto, anche se tecnicamente più semplice, comporta un elevato rischio di complicanze urologiche.

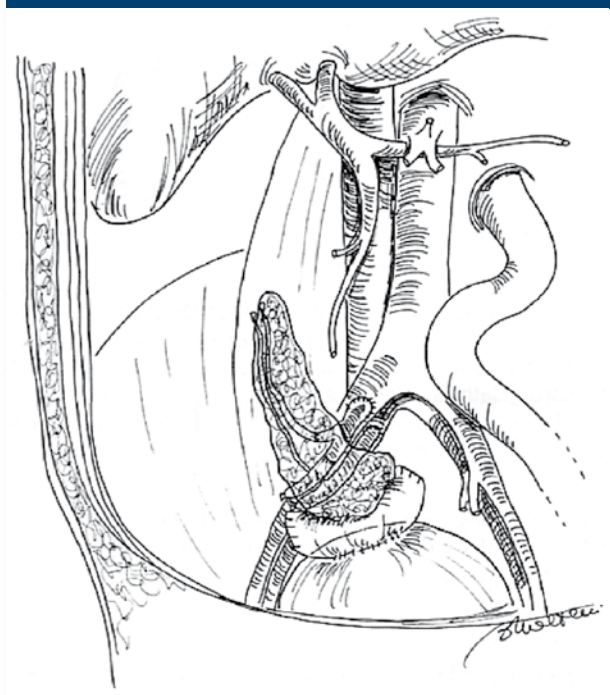
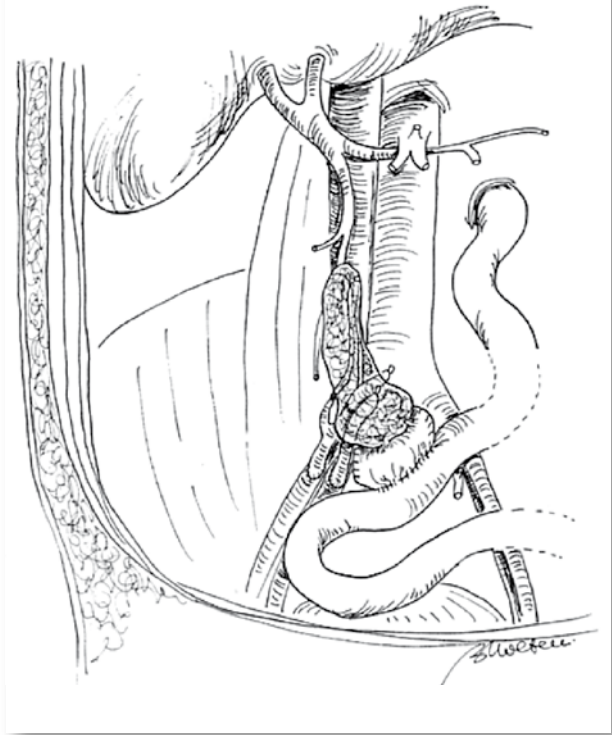


Figura 4. Tecnica chirurgica di trapianto di pancreas con derivazione enterica delle secrezioni esocrine pancreatiche (*enteric diversion*). Il duodeno del pancreas trapiantato viene anastomizzato (latero-laterale) a un'ansa digiunale, sede fisiologica di drenaggio delle secrezioni esocrine pancreatiche. Questo intervento è attualmente il più diffuso perché ripristina una condizione fisiologica, anche se gravato da una certa percentuale di complicanze chirurgiche.



sia basali sia sotto stimolo, sono da 2 a 3 volte più elevati rispetto ai soggetti normali. Questi livelli di insulinemia sono dovuti sia a un modesto stato di insulino-resistenza legato alla terapia con steroidi, sia alla secrezione di insulina nella circolazione periferica, scavalcando il filtro epatico. Infatti, normalmente l'insulina è secreta nella circolazione portale, che comporta un primo passaggio nel fegato, con una *clearance* del 50-90% dei livelli di insulina. Questo porta ad avere, in condizioni fisiologiche, livelli bassi di insulina nella circolazione periferica. Non è noto se questi livelli elevati di insulinemia periferica siano nocivi a questi pazienti per i loro potenziali effetti aterogeni. Si è comunque osservata una normalizzazione dei livelli di trigliceridi e di colesterolo LDL (lipoproteine a bassa densità), con un incremento del colesterolo

Aggiornamento e Formazione in Diabetologia e Malattie Metaboliche

MEDIA



HDL (lipoproteine ad alta densità). Anche la capacità di “contro-regolazione” è migliorata dal trapianto di pancreas. Questo è un aspetto molto importante, in quanto i pazienti affetti da anni di diabete hanno un’alterazione della contro-regolazione del glucosio con una ridotta risposta di glucagone ed epinefrina in caso di ipoglicemia. Il recupero di questa condizione comporta la ricomparsa dei sintomi premonitori di ipoglicemia, spesso assenti in questi pazienti. Queste condizioni di normoglicemia e di controllo metabolico sono dimostrate sia a 5 sia a 10 anni (Fig. 5) ¹¹⁻¹⁵.

Effetto sulle complicanze croniche del diabete

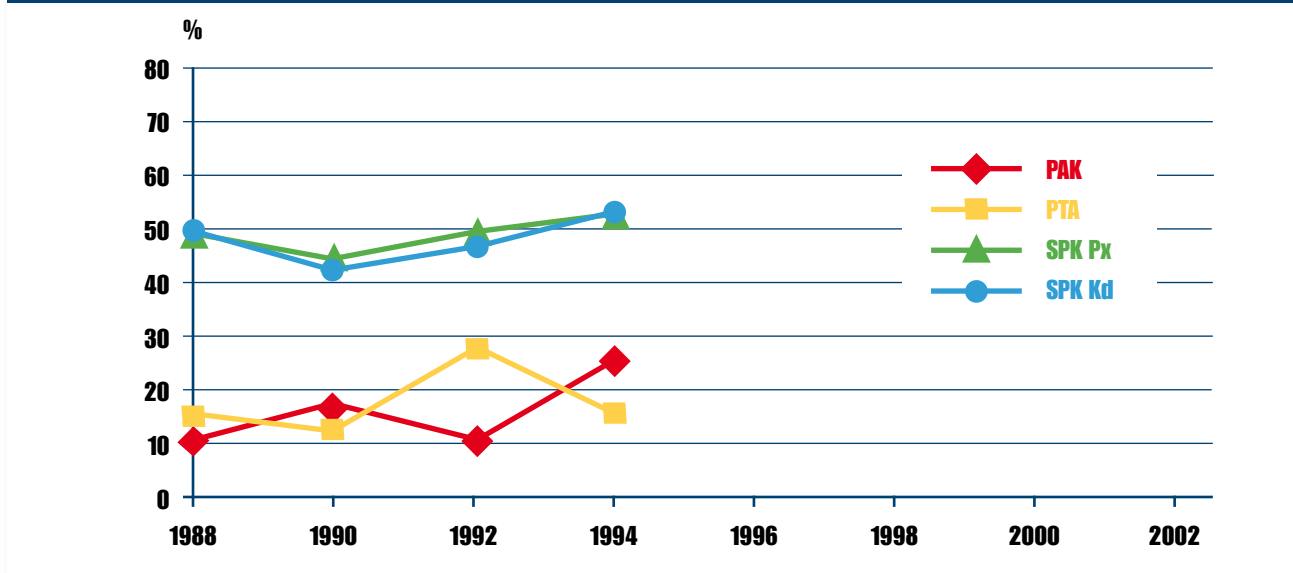
Gli effetti del trapianto di pancreas sulle complicanze degenerative del diabete sono stati studiati approfonditamente. Questi studi non si sono potuti basare su trial controllati, per la peculiarità della casistica, ma si sono in genere basati su controlli storici. A livello del rene trapiantato si è osservata una riduzione del mesangio in pazienti sottoposti a doppio trapianto di rene e pancreas, quando confrontati con pazienti diabetici sottoposti a solo trapianto renale ^{16 17}. Un miglioramento dell’intera struttura renale dei reni propri si è osservata 10 anni dopo trapianto di pancreas isolato ¹⁸. A livello nervoso si è assistito a un miglioramento della velocità di conduzione, studiata mediante elettromiografia ^{19 20}. Importante il migliora-

mento dello stato vascolare in genere dei pazienti, con particolare riferimento alla funzione cardiaca diastolica, allo spessore medio intimale delle arterie, e ai parametri protrombotici, elevati in genere nei pazienti diabetici. Si è inoltre osservato un miglioramento dell’aspettativa (Fig. 6) e della qualità di vita ²¹⁻²⁶.

Analisi dei rischi e del rapporto costo/beneficio

I rischi associati al trapianto di pancreas comprendono la complicanze della chirurgia e i rischi legati alla terapia immunosoppressiva. Circa il 30% dei pazienti va incontro a relaparotomia nel periodo perioperatorio, per il trattamento di ascessi, infezioni addominali, trombosi dell’organo, deiscenze delle anastomosi sia vascolari sia duodenali. Le complicanze legate ai farmaci immunosoppressivi includono infezioni da batteri e da virus e lo sviluppo di tumori. Il rischio di sviluppare tumori è inferiore all’1%, non diversamente da quanto osservato con gli altri trapianti d’organo. Altri effetti secondari della terapia immunosoppressiva comprendono epatotossici-

Figura 5. Sopravvivenza a 10 anni della funzione pancreatica, secondo i dati del Registro Internazionale del Trapianto di Pancreas (IPTR). In rosso, sopravvivenza del pancreas eseguito dopo trapianto di rene (PAK), in giallo sopravvivenza del pancreas eseguito da solo (PTA), in verde sopravvivenza del pancreas eseguito simultaneamente al trapianto di rene (SPK), in azzurro sopravvivenza del rene eseguito simultaneamente al trapianto di pancreas (SPK).



tà, neurotossicità e mielotossicità generalmente controllabili con un aggiustamento della posologia dei farmaci. Il *rate* di mortalità entro 3 anni dal trapianto, includendo tutti i tipi di trapianto di pancreas, è di circa il 7%. La causa di mortalità più frequente è rappresentata dagli incidenti cardiovascolari. Uno stesso *rate* di mortalità si osserva in pazienti diabetici in lista di attesa, indicando che la mortalità cardiovascolare è probabilmente da attribuirsi al diabete e non al trapianto di pancreas in sé. Non esistono studi che abbiano confrontato il rapporto rischio/beneficio tra il trapianto di pancreas e le terapie insuliniche avanzate.

Il trapianto di isole di Langerhans

Evidenza del concetto nei modelli sperimentali

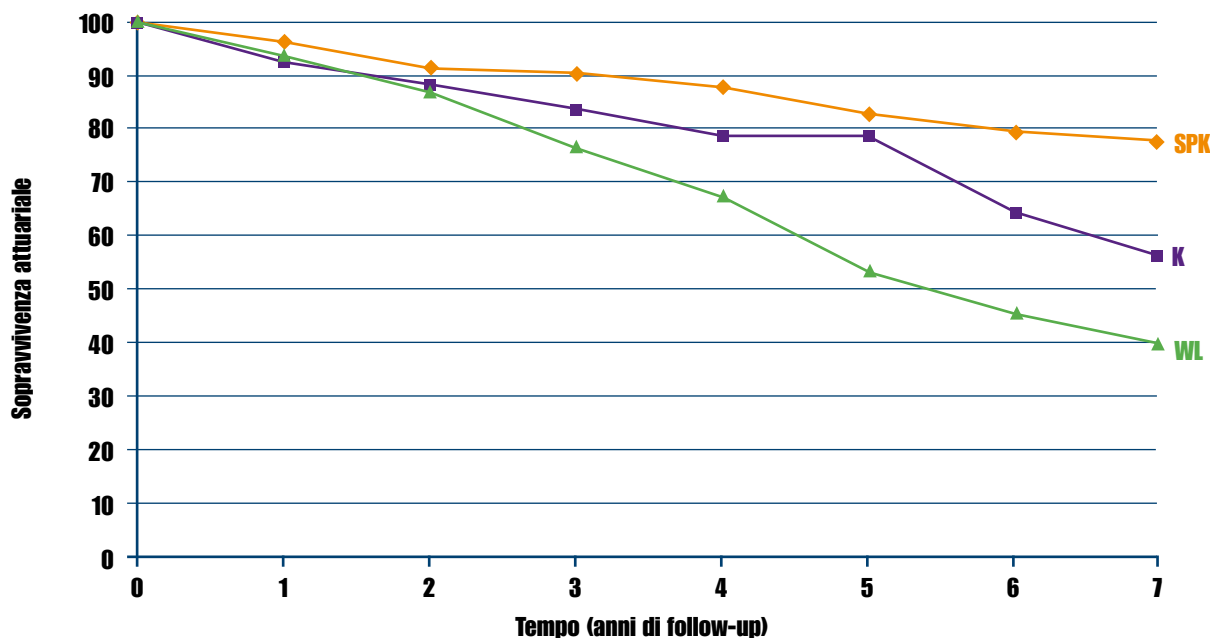
Nel 1967 Paul E. Lacy propose che il trapianto di isole (isole di Langerhans) avrebbe potuto rappresentare una soluzione migliore rispetto al trattamento con insulina

esogena, in quanto esse contengono cellule che secernono insulina, specificamente distrutte nel processo autoimmune associato con la forma di diabete più severa (diabete di tipo 1). Con questo metodo, nel 1972 egli fu il primo a convertire il diabete in un sistema di modello di roditore nel quale il diabete veniva indotto chimicamente (vedi oltre). Questi risultati iniziali dimostrarono il potenziale per i trapianti di isole pancreatiche nel ripristinare il controllo metabolico e nel prevenire lo sviluppo delle complicanze croniche del diabete. Tuttavia risultò difficile riprodurre i risultati che erano stati ottenuti nei modelli di piccoli animali in modelli di grandi animali, o anche in modelli di diabete autoimmune nei roditori, come in *Non-Obese Diabetic (NOD) Mice*, a causa della distruzione immunologica delle cellule che producono insulina da parte del rigetto del trapianto o del processo autoimmune.

Il primo successo dei trial clinici

In ambito clinico, oltre alla sfida imposta dalla auto e alloimmunità, emerse un enorme ostacolo negli anni '70-80 in termini di incapacità a estrarre e purificare un numero sufficiente di isole dai pancreas umani. Questo problema fu in parte risolto nel 1986 dall'introduzione di un metodo automatico per l'isolamento delle isole,

Figura 6. Curve attuariali di sopravvivenza a 7 anni di pazienti diabetici tipo 1 sottoposti a doppio trapianto di rene e pancreas (SPK), a solo trapianto di rene (K) o ancora in lista di attesa di trapianto e quindi in dialisi (WL). Dati provenienti dal Programma Trapianti del San Raffaele di Milano.



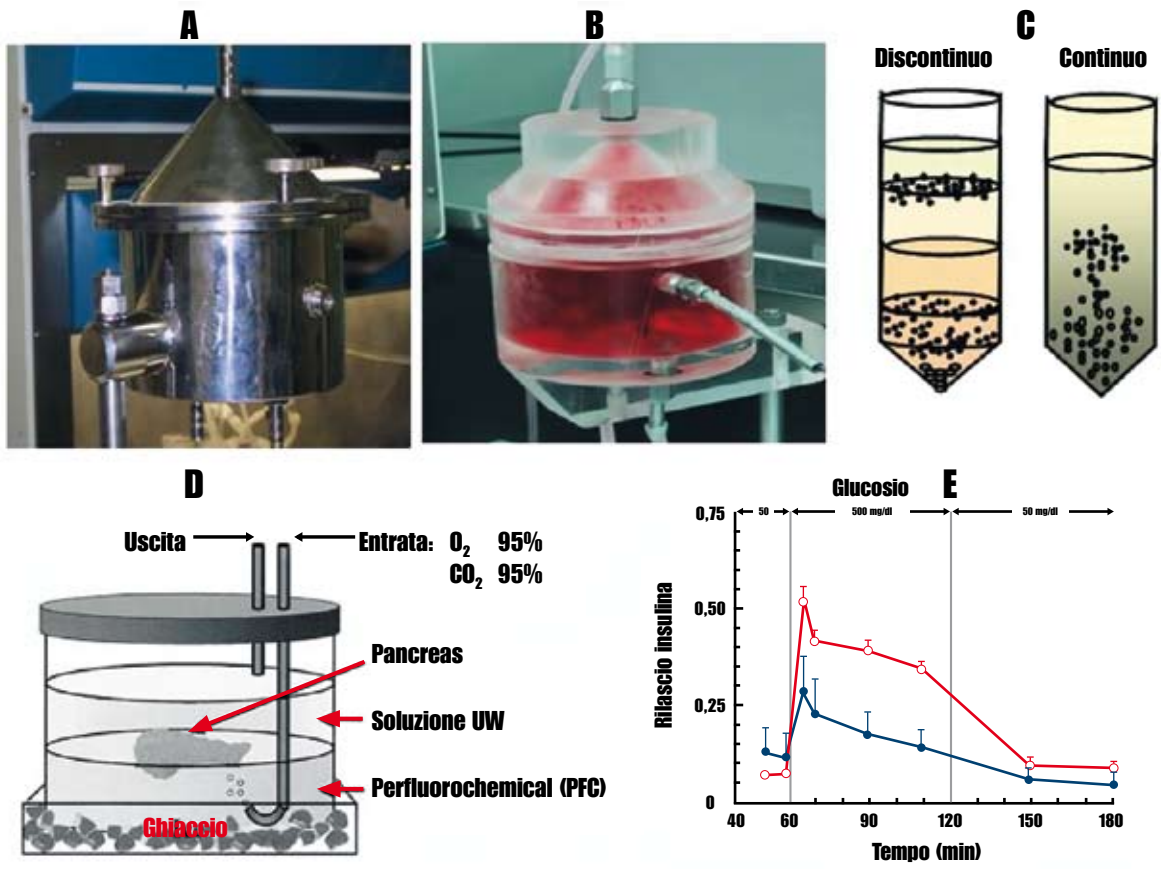
che permise per la prima volta la raccolta di numeri sufficienti di isole umane (Fig. 7). Usando questo metodo, nel 1989 Lacy e i suoi collaboratori alla Washington University di St Louis dimostrarono che era possibile convertire il diabete e ottenere l'insulino-indipendenza dopo un trapianto di isole umane. Tuttavia il trapianto di cellule e isole fallì pochi giorni dopo aver raggiunto l'insulino-indipendenza, molto probabilmente a causa di un'adeguata immunosoppressione nel ricevente. Il trapianto di isole pancreatiche viene generalmente eseguito con infusione delle isole nel fegato, mediante una tecnica di portografia (Fig. 8).

Nel 1990, le prime serie di allotrapianti eseguiti con successo nell'uomo vennero riportate dal gruppo di Pittsburgh: l'insulino-indipendenza prolungata fu raggiunta con un'immunosoppressione priva di steroidi basata sull'FK 506, un agente allora appena introdotto. Questa fu la prima inequivocabile evidenza di un annullamento a lungo termine del diabete dopo un allotrapianto di isole umane, con una durata dell'insulino-indipendenza maggiore



di 5 anni. Questi risultati senza precedenti portarono a un grande entusiasmo in questo campo, e numerosi centri, inclusi quelli di Milano, Miami, Edmonton, St Louis e Minneapolis, iniziarono o ripresero a testare i protocolli clinici del trapianto di isole. Durante lo stesso periodo, la sopravvivenza delle isole umane intraepatiche dopo trapianto venne confermata dalle biopsie del fegato, che indicavano che le isole umane allogeniche potevano adattarsi con successo nel microambiente epatico. La prevenzione del rigetto dell'allotrapianto di isole umane e/o la recidiva dell'autoimmunità quando le isole venivano trapiantate in riceventi con diabete di tipo 1 risultò essere una sfida maggiore negli anni '90: solo un terzo circa dei trapianti di isole continuava a funzionare dopo un anno e la percentuale di insulino-indipendenza era circa del 10%. Più del 50% dei trapianti di isole fallì entro i pri-

Figura 7. Camera di Ricordi, strumento essenziale per l'isolamento delle isole pancreatiche.





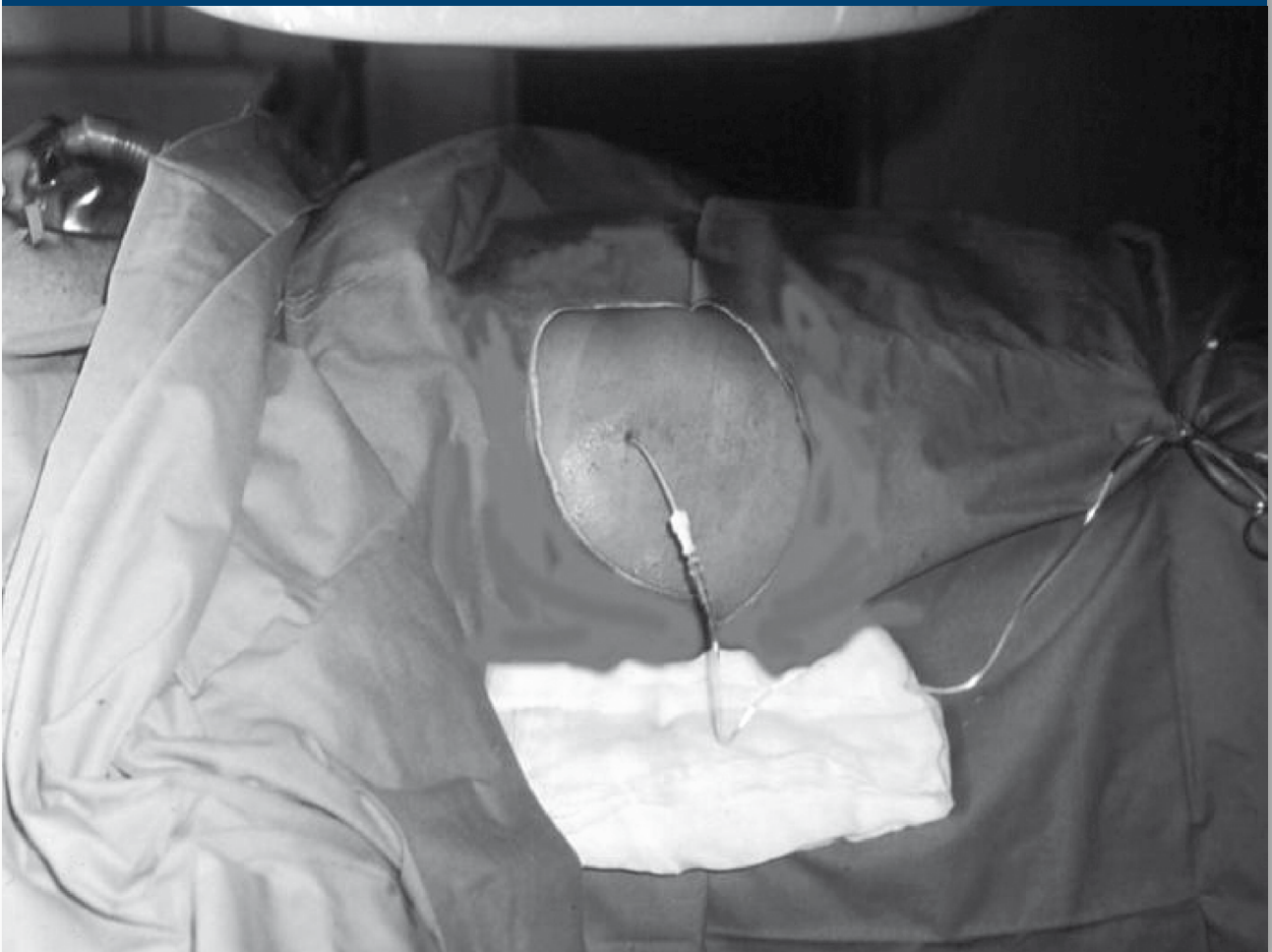
mi due mesi, indicando la suscettibilità dei trapianti alla perdita precoce del tessuto trapiantato. Tuttavia, il numero relativamente basso di trapianti di isole che continuavano a funzionare a lungo termine in pazienti con diabete documentava chiaramente che il trapianto permetteva la normalizzazione del controllo metabolico in assenza di severi episodi di ipoglicemia ²⁷.

Miglioramento dei risultati clinici

Dall'iniziale successo del trial di Pittsburgh, i risultati dell'allograpianto clinico delle isole erano ulteriormente migliorati in conseguenza dell'ottimizzazione nella pre-

parazione delle isole e dell'uso di regimi immunosoppressori più efficaci. Inizialmente, il successo a lungo termine era limitato dai protocolli immunosoppressivi che includevano farmaci diabetogenici, come la combinazione di steroidi e inibitori delle calcineurine. Questi agenti possono peggiorare in modo severo la secrezione e l'azione dell'insulina, anche quando somministrati a dosi basse di mantenimento. Recenti osservazioni in primati non umani hanno dimostrato chiaramente che quando sono evitati i farmaci diabetogenici i trapianti di isole mantengono a lungo l'insulino-indipendenza e forniscono anche un miglioramento della funzione di secrezione dell'insulina nel tempo. Da notare, in particolare, il successo recentemente ottenuto nei trial clinici dal gruppo di Edmonton, che ha introdotto l'uso della rapamicina nel trapianto di isole, permettendo l'implementazione clinica di un protocollo privo di steroidi.

Figura 8. Tecnica di infusione delle isole mediante portografia, eseguita in ambiente radiologico e in sola anestesia locale.



Questo miglioramento dell'immunosoppressione, in combinazione con infusioni multiple da donatori differenti, risultò nel raggiungimento di insulino-indipendenza in 7/7 riceventi di trapianto di isole in una iniziale serie di pazienti. Un'elevata percentuale di insulino-indipendenza continua a essere riportata da Shapiro et al. a Edmonton e da altri centri che hanno adottato un'immunosoppressione basata sulla rapamicina a seguito di questi promettenti risultati iniziali. Dopo trapianto di isole era stato osservato un marcato miglioramento in termini di indicatori metabolici e di frequenza e gravità di episodi di ipoglicemia, che virtualmente scomparivano anche dopo la prima infusione di isole.

Le osservazioni durante il follow-up degli iniziali riceventi di trapianto di isole a Edmonton e presso gli altri centri indicarono che alcuni trapianti di isole possono fallire nel mantenere l'insulino-indipendenza a lungo termine, con circa un quarto dei riceventi che richiedono un'ulteriore infusione di isole nel secondo o terzo anno post-trapianto. Le ragioni del cronico fallimento di una parte dei trapianti di isole sono attualmente argomento di ricerca, ma potrebbe essere associato con il rigetto immune, con la recidiva dell'autoimmunità o con l'esposizione cronica ad agenti immunosoppressori diabetogenici. Nonostante questo, i risultati dei trial clinici negli ultimi tre anni sono stati nettamente superiori rispetto a quelli raggiunti nelle precedenti due decadi, almeno nei pazienti con diabete autoimmune di tipo 1²⁸⁻³¹.

Impatto del trapianto sulle complicanze del diabete

Studi recenti hanno mostrato che il trapianto di isole sembra giocare, quando efficace, un ruolo positivo anche sulle complicanze degenerative del diabete. La popolazione studiata è costituita spesso da pazienti diabetici tipo 1 sottoposti a trapianto di rene e in seguito a trapianto di isole. La quota di pazienti che perde la funzione delle isole per un difetto di attecchimento costituisce il gruppo controllo degli effetti del solo trapianto di rene sull'evoluzione naturale delle complicanze degenerative. Questi studi hanno mostrato un impatto positivo sullo stato di salute endoteliale e vascolare, sulla funzione diastolica e sulla funzione del rene trapiantato. Studi preliminari, in questo caso in pazienti trapiantati di sole isole pancreatiche, mostrano un effetto positivo sulla vascolarizzazione retinica³²⁻³⁷.

Indicazioni e limitazioni attuali

L'introduzione di protocolli più efficaci, ma anche più

potenti, basati sulla rapamicina, ha portato a un aumento del rischio di complicanza, incluse le ulcere del cavo orale, iperlipemia e ipertensione, che limita l'applicabilità del trapianto di isole soltanto ai casi più severi di diabete di tipo 1, nei quali i pazienti non sono in grado di riconoscere le ipoglicemie (insensibilità all'ipoglicemia) o di raggiungere un controllo metabolico accettabile, nonostante i tentativi di adottare schemi di terapia insulinica intensiva.

Al momento attuale il trapianto di isole è principalmente utilizzato come mezzo per rallentare la progressione dell'invalidità correlata alla malattia nei pazienti con patologia renale avanzata, retinopatia e neuropatia, ma non è molto raccomandato come mezzo per prevenire le complicanze in coloro con diabete di recente diagnosi. La maggior parte dei clinici ritiene che l'uso prolungato di farmaci immunosoppressori di mantenimento potranno portare a un peggior decorso rispetto all'uso prolungato della terapia insulinica. Al fine di rendere il trapianto di isole applicabile più ampiamente, dovremo eventualmente sviluppare strategie per l'induzione di tolleranza al trapianto di cellule che producono insulina in assenza di immunosoppressione continua del ricevente. Queste strategie, per essere clinicamente rilevanti, non possono presentare rischi elevati per i riceventi, come nel caso delle strategie di irradiazione letale o sub-letale. Al fine di rendere il trapianto di isole un trattamento applicabile largamente nel trattamento del diabete, dobbiamo sviluppare strategie immunomodulanti migliori e in ultimo indurre tolleranza specifica verso il donatore.

Conclusioni

Il trapianto di pancreas o di isole pancreatiche ha mostrato un progressivo miglioramento dei risultati nel corso degli anni, che ha comportato un ampliamento delle indicazioni. Se infatti queste procedure erano in passato proponibili solo a pazienti diabetici tipo 1 candidati a ricevere un trapianto renale, e quindi già destinati a ricevere terapia immunosoppressiva per un trapianto maggiore, oggi per entrambe si aprono indicazioni indipendenti dal trapianto di rene. È importante comunque ricordare che entrambi questi trapianti, seppur efficaci, non costituiscono un'alternativa alla terapia insulinica intensiva, quando efficace, ma sono una scelta da operare quando la terapia insulinica si sia rivelata inefficace o gravata da troppe complicanze acute, in particolare crisi ipoglicemiche non percepite.

Bibliografia

- 1 Williams PW. *Notes on diabetes treated with extract and by grafts of sheep's pancreas*. Br Med J 1894;2:1303-4.
- 2 Kelly WD, Lillehei RC, Merkel FK, Idezuki Y, Goetz FC. *Allotransplantation of the pancreas and duodenum along with the kidney in diabetic nephropathy*. Surgery 1967;61:827-37.
- 3 Gruessner A, Sutherland DER. *Pancreas transplants for United States (U.S.) and non-U.S. cases as reported to the International Pancreas Transplant Registry (IPTR) and to the United Network for Organ Sharing (UNOS)*. In: Cecka M, Terasaki P, eds. *Clinical transplants*. Los Angeles: UCLA Tissue Typing Laboratory 2004.
- 4 Robertson RP. *Pancreatic and islet transplantation: cures or curiosities?* N Engl J Med 1992;327:1861-8.
- 5 Stratta RJ, Taylor RJ, Zorn BH, Ozaki C, Larsen JL, Duckworth WC, et al. *Combined pancreas-kidney transplantation: preliminary results and metabolic effects*. Am J Gastroenterol 1991;86:697-703.
- 6 Orsenigo E, Cristallo M, Socci C, Castoldi R, Fiorina P, Invernizzi L, et al. *Successful surgical salvage of pancreas allograft*. Transplantation 2003;75:233-6.
- 7 Orsenigo E, Cristallo M, Socci C, Castoldi R, Secchi A, Colombo R, et al. *Urological complications after simultaneous renal and pancreatic transplantation*. Eur J Surg 2002;168:609-13.
- 8 Orsenigo E, De Cobelli F, Salvioni M, Cristallo M, Fiorina P, Del Maschio A, et al. *Successful endovascular treatment for gastroduodenal artery pseudoaneurysm with an arteriovenous fistula after pancreas transplantation*. Transpl Int 2003;16:694-6.
- 9 Orsenigo E, Fiorina P, Cristallo M, Socci C, La Rocca E, Invernizzi L, et al. *Outcome of simultaneous kidney pancreas transplantation: a single center analysis*. Transplant Proc 2004;36:1519-23.
- 10 Bosi E, Braghi S, Maffi P, Scirpoli M, Bertuzzi F, Pozza G, et al. *Autoantibody response to islet transplantation in type 1 diabetes*. Diabetes 2001;50:2464-71.
- 11 Bechstein WO, Malais J, Saudek F, Land W, Fernandez Cruz L, Margreiter R, et al. *Efficacy and safety of tacrolimus compared with cyclosporine microemulsion in primary simultaneous pancreas-kidney transplantation: 1-year results of a large multicenter trial*. Transplantation 2004;77:1221-8.
- 12 Robertson RP, Diem P, Sutherland DER. *Time-related, cross-sectional, and prospective follow-up of pancreatic endocrine function after pancreas allograft transplantation in type 1 (insulin-dependent) diabetic patients*. Diabetologia 1991;34(Suppl.1):57-60.
- 13 Secchi A, Malaisse J, Caldara R. *Metabolic results 3 years after simultaneous pancreas-kidney transplantation*. Nephrol Dial Transplant 2005;20:18-24.
- 14 Katz HN, Nguyen TT, Velosa JA, Robertson RP, Rizza RA. *Effects of systemic delivery of insulin on plasma lipids and lipoprotein concentrations in pancreas transplant recipients*. Mayo Clin Proc 1994;69:231-6.
- 15 Robertson RP, Sutherland DER, Kendall DM, Teuscher AU, Gruessner RWG, Gruessner A. *Metabolic characterization of long-term successful pancreas transplant in type 1 diabetes*. J Invest Med 1996;44:1-7.
- 16 Bilous RW, Mauer SM, Sutherland DER, Najarian JS, Goetz FC, Steffes MW. *The effects of pancreas transplantation on the glomerular structure of renal allografts in patients with insulin-dependent diabetes*. N Engl J Med 1989;321:80-5.
- 17 De Cobelli F, Fiorina P, Perseghin G, Magnone M, Venturini M, Zerbini G, et al. *L-arginine-induced vasodilation of the renal vasculature is preserved in uremic type 1 diabetic patients after kidney and pancreas but not after kidney-alone transplantation*. Diabetes Care 2004;27:947-54.
- 18 Fioretto P, Steffes MW, Sutherland DER, Goetz FC, Mauer M. *Reversal of lesions of diabetic nephropathy after pancreas transplantation*. N Engl J Med 1988;339:69-75.
- 19 Navarro X, Sutherland DER, Kennedy WR. *Long-term effects of pancreatic transplantation on diabetic neuropathy*. Ann Neurol 1997;42:727-36.
- 20 Ramsay RC, Goetz FC, Sutherland DER, Mauer SM, Robison LL, Cantrill HL, et al. *Progression of diabetic retinopathy after pancreas transplantation for insulin-dependent diabetes mellitus*. N Engl J Med 1988;318:208-14.
- 21 Fiorina P, La Rocca E, Astorri E, Lucignani G, Rossetti C, Fazio F, et al. *Reversal of left ventricular diastolic dysfunction after kidney-pancreas transplantation in type I diabetic uremic patients*. Diabetes Care 2000;23:1804-10.
- 22 Fiorina P, La Rocca E, Venturini M, Minicucci F, Fermo I, Paroni R, et al. *Effects of kidney-pancreas transplantation on atherosclerotic risk factors and endothelial function in type-1 diabetic uremic patients*. Diabetes 2001;50:496-501.
- 23 La Rocca E, Fiorina P, di Carlo V, Astorri E, Rossetti C, Lucignani G, et al. *Cardiovascular outcomes after kidney-pancreas and kidney alone transplantation*. Kidney International 2001;60:1964-71.
- 24 Tydén G, Bolinder J, Solders G, Brattstrom C, Tibell A, Groth CG. *Improved survival in patients with insulin-dependent diabetes mellitus and end-stage nephropathy 10 years after combined pancreas and kidney transplantation*. Transplantation 1999;67:645-8.
- 25 Fiorina P, Folli F, D'Angelo A, Finzi G, Pellegatta F, Guzzi V, et al. *A normalization of multiple hemostatic abnormalities in uremic type 1 diabetic patients after kidney-pancreas transplantation*. Diabetes 2004;53:2291-300.
- 26 Perseghin G, Fiorina P, De Cobelli F, Scifo P, Esposito A, Canu T, et al. *Cross-sectional assessment of the effect of kidney and kidney-pancreas transplantation on resting left ventricular energy metabolism in type 1 diabetic-uremic patients: a phosphorous-31 magnetic resonance spectroscopy study*. J Am Coll Cardiol 2005;46:1085-92.

- ²⁷ Ricordi C, Strom TB. *Clinical islet transplantation: advances and immunological challenger*. Nat Rev Immunol 2004;4:259-68.
- ²⁸ Shapiro AM, Ricordi C, Hering BJ, Auchincloss H, Lindblad R, Robertson RP, et al. *International trial of the Edmonton protocol for islet transplantation*. N Engl J Med 2006;355:1318-30.
- ²⁹ Secchi A, Socci C, Maffi P, Taglietti MV, Falqui L, Bertuzzi F, et al. *Islet allotransplantation in IDDM patients*. Diabetologia 1997;40:225-31.
- ³⁰ Bertuzzi F, Grohovaz F, Maffi P, Caumo A, Aldrighetti L, Nano R, et al. *Successful transplantation of humans islets in recipients bearing a kidney graft*. Diabetologia 2002;45:77-84.
- ³¹ Maffi P, Angeli E, Bertuzzi F, Paties C, Socci C, Fedeli C, et al. *Minimal focal steatosis of liver after islet transplantation in humans: a long term study*. Cell Transplantation 2005;14:727-33.
- ³² Fiorina P, Folli F, Bertuzzi F, Maffi P, Finzi G, Venturini M, et al. *Long-term beneficial effect of islet transplantation on diabetic macro-/microangiopathy in type 1 diabetic kidney-transplanted patients*. Diabetes Care 2003;26:1129-36.
- ³³ Fiorina P, Folli F, Maffi P, Placidi C, Venturini M, Finzi G, et al. *Islet transplantation improves vascular diabetic complications in patients with diabetes who underwent kidney transplantation: a comparison between kidney-pancreas and kidney-alone transplantation*. Transplantation 2003;75:1296-301.
- ³⁴ Fiorina P, Folli F, Zerbini G, Maffi P, Gremizzi C, Di Carlo V, et al. *Islet transplantation is associated with improvement of renal function among uremic patients with type 1 diabetes mellitus and kidney transplants*. J Am Soc Nephrol 2003;14:2150-8.
- ³⁵ Fiorina P, Gremizzi C, Maffi P, Caldara R, Tavano D, Monti L, et al. *Islet transplantation is associated with an improvement of cardiovascular function in type 1 diabetic kidney transplant patients*. Diabetes Care 2005;28:1358-65.
- ³⁶ Fiorina P, Venturini M, Folli F, Losio C, Maffi P, Placidi C, et al. *Natural history of kidney graft survival, hypertrophy, and vascular function in end-stage renal disease type 1 diabetic kidney-transplanted patients: beneficial impact of pancreas and successful islet cotransplantation*. Diabetes Care 2005;28:1303-10.
- ³⁷ Venturini M, Fiorina P, Maffi P. *Early increase of retinal blood flow velocities at color doppler imaging in brittle type 1 diabetes after islet transplant alone*. Transplantation 2006;81:1274-7.

Parole chiave

Diabete tipo 2 • Fitosteroli

Peculiarità della dislipidemia nel paziente diabetico tipo 2

I soggetti con diabete tipo 2 sono sovrappeso-obesi in un'elevata percentuale di casi (> 80%) e molto spesso hanno anche un'obesità viscerale (circonferenza addominale > 102 cm nei maschi e > 88 cm nelle femmine, secondo i criteri diagnostici per la sindrome metabolica del NCEP [National Cholesterol Education Program] ATP [Adult Treatment Panel] III 2006 o > 98 cm nei maschi e > 80 cm nelle femmine criteri IDF [International Diabetes Federation] 2005). L'insulino-resistenza (causata dall'obesità addominale) è responsabile di particolari alterazioni strutturali delle lipoproteine.

L'insulino-resistenza, infatti, induce un elevato afflusso di acidi grassi liberi (*Free Fatty Acid* [FFA]) al fegato (attribuibile proprio alla riduzione della sensibilità delle lipasi del tessuto adiposo all'azione inibitoria-antilipolitica dell'insulina), che comporta un'aumentata sintesi e rilascio di lipoproteine nel circolo sistemico (si tratta delle cosiddette lipoproteine a densità molto bassa [VLDL]) e una maggiore presenza di trigliceridi nelle lipoproteine a densità intermedia (IDL) e bassa (LDL), che derivano dalle VLDL.

I trigliceridi, a differenza degli esteri del colesterolo, sono metabolicamente poco stabili e in particolare sono attaccabili dalle lipasi presenti nel circolo ematico o a livello della parete capillare.

L'idrolisi dei trigliceridi, presenti in eccesso nelle LDL, porta, come conseguenza a:

- una diminuzione del volume delle lipoproteine LDL a causa dello svuotamento del nucleo lipidico delle stesse;
- un aumento della densità delle lipoproteine LDL, sempre a causa della riduzione del contenuto di trigliceridi, caratterizzati come è noto da una densità piuttosto bassa.

Terapia ipocolesterolizzante nei pazienti diabetici tipo 2: possibile uso dei fitosteroli vegetali in supporto alla dieta e/o ai farmaci

Si vengono così a formare particelle più piccole e più dense, denominate appunto *small-dense-LDL*, notoriamente più aterogene delle LDL normali.

La presenza di bassi valori di colesterolo HDL (C-HDL) nei pazienti diabetici è un altro dato relativamente costante che contribuisce all'aumentato rischio cardiovascolare (RCV). Anche le lipoproteine HDL, infatti, sono soggette all'arricchimento in trigliceridi e, successivamente, all'attacco delle lipasi (specie la lipasi epatica); anch'esse tendono quindi ad avere dimensioni ridotte con perdita dell'attività antiaterogena tipica di queste particelle in condizioni normali.

In ogni caso, anche per i soggetti diabetici, numerosi e importanti trial hanno confermato l'esistenza di un'associazione diretta e continua tra il rischio di coronaropatia e le concentrazioni di C-LDL (ad es. l'UKPDS [United Kingdom Prospective Diabetes Study])¹ e del concetto opposto: tanto più si abbassa il C-LDL (e quindi il colesterolo totale, a parità di valori di C-HDL e trigliceridi), tanto più si riduce il rischio ("the lower, the better"), in assenza di una "soglia" definita al di sotto della quale la riduzione dei livelli di colesterolemia non risulti più associarsi a una riduzione del rischio stesso²⁻⁴.

Anche per il paziente diabetico, inoltre, le linee guida NCEP ATP III (e quelle dell'ADA [American Diabetes Association])⁵ identificano come obiettivo primario della terapia ipolipemizzante un livello di C-LDL < 100 mg/dL. L'ADA raccomanda anche, come obiettivo opzionale, livelli di C-LDL < 70 mg/dL nei pazienti con diabete di tipo 2 ad alto rischio di malattia cardiovascolare (ad es. dopo un evento cardiovascolare).

Gerardo Medea

Area Metabolica SIMG, Brescia

Corrispondenza

medea.gerry@numerica.it

Non c'è dubbio che i farmaci più efficaci e di prima scelta per la riduzione della colesterolo totale (CT) e del C-LDL sono le statine, che hanno una potenza ipocolesterolizzante variabile in base alla dose e al tipo di molecola.

Le problematiche legate all'uso di queste molecole sono diverse e ben conosciute: intolleranza, necessità di monitorare costantemente i soggetti per i possibili effetti avversi a livello muscolare (miopatia), scarsa *compliance* al trattamento (responsabile di interruzioni spontanee delle terapie e/o di terapie discontinue), costi elevati, non rimborsabilità dei farmaci per i soggetti in prevenzione primaria e RCV < 20% e per ultimo (come evidenziato in alcuni studi) ⁶ un aumento della quota di colesterolo assorbito dall'intestino (che comunque sembra non influire sull'effetto finale del farmaco).

Soprattutto per quest'ultimo motivo, ma anche perché non sempre ai massimi dosaggi tollerati delle statine si riesce a raggiungere l'obiettivo terapeutico previsto dalle linee guida, sembra razionale associare (se necessario) farmaci che riducono l'assorbimento del colesterolo intestinale.

Per esempio, l'associazione dell'ezetimibe a 10 mg/die (farmaco capace di ridurre la quota di colesterolo assorbito dall'intestino) con diversi dosaggi di simvastatina si è dimostrato efficace nel ridurre il C-LDL di un ulteriore 15-26% rispetto alla statina usata singolarmente. Tale effetto si rivela pertanto particolarmente utile nei soggetti ad alto RCV (come i diabetici) in cui il raggiungimento dell'obiettivo di C-LDL < 100 mg/dl è un imperativo terapeutico ^{7,8}.

Per tutti questi motivi, è utile fornire informazioni riguardo alcuni prodotti efficaci nella riduzione del colesterolo che possono supportare il medico nella gestione della terapia ipocolesterolizzante nei soggetti diabetici tipo 2.

Tra le varie soluzioni che oggi il mercato offre, policosanol, lecitina e fitosteroli, questi ultimi appaiono particolarmente interessanti alla luce di alcuni studi che ne documentano l'efficacia sulla riduzione del colesterolo.

I fitosteroli: cosa sono e come agiscono

I fitosteroli sono steroli di origine vegetale strutturalmente molto simili al colesterolo, da cui differiscono per la presenza di gruppi metilici o etilici agganciati alla catena laterale della molecola. I fitosteroli più comuni sono il beta-sitosterolo, il campesterolo, e lo stigmasterolo.

Si trovano in molti cibi di comune utilizzo (oli vegetali, noci, semi, frutta, vegetali) (Tab. I) e, pertanto, il loro consumo dipende dalle variabili abitudini alimentari regionali e/o personali.

Si stima, comunque, che uno stile alimentare che contenga in abbondanza cibi ricchi di fitosteroli, come una dieta vegetariana, permetta di assumerne fino a 0,6 g per giorno ⁹.

Tabella I. Presenza di steroli vegetali in alimenti comuni nella dieta occidentale.

Tipo di alimento e porzione		
Tipo di alimento	Cibo e porzione	Steroli vegetali (mg)
Oli vegetali	Olio di mais (raffinato, 30 ml)	215-286
	Olio di colza (raffinato, 30 ml)	75-219
	Olio di soia (raffinato, 30 ml)	66-98
	Olio di oliva (extravergine, 30 ml)	43-45
	Olio di palma (raffinato, 30 ml)	15-18
	Altri alimenti	Arachidi (100 g)
Pane integrale (3 fette)		86
Broccoli (1 tazza, tagliata)		39
Arance (1 piccola)		24
Carote (1 tazza, tagliata)		16
Mele (1 piccola)		13
Pomodoro (1 tazza, tagliata)		4,7

Il consumo ottimale di steroli vegetali per ottenere un significativo effetto di riduzione del colesterolo è però di circa 2-2,5 g al giorno, ovvero oltre 5 volte il consumo giornaliero di una dieta regolare.

I meccanismi di azione in base ai quali i fitosteroli abbassano il colesterolo sono molteplici e non ancora del tutto noti.

A tal proposito si è evidenziato che essi:

- competono con il colesterolo (sia alimentare sia di origine epatica) per la sua solubilizzazione e quindi per l'incorporazione nelle micelle miste (prerequisito per l'assorbimento del colesterolo). Il colesterolo, infatti, si miscela con i sali biliari, le lecitine e i trigliceridi nell'intestino per formare piccoli conglomerati idrosolubili (= micelle), responsabili dell'assorbimento del colesterolo tramite il contatto con le cellule della parete intestinale;
- formano nel lume intestinale complessi insolubili che precipitano e sono eliminati con le feci;
- competono con i meccanismi di trasporto di membrana del colesterolo sulla parete intestinale.

Il risultato è che l'assorbimento di colesterolo si riduce del 30-40% in quanto il colesterolo che nell'intestino non è incorporato nelle micelle è escreto con le feci (insieme alla quasi totalità degli steroli vegetali).

L'organismo compensa per il ridotto assorbimento intestinale incrementando la sintesi del colesterolo a livello

epatico. Ma il risultato netto è una riduzione dei livelli ematici di C-LDL. I livelli di colesterolo HDL e dei trigliceridi non subiscono modificazioni.

Effetto ipocolesterolizzante dei fitosteroli

Una metanalisi (2003) di 41 studi ha concluso che il consumo quotidiano di 2-2,5 g di fitosteroli vegetali determina una riduzione media del 10% del C-LDL (Fig. 1)¹⁰. È stata dimostrata una relazione dose-effetto continua tra fitosteroli vegetali consumati e riduzione del C-LDL^{11,12}.

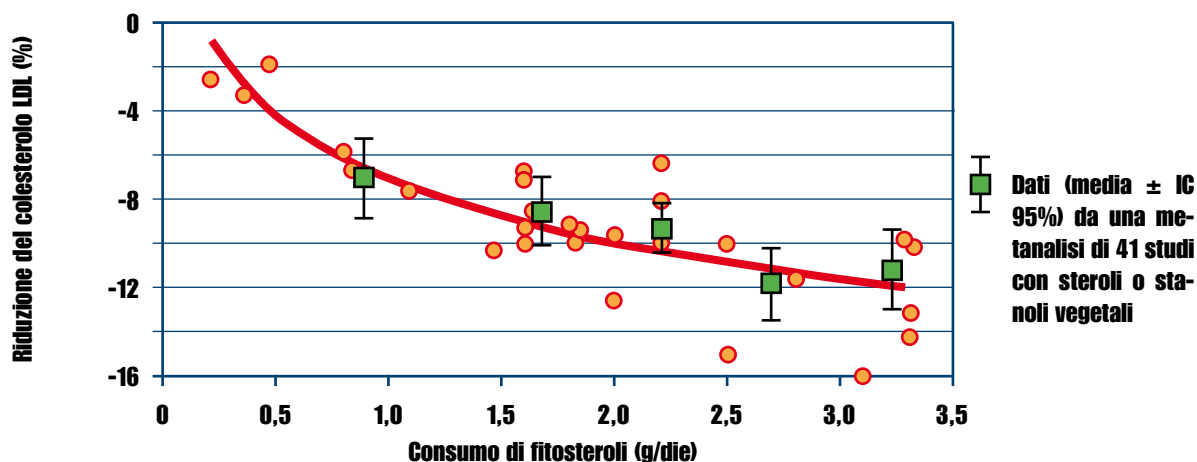
Analoghe riduzioni del C-LDL sono state dimostrate anche nei soggetti diabetici tipo 2¹³ e in quelli con ipercolesterolemia familiare¹⁴.

In un piccolo trial multicentrico¹⁵, 152 soggetti con ipercolesterolemia primaria (media C-LDL: 205 mg/dl) sono stati randomizzati in 4 bracci d'intervento (placebo; fitosteroli 2 g/die; cerivastatina (ritirata dal commercio) 400 µg/die; fitosteroli 2 g/die + cerivastatina 400 µg/die). Dopo 4 settimane di trattamento è stata rilevata, per ogni gruppo e rispetto al basale, una riduzione del C-LDL rispettivamente:

- all'8% nel gruppo fitosteroli (n = 39) (IC 95% 4-12%, p < 0,0001 vs. placebo);
- al 32% nel gruppo (n = 38) cerivastatina (IC 95% 28-36%, p < 0,0001 vs. placebo);
- al 39% nel gruppo fitosteroli + cerivastatina (n = 37).

Un test condotto in Italia dall'Istituto Scientifico Universitario San Raffaele di Milano (non pubblicato) su 242 soggetti ai quali è stato somministrato per 4 settimane

Figura 1. Effetto ipocolesterolemizzante di alimenti arricchiti in fitosteroli: relazione dose-risposta¹⁰.



un minidrink allo yogurt al giorno addizionato con 2 g di fitosteroli vegetali, ha dimostrato una riduzione media del C-LDL del 15,7%. Il 53,6% dei pazienti che all'inizio dello studio erano in condizione definita *borderline* (200-240 mg/dl per il CT) ha visto a fine studio i propri livelli di CT scendere al di sotto dei 200 mg/dl.

Non esistono studi sperimentali che hanno indagato gli effetti dei fitosteroli vegetali relativamente a *end-points* primari (riduzione degli eventi cardiovascolari).

Non esistono, tuttavia, studi o osservazioni che abbiano documentato effetti sfavorevoli dei fitosteroli vegetali sul RCV ¹⁶.

Modalità di somministrazione e sicurezza d'uso e caratteristiche nutrizionali dei fitosteroli

Gli steroli sono stati addizionati a diverse matrici alimentari (margarine, latte), anche se i minidrink allo yogurt sembrano essere quelli più semplici e graditi da assumere. I punti chiave per ottenere il massimo dell'efficacia e della sicurezza sono i seguenti:

- assunzione durante i pasti principali (Fig. 2): alcuni test clinici ¹⁷ hanno infatti dimostrato che quando il minidrink allo yogurt addizionato di fitosteroli viene consumato vicino ai pasti determina una riduzione del 9,4% del C-LDL, mentre se consumato lontano dai pasti la riduzione è di circa il 6%;
- dosaggio ottimale: 2-2,5 g (anche se una certa riduzione dei livelli di colesterolo è riscontrabile a con-

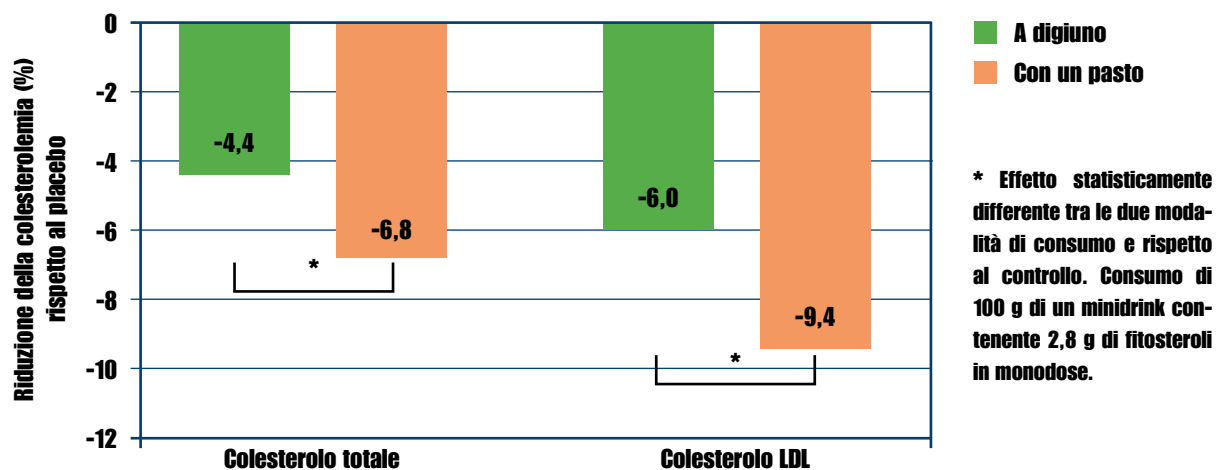
sumi inferiori) in un'unica dose al dì. Oltre i 3 g al giorno non si è riscontrato alcun effetto benefico e aumenta il rischio di effetti secondari ¹⁰;

- presenza, nella matrice alimentare utilizzata per disciogliere i fitosteroli, di una certa quota di grassi. Infatti, uno studio condotto addizionando i fitosteroli a un succo di frutta ha fornito risultati clinici piuttosto ambigui. Le matrici a base latte appaiono ottimali da questo punto di vista;
- uso il più possibile continuativo, tenuto conto del meccanismo di azione di tipo competitivo;
- supplementazione di alimenti vegetali e, specificamente, di frutta e verdura "colorata" per contrastare la possibile diminuzione dei livelli ematici di carotenoidi (alfa, beta carotene e licopene) e delle vitamine liposolubili.

L'utilizzo dei minidrink allo yogurt addizionati di fitosteroli nell'alimentazione del paziente diabetico tipo 2 (in terapia con antidiabetici orali e/o insulina) non presenta particolari problemi, alla luce delle seguenti considerazioni:

- la dieta per i pazienti diabetici tipo 2 deve essere bilanciata (come nei soggetti normali) e normocalorica (ipocalorica solo in caso di obesità-sovrappeso) (Tab. II);
- la distribuzione dei nutrienti contenuta nel minidrink è

Figura 2. Effetto della modalità di consumo di una singola dose di fitosteroli sulla colesterolemia. Il consumo durante un pasto aumenta l'effetto sulla colesterolemia rispetto a un consumo a digiuno ¹⁶.



bilanciata (Tab. III) (e in particolare ha un basso contenuto di grassi saturi) con un basso apporto calorico (52 kcal per una porzione di 100 ml, corrispondente alle calorie fornite da un frutto, ad es. una mela).

Quando e perché si potrebbero utilizzare i fitosteroli vegetali nei pazienti diabetici tipo 2

I farmaci di prima scelta per la riduzione del C-LDL nei pazienti diabetici tipo 2 sono le statine (eventualmente associate a fibrati a causa della frequente ipertrigliceridemia). I fitosteroli, tuttavia, possono rappresentare una possibile opzione terapeutica nei seguenti casi:

- pazienti che, sebbene abbiano necessità di una terapia farmacologica ipolipemizzante, per varie e motivate ragioni (categorico rifiuto di assumere farmaci,

Tabella III. Informazioni nutrizionali del minidrink addizionato di fitosteroli.

Valori tipici	per 100 ml/1 bottiglietta
Energia	52 kcal/220 kj
Proteine	3,2 g
Carboidrati	5,6 g
di cui zuccheri	5,4 g
	5,4 g
	5,4 g
Grassi (esclusi gli steroli vegetali)*	1,7 g
di cui saturi	0,96 g
di cui monoinsaturi	0,53 g
di cui polinsaturi	0,21 g
di cui omega-3	100 mg
di cui EPA/DHA	80 mg
Fibre	1,1 g
Sodio	0,04 g

* Gli steroli vegetali non contribuiscono al valore energetico.

Tabella II. Distribuzione percentuale dei componenti nutrizionali nella dieta per i pazienti diabetici di tipo 2.

Carboidrati

- 55% o più delle calorie totali
- a patto che il consumo di carboidrati derivi principalmente da alimenti ricchi in fibre idrosolubili (frutta, vegetali, legumi) e/o alimenti a basso indice glicemico (pasta, legumi, riso)

Proteine

- 10-20% energia totale
- 0,8-1 g/die/kg di peso ideale (BMI 25)
- derivanti per 2/3 da fonti animali povere di grassi e per 1/3 da proteine vegetali
- 0,7-0,9 g/kg in caso di microalbuminuria o nefropatia conclamata (aggiungere le perdite urinarie di proteine se c'è macroproteinuria)

Grassi

- colesterolo < 300 mg /die (< 200 mg se > LDL e secondo le linee guida NCEP ATP III)
- saturi: 8-10% cal. tot. (< 8% se ipercolesterolemia e < 7% secondo le linee guida NCEP III) (burro, uova, frattaglie, formaggi, insaccati)
- monoinsaturi (cis-monoinsaturi nell'olio d'oliva): 10-20% calorie totali e in maniera inversa alla quota di carboidrati perché hanno effetto neutro sui lipidi e sul controllo glicemico
- polinsaturi:
 - insaturi con conformazione trans (biscotti, dolci, cioccolata, margarine) possibile > LDL e Lp(a), < HDL
 - polinsaturi omega 6 (olio di semi) < 10% (altrimenti rischio di < HDL, > ossidazione LDL e quindi > dell'effetto aterogeno)
 - polinsaturi del tipo omega 3 (principalmente nel pesce): aumentare soprattutto in caso di ipertrigliceridemia e nel postinfarto

intolleranza o controindicazioni all'impiego) non possono assumere statine. Molti di questi pazienti riluttanti ad assumere farmaci di derivazione chimica per tutta la vita potrebbero, infatti, apprezzare un'alternativa "naturale";

- soggetti ai quali viene prescritta una modificazione dello stile alimentare per abbassare il colesterolo totale e migliorare l'assetto metabolico: nell'ambito delle strategie non farmacologiche di riduzione del RCV, inserire alimenti addizionati con fitosteroli vegetali può essere vissuto dal paziente come un aspetto piacevole ed efficace per tentare di modificare positivamente il proprio stile alimentare. In questi casi, tuttavia, è necessario considerare il sia pur basso carico calorico (+ 52 Kcal/die) per ogni minidrink;
- soggetti già in terapia con statine, con valori di C-LDL molto prossimi al target terapeutico (ad es. 104 mg/dl), quando non si voglia o non si possa incrementare il dosaggio della statina e prima del passaggio all'associazione con ezetimibe.

Bibliografia

- 1 Turner RC, Millns H, Neil HA, Stratton IM, Manley SE, Matthews DR, et al. *Risk factors for coronary artery disease in non-insulin dependent diabetes mellitus: United Kingdom prospective diabetes study (UKPDS: 23)*. *BMJ* 1998;316:823-8.
- 2 Heart Protection Study Collaborative Group. *MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20536 high-risk individuals: a randomised placebo controlled trial*. *Lancet* 2002;360:7-22.
- 3 Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN, Hitman GA, Neil HA, Livingstone SJ, et al.; CARDS investigators. *Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicentre randomised placebo-controlled trial*. *Lancet* 2004;364:685-96.
- 4 Grundy SM, Cleeman JI, Merz CN, Brewer HB Jr, Clark LT, Hunninghake DB, et al. *Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III guidelines*. *Circulation* 2004;109:3112-21.
- 5 American Diabetes Association. *Standards of medical care in diabetes - 2006*. *Diabetes Care* 2006;29(Suppl.1):4-42.
- 6 Miettinen TA, Gilling H. *Synthesis and absorption markers of cholesterol in serum and lipoproteins during a large dose of statin treatment*. *Eur J Clin Invest* 2003;33:976-82.
- 7 Ballantyne CM, Abate N, Yuan Z, King TR, Palmisano J. *Dose-comparison study of the combination of ezetimibe and simvastatin (Vytorin) versus atorvastatin in patients with hypercholesterolemia: the Vytorin Versus Atorvastatin (VYVA) study*. *Am Heart J* 2005;149:464-73.
- 8 Goldberg RB, Guyton JR, Mazzone T, Weinstock RS, Polis A, Edwards P, et al. *Ezetimibe/simvastatina vs. atorvastatina in pazienti con diabete mellito di tipo 2 ed ipercolesterolemia: lo Studio VITAL*. *Mayo Clin Proc* 2006;81:1579-88.
- 9 Vuoristo M, Miettinen TA. *Absorption, metabolism, and serum concentrations of cholesterol in vegetarians: effects of cholesterol feeding*. *Am J Clin Nutr* 1994;59:1325-31.
- 10 Katan MB, Grundy SM, Jones P, Law M, Miettinen T, Paoletti R; Stresa Workshop Participants. *Efficacy and safety of plant stanols and sterols in the management of blood cholesterol levels*. *Mayo Clin Proc* 2003;78:965-78.
- 11 Law M. *Plant sterol and stanol margarines and health*. *BMJ* 2000;320:861-4.
- 12 Hendriks HF, Weststrate JA, Van Vliet T, Meijer GW. *Spreads enriched with three different levels of vegetable oil sterols and the degree of cholesterol lowering in normocholesterolaemic and mildly hypercholesterolaemic subjects*. *Eur J Clin Nutr* 1999;53:319-27.
- 13 Lau VW, Journoud M, Jones PJ. *Plant sterols are efficacious in lowering plasma LDL and non-HDL cholesterol in hypercholesterolemic type 2 diabetic and nondiabetic persons*. *Am J Clin Nutr* 2005;81:1351-8.
- 14 Amundsen Å, Ntanos F, Put Nv N, Ose L. *Long-term compliance and changes in plasma lipids, plant sterols and carotenoids in children and parents with FH consuming plant sterol esterenriched spread*. *Eur J Clin Nutr* 2004;58:1612-20.
- 15 Simons LA. *Additive effect of plant sterol-ester margarine and cerivastatin in lowering low-density lipoprotein cholesterol in primary hypercholesterolemia*. *Am J Cardiol* 2002;90:737-40.
- 16 Windler E, Zyriax BC, Eidenmuller B, Boeing H; studio CO-RA. *Hormone replacement therapy and risk for coronary heart disease Data from the CORA-study - A case-control study on women with incident coronary heart disease Maturitas* 2007;57:239-46.
- 17 Doornbos AME, Meynen EM, Duchateau GSMJE, Knapp HCM, Trautwein EA. *Intake occasion affects the serum cholesterol lowering of a plant sterol-enriched single dose yoghurt drink in mildly hypercholesterolemic subjects*. *Eur J Clin Nutr* 2006;60:325-33.

Parole chiave

Arteriopatia • Rivascolarizzazione • Iloprost

Premessa: dati

Il piede diabetico rappresenta una condizione clinica di notevole rilievo socio-sanitario. Le complicanze legate al piede diabetico costituiscono la più comune causa non traumatica di amputazione a livello degli arti inferiori. Si stima che circa il 15% dei pazienti diabetici sviluppi un'ulcera del piede durante la sua storia clinica, e che il 15-25% di essi necessiti del ricorso ad una amputazione. Complessivamente si valuta che il 40-70% delle amputazioni delle estremità inferiori sia correlata al diabete mellito. Le ulcere del piede diabetico possono

L'impiego dei prostanoidi (*iloprost*) nell'arteriopatia periferica nel paziente diabetico

Documento di consensus

essere distinte in tre grandi categorie: ischemiche, neuro-ischemiche e neuropatiche. Sebbene da un punto di vista quantitativo le ulcere neuropatiche rappresentino una evenienza frequente fra le categorie sopra definite, la componente vascolare ischemica deve essere tenuta in considerazione in tutti i casi di ulcera diabetica, per il contributo a livello eziopatogenetico e poiché essa rappresenta, insieme alle complicanze infettive, all'appropriatezza del trattamento e alla comorbidità, una condizione di rilievo in termini di determinazione dell'*outcome*^{1,2}.

Approccio terapeutico generale

La complessità eziopatogenetica e clinica del piede diabetico richiama alla necessità di considerare un trattamento multifattoriale e multidisciplinare di questi pazienti. Oltre all'adozione di opportune misure igieniche e di terapia locale, ad un trattamento aggressivo degli eventuali fattori di rischio concomitanti (es. iperglicemia, dislipidemia, ipertensione arteriosa), particolare attenzione deve essere rivolta alle misure terapeutiche in grado di migliorare la perfusione dei tessuti, per la criticità che questo aspetto ricopre nel controllo della malattia. I progressi della tecnica interventistica hanno reso sempre più praticabili ed efficienti gli interventi di rivascolarizzazione, anche a livello di vasi distali. Importanti studi condotti negli ultimi anni hanno documentato l'efficacia della rivascolarizzazione, mediante angioplastica condotta anche a livello distale,

Nunzio Antonacci (*Bari*)
 Vittorio Bertone (*Bergamo*)
 Antonio Carlo Bossi (*Treviglio, Bergamo*)
 Carlo Caravaggi (*Milano*)
 Antonio Ceriello (*Warwick, UK*)
 Alberto Cogo (*Vicenza*)
 Marco A. Comaschi (*Genova*)
 Marco Comoglio (*Torino*)
 Domenico Cucinotta (*Messina*)
 Eugenio De Feo (*Napoli*)
 Paolo Elli (*Como*)
 Giovanni Ghirlanda (*Roma*)
 Giovanni Gulli (*Reggio Calabria*)
 Ornella Ludovico (*S. Giovanni Rotondo, Foggia*)
 Ermanna Manara (*Cremona*)
 Antonino Mazzone (*Legnano, Milano*)
 Roberto Mingardi (*Vicenza*)
 Alberto Piaggese (*Pisa*)
 Luigi Puccio (*Catanzaro*)
 Fabio Romagnoli (*Ancona*)
 Umberto Rosanna (*Busto Arsizio, Varese*)
 Francesco Spinelli (*Messina*)
 Renato Sturniolo (*Rossano, Cosenza*)
 Antonio Tori (*Busto Arsizio, Varese*)
 Fabrizia Toscanella (*Roma*)
 Cristiana Vermigli (*Perugia*)

Corrispondenza

Antonio Ceriello
 antonio.ceriello@warwick.ac.uk

nei pazienti diabetici con ischemia critica cronica ³. La persistenza di una quota residua di pazienti che dopo interventi di rivascolarizzazione presentano una risposta clinica non adeguata, o un recupero metabolico tardivo che potrebbe influenzare negativamente l'*outcome* a distanza ⁴, così come la presenza di specifiche categorie di pazienti per le quali l'intervento di rivascolarizzazione non è eseguibile, inducono a valutare l'opportunità di trattamenti farmacologici alternativi o complementari.

Trattamento farmacologico: ruolo dei prostanoïdi

La terapia farmacologica finalizzata al mantenimento della perfusione dopo una ricostruzione vascolare è motivo di controversia, ancorché un trattamento antiplastrinico (es. aspirina) sia comunque in genere utilizzato nella pratica clinica ². I prostanoïdi rappresentano una categoria farmacologica ampiamente utilizzata ed indicata nel trattamento delle arteriopatie periferiche severe non suscettibili di rivascolarizzazione chirurgica od endovascolare ⁵⁻⁷.

Le due molecole con maggiore documentazione clinica, alprostadil (prostaglandina E, PGE) e iloprost ¹, differiscono fra di loro per quanto riguarda alcune caratteristiche farmacocinetiche e farmacodinamiche. In particolare iloprost, analogo sintetico della prostaciclina ad emivita prolungata rispetto alla molecola nativa (circa 30 minuti vs. i 3 minuti della prostaciclina) presenta un'ampia documentazione clinica anche in altre forme di disfunzione endotelio-vascolare (es. *Raynaud* secondario a sclerosi sistemica) ⁸ e più recentemente si è dimostrato efficace, in forma inalatoria, nel trattamento ⁹ dell'ipertensione arteriosa polmonare. Gli effetti di iloprost sull'aggregazione e l'attivazione piastrinica e la sua attività vasodilatatoria sono ben note ed ampiamente documentate ¹⁰. Il profilo farmacodinamico della molecola è peraltro molto più complesso e comprende effetti sulla cascata coagulativa, modulazione dell'espressione di molecole ^{11 12} di adesione intercellulare, riduzione della produzione di citochine e di radicali liberi ^{13 14}, dell'ossigeno. Più in generale, un effetto citoprotettivo di iloprost è stato documentato in diversi modelli sperimentali e clinici di ischemia ^{10 15 16}. Recentemente, eleganti esperimenti preclinici hanno documentato le proprietà angiogenetiche *in vivo* di iloprost, con un processo che appare mediato dall'induzione del *vascular endothelial growth factor* (VEGF) e modulato attraverso l'attivazione di recettori PPARs (*peroxisome proliferator-activator receptors*) nucleari ¹⁷.

I prostanoïdi: evidenze cliniche nei pazienti non diabetici e diabetici

Gli effetti di iloprost in pazienti con arteriopatia periferica di grado severo sono stati valutati in numerosi studi clinici ¹⁸⁻²⁰, anche con confronto in aperto verso PGE ²¹. Una metanalisi ¹ pubblicata nel 1994 riguardante sei studi randomizzati placebo controllati ha documentato, nei gruppi trattati con il farmaco, un significativo incremento della percentuale di pazienti sopravvissuti con salvataggio d'arto e un miglioramento della sintomatologia ischemica (dolore a riposo, ulcere) ²². Il trattamento con iloprost di pazienti diabetici con arteriopatia periferica severa è stato oggetto di valutazioni di sottogruppo all'interno di *trial* rivolti alla popolazione globale di pazienti con ischemia critica non rivascolarizzabile, o di specifiche osservazioni per questa tipologia di pazienti. I dati disponibili, ancorché meritevoli di ulteriori approfondimenti, sembrano indicare una sostanziale buona efficacia del farmaco, tenuto conto della criticità della popolazione in studio. In un ampio studio in aperto condotto in 900 pazienti con arteriopatia periferica in stadio III-IV, i risultati del trattamento con iloprost sono apparsi simili nelle popolazioni non diabetica e diabetica ²³. In uno studio placebo-controllato su 109 pazienti diabetici con lesioni ischemiche e sottoposti a trattamento topico standard, la percentuale di guarigione parziale o totale delle lesioni è risultata del 62% nel gruppo trattato con iloprost vs. il 22,5% nei soggetti che ricevevano placebo ($p < 0,05$) ²⁴. Da un punto di vista generale inoltre, l'impiego di iloprost in pazienti diabetici risulta caratterizzato da un buon profilo di tollerabilità ²⁵ e non sembra influenzare ²⁴ o si accompagna ad un lieve miglioramento dei parametri metabolici glucidici ^{26 27}. Una prospettiva clinica derivante dal sempre più ampio impiego delle tecniche di rivascolarizzazione chirurgica od endovascolare, è rappresentata dalla possibilità di utilizzare iloprost come adiuvante all'intervento. L'uso intra- e post-operatorio di iloprost con l'obiettivo di migliorare l'efficienza degli interventi di rivascolarizzazione (flusso ematico, pervietà dei *by-pass*) è stato valutato ^{28 29} in alcuni studi clinici condotti negli anni '90. Più recentemente, nei pazienti diabetici, l'impiego di iloprost è stato proposto e considerato clinicamente utile come procedura integrata rispetto al trattamento endovascolare, in grado di evitare in una elevata percentuale di pazienti il ricorso alla chirurgia a cielo aperto ³⁰. Un elemento di potenziale interesse, nell'ambito dell'impiego di iloprost in adiuvante alla rivascolarizzazione, è la possibilità che la molecola moduli alcuni meccanismi patogenetici e le conseguenze cliniche dei fenomeni correlati alla ischemia-riperfusion ¹⁵. Ad avallo delle numerose evidenze



sperimentali, e coerentemente con il profilo farmacodinamico della molecola³¹, uno studio multicentrico italiano ha di recente documentato un significativo effetto di riduzione della mortalità (particolarmente evidente per i soggetti di età più avanzata) in pazienti con ischemia acuta degli arti sottoposti a rivascolarizzazione e trattati con ilprost in fase intra- e post-operatoria^{32 33}. Questo studio, pur condotto in una popolazione specifica e per certi aspetti diversa da quella affetta da arteriopatia severa cronica, propone peraltro un'interessante prospettiva clinica, per il razionale rappresentato (modulazione dei fenomeni di ischemia-riperfusion) applicabile anche ai pazienti con arteriopatia/piede diabetico candidati a rivascolarizzazione, e per la buona tollerabilità del farmaco in un *setting* "vulnerabile" di pazienti chirurgici sottoposti ad interventi prevalentemente in condizioni di urgenza.

Conclusioni

Come già indicato nelle precedenti raccomandazioni congiunte della Società Italiana di Diabetologia, dell'Associazione Medici Diabetologi, della Società Italiana di Angiologia e Patologia Vascolare e della Società Italiana di Radiologia⁵ e più recentemente dalle linee guida congiunte ESC-EASD (*European Society of Cardiology – the European Association for the Study of Diabetes*) (classe IIa livello A) l'uso dei prostanoïdi è indicato in pazienti diabetici con ischemia periferica non suscettibile di rivascolarizzazione⁶. L'uso dei prostanoïdi è ragionevolmente da considerarsi comunque utile, come nei soggetti non diabetici, anche in quei pazienti che abbiano già avuto un intervento di rivascolarizzazione inefficace^{22 24}.

Future direzioni

Pur ritenendo che l'impiego di ilprost sia indicato nelle situazioni precedentemente descritte, giacché nell'ultimo decennio lo scenario è notevolmente cambiato per l'utilizzo di procedure interventistiche sempre più efficaci, è evidente la necessità di studi condotti in pazienti diabetici atti a chiarire specifiche indicazioni per l'utilizzo di questo composto in vari sottogruppi di pazienti e in varie situazioni particolari. Ad esempio:

- studi specificamente condotti in pazienti diabetici con risposta inefficace alla rivascolarizzazione;
- come adiuvante nei procedimenti di rivascolarizzazione;
- come pre-trattamento nelle procedure di rivascolarizzazione per favorire una migliore riperfusione e inibire la re-stenosi.

- 1 Norgren L, Hiatt WR, Dormandy JA, Nehler MR, Harris KA, Fowkes FG. *On behalf of the TASC II Working Group. Inter-Society Consensus for the management of peripheral arterial disease.* J Vasc Surg 2007;45(Suppl.1):S5-S67.
- 2 Gruppo di Studio Internazionale Piede Diabetico - Gruppo di Studio Piede Diabetico della Società Italiana di Diabetologia (Uccioli L, ed). *Documento di Consenso Internazionale sul Piede Diabetico. SID Piede diabetico.* Mediserve 2000.
- 3 Faglia E, Mantero M, Caminiti M, Caravaggi C, De Giglio R, Pritelli C, et al. *Extensive use of peripheral angioplasty, particularly infrapopliteal, in the treatment of ischaemic diabetic foot ulcers: clinical results of a multicentric study of 221 consecutive diabetic patients.* J Intern Med 2002;252:225-32.
- 4 Caselli A, Latini V, Lapenna A, Di Carlo S, Pirozzi F, Benvenuto A, et al. *Transcutaneous oxygen pressure monitoring after successful revascularization in diabetic patients with ischaemic foot ulcers.* Diabet Med 2005;22:460-5.
- 5 Ceriello A, Andreozzi GM, Cavarape A, Cucinotta D, Faglia E, Gasparini D, et al. *Raccomandazioni per la prevenzione e cura dell'arteriopatia periferica nel paziente diabetico.* Il Diabete 2000;12(Suppl.3):1-32.
- 6 The Task Force on Diabetes and Cardiovascular Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases.* Eur Heart J 2007;28:88-136.
- 7 Norgren L, Hiatt WR, Dormandy JA, Nehler MR, Harris KA, Fowkes FG. *Inter-Society Consensus for the Management of Peripheral Arterial Disease (TASC II).* J Vasc Surg 2007;45(Suppl.1):S5-S67.
- 8 Wigley FM, Wise RA, Seibold JR, McCloskey DA, Kujala G, Medsger TA Jr, et al. *Iloprost infusion in patients with Raynaud phenomenon secondary to systemic sclerosis. A multicenter, placebo-controlled, double-blind study.* Ann Intern Med 1994;120:199-2069.
- 9 Olschewski H, Simonneau G, Galie N, Higenbottam T, Naeije R, Rubin LJ, et al. *Inhaled ilprost for severe pulmonary hypertension.* N Engl J Med 2002;347:322-9.
- 10 Grant SM, Goa KL. *Iloprost: a review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic potential in peripheral vascular disease, myocardial ischemia and extracorporeal circulation procedures.* Drugs 1992;43:889-924.
- 11 Mazzone A, Mazzucchelli I, Fossati G, Gritti D, Girola S, Canale C, et al. *Iloprost effects on phagocytes in patients suffering from ischaemic diseases: in vivo evidence for down-regulation of alphaMbeta2 integrin.* Eur J Clin Invest 1996;26:860-6.
- 12 Mazzone A, Faggioli P, Cusa C, Stefanin C, Rondena M, Morrelli B. *Effects of ilprost on adhesion molecules and F1+2 in peripheral ischemia.* Eur J Clin Invest 2002;32:882-8.
- 13 Della Bella S, Molteni M, Mascagni B, Zulian C, Compasso S,

Scorza R, et al. *Cytokine production in scleroderma patients: effects of therapy with either iloprost or nifedipine*. Clin Exp Rheumatol 1997;15:131-41.

- 14 Thiemermann C, Steinhagen-Thiessen E, Schror K. *Inhibition of oxygen-centered free radical formation by the stable prostacyclinmimetic iloprost (ZK 363474) in acute myocardial infarction*. J Cardiovasc Pharmacol 1984;6:365-6.
- 15 Dosluoglu HH, Aktan AO, Yegen C, Okboy N, Yalcm AS, Yahn R, et al. *The cytoprotective effects of verapamil and iloprost (ZK 36374) on ischemia/reperfusion injury of kidneys*. Transplant Int 1993;6:138-42.
- 16 Andreozzi GM, Di Pino L, Li Pira M, Butto G, Martini R, Signorelli S. *Iloprost, stable analogue of the prostacyclin, is able to improve the tissue resistance to ischemia*. Intern Angiol 1994;13:68-9.
- 17 Pola R, Gaetani E, Flex A, Aprahamian TR, Bosch-Marce M, Losordo DW, et al. *Comparative analysis of the in vivo angiogenic properties of stable prostacyclin analogs: a possible role for peroxisome proliferator-activator receptors*. J Molec Cell Cardiol 2004;36:363-70.
- 18 Diehm C, Abri O, Baitsch G, Bechara G, Beck K, Breddin HK, et al. *Iloprost, a stable prostacyclin derivative, in stage 4 arterial occlusive disease. A placebo-controlled multicenter study*. Dtsch Med Wochenschr 1989;114:783-8.
- 19 UK Severe Limb Ischaemia Study Group. *Treatment of limb-threatening ischemia with intravenous iloprost: a randomized double-blind placebo-controlled study*. Eur J 1991; 5:511-6.
- 20 GISAP Study Group. *Evaluation of a conservative treatment with iloprost in severe peripheral occlusive arterial disease*.
- 21 Altstaedt HO, Berzewski B, Breddin HK, Brockhaus W, Bruhn HD, Cachovan M, et al. *Treatment of patients with peripheral arterial occlusive disease Fontaine stage IV with intravenous iloprost and PGE1: a randomized open controlled study*. Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids 1993;49:573-8.
- 22 Loosemore TM, Chalmers TC, Dormandy JA. *A meta-analysis of randomized placebo-controlled trials in Fontaine stages III and IV peripheral occlusive arterial disease*. Int Angiol 1994;13:133-42.
- 23 Staben P, Albring M. *Treatment of patients with peripheral arterial occlusive disease Fontaine stage III and IV with intravenous iloprost: an open study in 900 patients*. Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids 1996;54:327-33.
- 24 Brock FE, Abri O, Baitsch G. *Iloprost in the treatment of ischemic tissue lesions in diabetics. Results of a placebo-controlled multicenter study with a stable prostacyclin derivative*. Schweiz Med Wochenschr 1990;120:1477-82.
- 25 Duthois S, Cailleux N, Benosman B, Levesque H. *Tolerance of iloprost and results of treatment of chronic severe lower limb ischemia in diabetic patients. A retrospective study of 64 consecutive cases*. Diabetes Metab 2003;29:36-43.
- 26 Paolisso G, Di Maro G, D'Amore A, Passariello N, Gambardella A, Varricchio M, et al. *Lowdose iloprost infusion improves insulin action in aged healthy subjects and NIDDM patients*. Diabetes Care 1995;18:200-05.
- 27 Cozzolino D, Coppola L, Masi S, Salvatore T, Sasso FC, De Lucia D, et al. *Short-and long-term treatment with iloprost in diabetic patients with peripheral vascular disease: effects on the cardiovascular risk factor plasminogen activator inhibitor type-1*. Eur J Clin Pharmacol 1999;55:491-7.
- 28 Hickey NC, Shearman CP, Crowson MC, Simms MH, Watson HR. *Iloprost improves femoro-distal graft flow after a single bolus injection*. Eur J Vasc Surg 1991;5:19-22.
- 29 Iloprost Bypass International Study Group. *Effects of perioperative iloprost on patency of femorodistal bypass grafts*. Eur J Vasc Endovasc Surg 1996;12:363-71.
- 30 Mirenda F, La Spada M, Baccellieri D, Stilo F, Benedetto F, Spinelli F. *Iloprost infusion in diabetic patients with peripheral arterial occlusive disease and foot ulcers*. Chir Ital 2005;57:731-5.
- 31 de Donato G, Gussoni G, de Donato G. *Is it possible to improve outcome in patients undergoing surgery for acute limb ischemia? Can iloprost, a prostacyclin analog, be helpful?* Chir Ital 2004;56:769-80.
- 32 de Donato G, Gussoni G, de Donato G, Andreozzi GM, Bonizzoni E, Mazzone A, et al. *The ILAILL Study: iloprost as adjuvant to surgery for acute ischemia of lower limbs: a randomized, placebo-controlled double-blind study by the Italian society for vascular and endovascular surgery*. Ann Surg 2006;244:185-93.
- 33 de Donato G, Gussoni G, de Donato G, Cao P, Setacci C, Pratesi C, et al. *Acute limb ischemia in elderly patients: can iloprost be useful as adjuvant to surgery? Results from the ILAILL study*. Eur J Vasc Endovasc Surg 2007;(in press).

Parole chiave

Influenza • Vaccinazione antinfluenzale • Vaccinazione antipneumococcica

Key word

Flu • Anti-flu vaccine • Anti-pneumococcal vaccine

Nei diabetici, lo stress indotto da malattie intercorrenti spesso peggiora il compenso glicemico e può precipitare nella chetoacidosi diabetica o nell'iperosmolarità non chetotica. È comunque sempre necessario un più frequente monitoraggio della glicemia e dei corpi chetonici e nei pazienti in trattamento con ipoglicemizzanti orali o sola terapia nutrizionale è talora necessario un temporaneo trattamento con insulina. Infine, in un soggetto diabetico è più facile che un'infezione o una disidratazione rendano necessaria l'ospedalizzazione.

L'influenza e la polmonite sono malattie infettive comuni e prevedibili, associate a elevata frequenza di mortalità e morbilità nelle persone anziane e nei soggetti affetti da patologie croniche, come il diabete. Il rischio delle possibili, gravi complicanze di queste due malattie può essere notevolmente ridotto con l'uso di vaccini.

Epidemiologia

Lo *Streptococcus pneumoniae* è un batterio molto diffuso nella popolazione. Il suo serbatoio naturale è l'uomo. Nella maggior parte dei casi lo streptococco colonizza la mucosa delle prime vie aeree senza determinare alcun sintomo. Dal rinofaringe può diffondere localmente e causare sinusite, otite media (è la causa più frequente di otite media batterica nel mondo) e raggiungere anche i polmoni causando polmonite. Inoltre, per cause non ancora ben conosciute, alcuni sierotipi del batterio possono causare forme invasive con batteriemia e meningite. In Europa l'incidenza di malattie invasive da pneumococco è di circa 8-25 casi per 100.000 abitanti, inferiore a quella osservata negli Stati Uniti, anche se il minor ricorso all'accertamento mediante emocultura, ovvero il frequente utilizzo di antibiotici, potrebbero in parte spiegare la differenza.

Adolfo Arcangeli

U.O. Diabetologia, ASL 4 Prato

Corrispondenza

aarcange@usl4.toscana.it

Vaccinazioni e diabete

Il vaccino è in grado di indurre una buona risposta anticorpale e di stabilire un'adeguata memoria immunologica nei soggetti: ciò consente di proteggere dalle infezioni pneumococciche invasive i soggetti più a rischio.

Nella circolare del Ministero della Salute è da diversi anni raccomandata l'offerta gratuita del vaccino ai soggetti classificati ad alto rischio di contrarre patologia invasiva da *S. pneumoniae*: tra questi è esplicitamente nominato il diabete mellito.

Alla base dell'epidemiologia dell'influenza vi è la marcata tendenza di tutti i virus influenzali a variare, cioè ad acquisire cambiamenti delle proteine di superficie che permettono loro di aggirare la barriera costituita dall'immunità presente nella popolazione con esperienza pregressa di infezione (deve inoltre essere considerato anche il possibile riarrangiamento virale tra i ceppi umani e i ceppi aviari). Per questo motivo, l'aspetto più saliente dell'influenza sono le epidemie stagionali, che nel giro di poche settimane provocano milioni di casi. I dati forniti dal sistema di sorveglianza dell'influenza Influnet indicano che nella stagione 2003-2004 la massima incidenza settimanale di sindrome influenzale è stata di 4 casi per 1000 abitanti, con un massimo tra i bambini di età 0-4 anni, in cui il tasso di incidenza è stato pari a 14 casi per 1000. La classe di età oltre i 65 anni invece ha presentato un tasso di incidenza inferiore. Le caratteristiche dei virus influenzali fanno sì che possano emergere nuovi ceppi in grado di provocare pandemie; la prevenzione vaccinale deve quindi tenere conto non solo delle vaccinazioni stagionali, ma anche della necessità di aumentata domanda di un vaccino in occa-

sione di pandemia. Inoltre, a partire dall'autunno 2002 si è sviluppata, nei paesi dell'Estremo Oriente, un'estesa epidemia di influenza aviaria da virus A/H5N1; ciò ha aumentato il livello di rischio di una nuova pandemia di influenza umana da ceppo ricombinato, anche se ad oggi non vi sono dati epidemiologici in tale direzione.

In Italia, il consumo stagionale dei vaccini antinfluenzali è di circa 10-12 milioni di unità, quantità che corrisponde approssimativamente alla popolazione dei soggetti di età pari o superiore ai 65 anni. I vaccini più comunemente utilizzati in Italia sono i vaccini *split*, a base di particelle virali disgregate mediante solventi.

Il programma di vaccinazione contro l'influenza è stato finora mirato principalmente alla prevenzione delle complicanze della malattia: numerosi studi hanno infatti dimostrato che la vaccinazione annuale dei soggetti di età pari o superiore a 64 anni è associata a una riduzione dell'ospedalizzazione e della mortalità specifica e per tutte le cause.

La disponibilità di vaccini sicuri ed efficaci che consentono la prevenzione dell'influenza mediante un intervento con favorevole rapporto costo/efficacia e costo/beneficio, rende opportuno il massimo impegno della Sanità pubblica nell'offerta attiva e gratuita della vaccinazione ai soggetti ad alto rischio identificati nei soggetti di età pari o superiore a 65 anni e nei soggetti in età infantile e adulta affetti da particolari patologie croniche tra cui è espressamente citato il diabete.

I vari piani sanitari forniscono precise indicazioni su obiettivi minimi di copertura vaccinale.

La vaccinazione antinfluenzale è sempre più diffusa nella popolazione italiana, ma non sono noti dati di prevalenza della stessa nei pazienti diabetici.

Conseguenze nei diabetici

Le persone con diabete sono particolarmente suscettibili all'influenza, e studi osservazionali su pazienti con patologie croniche, tra cui il diabete, dimostrano che queste

condizioni sono associate a un aumento delle ospedalizzazioni per influenza e sue complicazioni.

È stato dimostrato che la vaccinazione di popolazioni ad alto rischio (pazienti con diabete, malattie renali, reumatologiche, demenza e ictus) porta a una riduzione delle ospedalizzazioni per problemi respiratori che oscilla dal 39 fino al 79% in corso di epidemia influenzale. È stata inoltre dimostrata l'efficacia della vaccinazione nel ridurre i ricoveri ospedalieri per cause cardio- e cerebrovascolari e le morti per qualsiasi causa. La contemporanea vaccinazione antipneumococcica sembra essere in grado di consolidare tale effetto protettivo, come evidenziato in studi su piccole comunità.

Le persone affette da diabete possono avere un rischio aumentato di sepsi da infezioni pneumococciche, ed è stato segnalato che esse hanno un alto rischio di sepsinocomia

Tabella I. Casi di meningite da pneumococco in Italia dal 2000 al 2004, distribuiti per classi di età (Sistema di sorveglianza dedicato alle meningiti batteriche SIMI-ISS).

Anni	0-4	5-9	10-14	15-24	25-64	> 64	n.i.	Totale
2000	39	6	6	7	123	62	0	243
2001	45	4	5	6	106	65	3	234
2002	48	9	3	8	99	64	4	235
2003*	53	7	7	11	121	108	2	309
2004*	18	5	2	4	73	53	0	155
Totale	203	31	23	36	522	352	9	1176

* Dati non definitivi aggiornati al 15 novembre 2004.

Tabella II. Raccomandazioni diabete mellito.

Effettuare annualmente la vaccinazione influenzale in tutti i soggetti diabetici di età > 6 mesi.

(Livello della prova III. Forza della raccomandazione B)

Effettuare almeno una volta nella vita una vaccinazione pneumococcica per gli adulti con diabete. Una singola rivaccinazione è raccomandata per i soggetti con età > 64 anni che abbiano già effettuato una prima vaccinazione più di 5 anni prima. Altre indicazioni per la rivaccinazione sono la sindrome nefrosica, la malattia renale cronica e le altre condizioni di immunocompromissione, come il trapianto d'organo.

(Livello della prova III. Forza della raccomandazione B)

Standard Italiani per la cura del Diabete Mellito (in stampa).

le, con tassi di mortalità fino al 50%.

Negli Stati Uniti vi è un marcato divario tra gli obiettivi di copertura vaccinale per influenza e infezione pneumococcica e i risultati effettivamente raggiunti. Uno dei principali motivi di questo divario, nei diabetici, è rappresentato dal ridotto numero di accessi presso il proprio medico curante. È infatti dimostrato che la possibilità che a un paziente diabetico venga prescritta ed effettuata la vaccinazione influenzale aumenta in maniera significativa se in un anno egli accede all'ambulatorio del proprio medico curante per non meno di 10 volte. A rafforzare il concetto dell'importanza di un effetto positivo dell'intervento attivo da parte del curante esiste uno studio, effettuato nel Regno Unito, che ha dimostrato un significativo incremento delle vaccinazioni influenzale e pneumococcica negli assistiti diabetici per i quali era stato previsto e programmato un intervento di sensibilizzazione e richiamo sistematico che prevedeva anche l'intervento del personale infermieristico.

Anche lo stato socioeconomico e la diversa fruibilità delle cure mediche rappresentano ostacoli alla prevenzione mediante vaccinazione. Negli Stati Uniti, ad esempio, la copertura vaccinale è decisamente inferiore nella popolazione afroamericana e ispanica, che rappresentano spesso frange di popolazione più povere. Questo dato deve sicuramente farci riflettere anche in Italia, visto l'incremento delle popolazioni migranti nel nostro paese, la frequente condizione di difficoltoso accesso alle cure mediche e l'elevata incidenza del diabete, come il progetto DAWN (*Diabetes Attitudes Wishes and Needs*) Italia dimostra.

Un altro possibile ostacolo al raggiungimento di una si-

stematica vaccinazione influenzale e pneumococcica è rappresentato da un'informazione distorta e allarmistica. Inconsistenti sono i dati di un'associazione tra vaccinazioni e incidenza di nuovi casi di diabete. Solo una corretta informazione, condivisa da tutti gli operatori sanitari che interagiscono con i giovani diabetici, è in grado di produrre risultati utili in termini di salute pubblica. Alla luce di questi dati le società scientifiche di diabetologia (Associazione Medici Diabetologi e Società Italiana di Diabetologia), consorziate in Diabete Italia, hanno emanato specifiche raccomandazioni (Tab. II) all'interno degli standard di cura italiani per il diabete mellito.

Conclusioni

Appare evidente, pur in presenza di una scarsa documentazione scientifica specifica, che una diffusa e sistematica campagna di vaccinazione antinfluenzale e antipneumococcica nei diabetici è efficace nel ridurre i tassi di morbilità, di complicanze e di ospedalizzazione, con una sensibile ricaduta sull'assistenza sanitaria. Non è sufficiente, però, che gli organi istituzionali promuovano e sostengano campagne di vaccinazione di massa. È indispensabile il contributo attivo di coloro che operano in ambito di assistenza alle persone con diabete, siano essi i Medici di Medicina Generale che gli Specialisti. In particolare, questi ultimi sono di fatto meno sensibili ad aspetti storicamente "preventivi" dell'assistenza. In realtà dobbiamo renderci conto che intervenire sulle complicanze delle infezioni influenzale e pneumococcica significa di fatto ridurre i problemi assistenziali connessi alle complicanze, che quasi sempre richiedono l'intervento specialistico per la gestione metabolica. Anche per questo aspetto, qualora ve ne fosse ulteriore necessità, risulta determinante la "gestione integrata" della persona con diabete, in una logica di percorso assistenziale condiviso nel quale tutti gli operatori coinvolti, medici e non, operano in sinergia, con obiettivi comuni, nell'interesse primario dei pazienti e della comunità. Anche le associazioni delle persone con diabete possono rivestire un ruolo di informazione e promozione di assoluta importanza.

Bibliografia di riferimento

- CDC. *Prevention and control of influenza: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP)*. MMWR 2004;53:601.
- CDC. *Influenza and pneumococcal vaccination rates among persons with diabetes mellitus - United States, 1997*. MMWR 1999;48:961.
- Colquhoun AJ, Nicholson KG, Botha JL, Raymond NT. *Effectiveness of influenza vaccine in reducing hospital admissions in*

MEEDIA

Aggiornamento e Formazione in Diabetologia e Malattie Metaboliche

L'emoglobina glicosilata di Daniele stenta a raggiungere il target ...

Caso clinico: 1° step

Daniele, 58 anni, è ragioniere e lavora presso la banca del paese. Non ha mai fumato. Si presenta, presso lo studio del suo Medico di Medicina Generale (MMG) chiedendo di fare gli accertamenti del caso preoccupato dell'evento capitato al suo collega di lavoro, diabetico, colpito, all'età di 62 anni, da un infarto miocardico acuto.

Il MMG consulta la cartella clinica (informatica), notando che sono passati due anni dall'ultimo accesso in ambulatorio. Approfitta del momento per prescrivere degli accertamenti con l'obiettivo preventivo e verifica l'indice di massa corporea (*Body Mass Index* [BMI]): altezza m 1,75; peso 72 kg, BMI 23,5, pressione arteriosa (PA) 128/82 mmHg, circonferenza addominale 92 cm.

Dopo qualche giorno, Daniele presenta i valori degli accertamenti richiesti: glicemia basale 158 mg/dl, colesterolo totale 198 mg/dl, trigliceridi 188 mg/dl, colesterolo HDL 46 mg/dl, colesterolo LDL 114,4 mg/dl, creatinina 0,9 mg/dl. Il MMG rimarca l'elevato valore glicemico e richiede, per porre la diagnosi, la seconda determinazione. Ecco i risultati: glicemia basale 156 mg/dl, postprandiale 188 mg/dl. Il MMG pone la diagnosi di diabete e tratta Daniele per dare la spiegazione del caso e offrirgli i provvedimenti comportamentali e alimentari adeguati per far fronte al problema. Lo rassicura che se seguirà con adeguatezza e scrupolosità i suggerimenti ricevuti sarà in grado di avere una "normale" qualità di vita. Il MMG invia Daniele dal Diabetologo per il rilascio della tessera di esenzione specifica e, una volta ottenuta, fa effettuare il primo *screening* delle complicanze. Ecco i



risultati: emoglobina glicosilata (HbA_{1c}) 9,7%, glicemia basale 148 mg/dl, postprandiale 190 mg/dl, microalbuminuria (raccolta spot) 18 µg albumina/mg creatinina; nessun segno di retinopatia diabetica all'esame del *fundus oculi*; ECG in ritmo sinusale, frequenza cardiaca (FC) 88; tracciato nella norma; PA: 126/82 mmHg. All'esame obiettivo: polsi arteriosi periferici (pedidio e tibiale posteriore) normosfigmici; riflessi osteo-tendinei arti inferiori normoevocabili, prova del monofilamento negativa bilateralmente, cute rosea, annessi cutanei normorappresentati. Peso: 71 kg (BMI 23,2).

Il MMG suggerisce l'uso della repaglinide (0,5 mg 15-30' prima di colazione e cena, 1,0 mg 15-30' prima di pranzo) e invita Daniele a un successivo controllo dopo 2-3 mesi.

Domanda

Il suggerimento del MMG è appropriato?

Risposta

Come ben noto, la riduzione dell'HbA_{1c} si correla con una diminuzione della comparsa delle complicanze della malattia diabetica¹. Le linee guida più recenti sottolineano la necessità, sino al momento della diagnosi, di essere sempre più aggressivi nell'implementazione di tutte le "componenti" provate efficaci nella riduzione dell'HbA_{1c} (comportamento alimentare, attività fisica, intervento farmacologico)².

Il clinico è abituato ad applicare una distinzione fenotipica differenziando i pazienti in sovrappeso o obesi da quelli normopeso. Implicito in questa distinzione il concetto che nel caso dell'obesità o sovrappeso si abbia, come patogenesi, l'insulino-resistenza, e nell'ultimo caso un difetto della funzione beta-cellulare³. Sebbene questa classificazione sia semplicistica, è comunque pratica e di facile applicazione nell'attività del MMG. Alla luce di questa impostazione, Daniele è da giudicare interessato da una patogenesi

Obiettivi

1. Rivedere l'algoritmo terapeutico nel paziente normopeso con diabete mellito tipo 2.
2. Rimarcare l'importanza del raggiungimento del target dell'emoglobina glicosilata.

Marco Passamonti

Medico di Medicina Generale,
Collaboratore Area Metabolica, SIMG



prevalentemente secondaria a un deficit di secrezione insulinica, e conseguentemente l'uso di un secretogogo (Fig. 1) suggerito dal MMG, in questo caso non-solfanilureico come la repaglinide, può essere una scelta. Daniele, infatti è normopeso. In relazione alla tendenza di una significativa iperglicemia postprandiale, la repaglinide, infatti, stimolando in modo rapido ma breve il *release* insulinico, ha il vantaggio di attenuare l'iperglicemia postprandiale e di diminuire il rischio di ipoglicemia durante la fase tardiva postprandiale². Quindi, l'uso della repaglinide ha proprio come target il soggetto con una tendenza all'iperglicemia postprandiale, come il caso di Daniele.

Nella pratica clinica è necessario avere presente il target dell'HbA_{1c} da raggiungere e mantenere nel tempo per minimizzare la comparsa delle complicanze del diabete mellito: < 7% per l'*American Diabetes Association* (ADA)¹ e ≤ 6,5% per l'*International Diabetes Federation* (IDF)⁴ e per l'*American Association of Clinical Endocrinologists* (AAACE)². Nelle corpose linee guida dell'AAACE si trova un'utile tabella di esempi di regimi farmacologici per il soggetto diabetico tipo 2 *naive* al trattamento con ipoglicemizzanti orali. In queste emerge che, in considerazione del valore di HbA_{1c} di Daniele, non sarebbe stato un errore usare in partenza un secretogogo associato alla metformina.

Caso clinico: 2° step

Dopo 2,5 mesi di trattamento con repaglinide al dosaggio di 2,0 mg/die i valori glicemici sono i seguenti: glicemia basale 175 mg/dL, postprandiale 191 mg/dL, HbA_{1c} 8,8%. Il peso corporeo si è ridotto a 71,5 kg, portando il BMI a 23,3, la PA 128/78 mmHg.

Preso atto di un non raggiungimento del target glicemico, Daniele viene ulteriormente sollecitato a intensificare gli approcci comportamentali (attività fisica, attenzione alimentare). Il MMG incrementa il dosaggio della repaglinide (1,0 mg 15-30' prima di colazione, pranzo e

cena) e associa la metformina, suggerendo l'assunzione con il cibo e salendo gradualmente con la dose fino a raggiungere 850 mg x 3/die, e prescrive gli accertamenti ematochimici da eseguire dopo 2 mesi.

Al successivo controllo, l'HbA_{1c} è 8,1%, il peso è stabile a 71,5 kg (BMI 23,3). Persiste una tendenza all'iperglicemia postprandiale. Il MMG invita all'aumento del dosaggio della repaglinide (1 + 2 + 1 mg/die). Ancora una volta la PA misurata al momento della visita è a target: 128/84 mmHg.

La determinazione di Daniele e del suo MMG sono encomiabili, e dopo 3 mesi i valori di follow-up sono i seguenti: glicemia basale 170 mg/dL, postprandiale 169 mg/dL, HbA_{1c} 7,8%, peso corporeo 71,5 kg, circonferenza addominale 91 cm, PA 126/82 mmHg.

Malgrado i miglioramenti raggiunti, l'HbA_{1c} non è ancora a target. Il MMG decide allora di avvalersi del consulto diabetologico prospettando a Daniele la necessità di utilizzo di un trattamento con insulina.

Domanda

Condividi la scelta terapeutica dell'associazione della repaglinide con la metformina del MMG e, successivamente, la richiesta di consulto diabetologico?

Risposta

In considerazione della persistenza di valori glicemici elevati, la scelta del MMG di associare al secretogogo repaglinide, l'agente insulino-sensibilizzante metformina è conveniente². La determinazione operativa con l'obiettivo di ottenere il target di HbA_{1c} deve rientrare nella pratica quotidiana del MMG. Corretta è allora la richiesta di consulto presso il diabetologo.

Caso clinico: 3° step

Daniele torna dal proprio MMG. Il diabetologo, nel sospetto di una forma di diabete autoimmune a lenta evoluzione (LADA), suggerisce un dosaggio di natura immunologica (anticorpo anti-isola pancreatica [ICA] e anticorpi anti-glutammato decarbossilasi [GAD]) che risulta essere positivo. Alla luce di questi esiti, come atteso, il diabetologo suggerisce l'associazione di un trattamento *basal-bolus* con una singola iniezione (10 unità) di analogo *long-acting* (insulina glargine).

Domanda

Era proprio necessaria l'insulina?

Risposta

Sappiamo perfettamente che la maggior parte dei pazienti con diabete mellito tipo 2 è riluttante all'uso dell'insulina, vivendo questo invito come un franco peggioramento del-

Figura 1. Classificazione agenti ipoglicemizzanti orali.

Secretagoghi

1. Sulfaniluree (più usate: glibenclamide, gliclazide, glipizide e glimepiride)
2. Glinidi (repaglinide, nateglinide – non in commercio in Italia)

Agenti insulino-sensibilizzanti

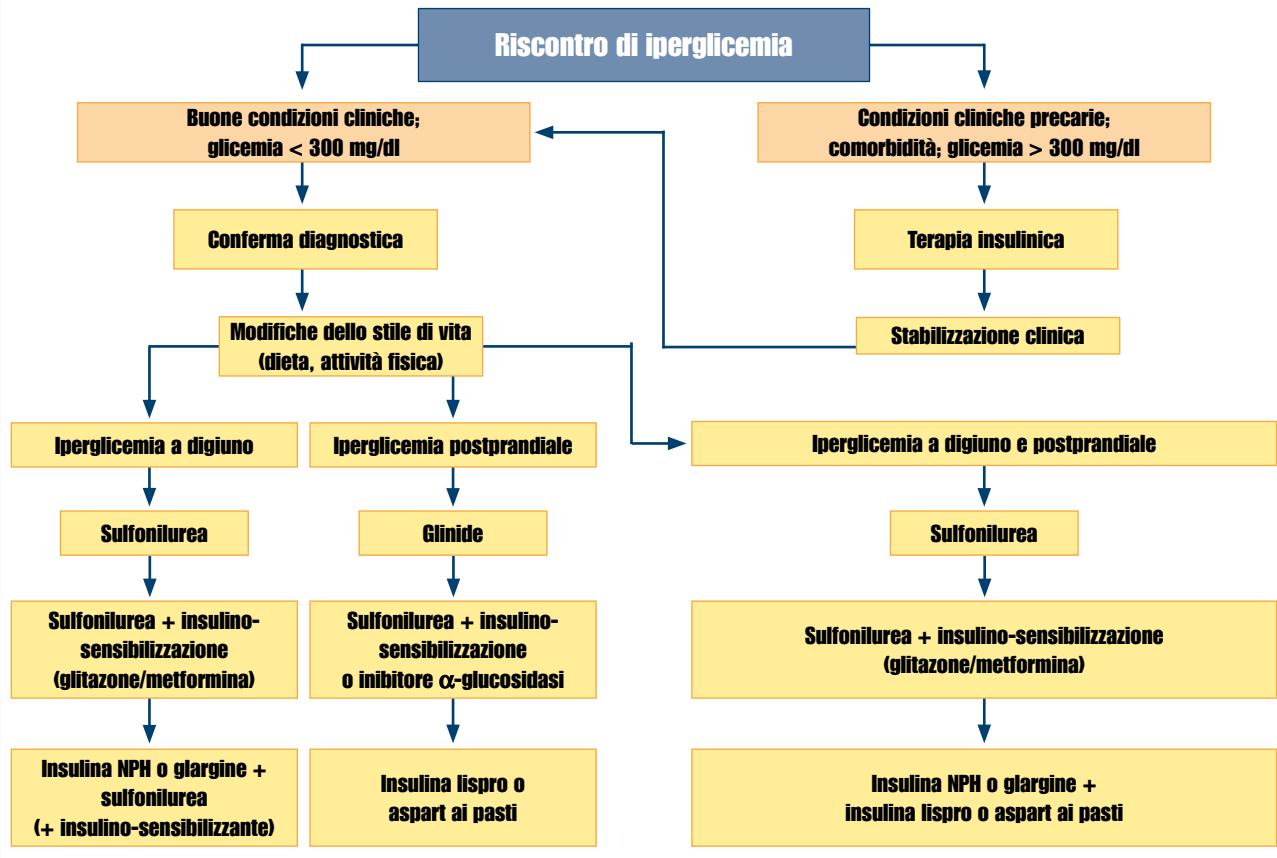
1. Biguanidi (metformina)
2. Glitazoni (pioglitazone, rosiglitazone)

Agenti che riducono l'assorbimento intestinale del glucosio

1. Acarbose e miglitol (non in commercio in Italia)



Figura 2. Algoritmo per la gestione del diabetico tipo 2 normopeso ⁶.



la condizione e non, come invece dovrebbe essere, un'opportunità, un valido "mezzo" per raggiungere i target metabolici necessari per un'adeguata prevenzione ²⁵. Nella pratica clinica, i pazienti affetti da diabete mellito tipo 2 presentano, nella maggior parte dei casi, sovrappeso. In presenza di un soggetto adulto normopeso in cui venga riscontrata un'iperglicemia, il primo dubbio da chiarire è se si tratti veramente di diabete tipo 2 o non piuttosto di una forma di LADA. È, allora, importante, in questi soggetti, eseguire gli accertamenti di natura immunologica suggerito dal Medico Diabetologo ⁶. La Figura 2 mostra l'algoritmo per la gestione del diabetico tipo 2 normopeso dal momento della diagnosi ⁶.

Commento finale sul caso clinico

Il diabete mellito tipo 2 è una malattia eterogenea dove resistenza insulinica e deficit di secrezione contribuiscono

in modo diverso, da soggetto a soggetto, nella patogenesi. La fenotipizzazione del diabete mellito tipo 2 rappresenta il presupposto per un corretto trattamento ⁶⁷.

Bibliografia

- 1 American Diabetes Association. *Position Statement. Standards of Medical Care in Diabetes-2007*. Diabetes Care 2007;30:S4-41.
- 2 AACE Diabetes Mellitus Clinical Practice Guidelines Task Force. *American Association of Clinical Endocrinologists medical guidelines for clinical practice for the management of diabetes mellitus*. Endocr Pract 2007;13:S3-68.
- 3 Miccoli R, Penno G, Bonadonna RC, Del Prato S. *La fenotipizzazione del paziente con diabete mellito tipo 2*. Il Diabete 2005;17:19-27.
- 4 International Diabetes Federation. *Clinical Guidelines Task Force. Global guideline for type 2 diabetes*. www.idf.com
- 5 Hirsh IB, Bergenstal RM, Parkin CG, Wright E Jr, Buse JB. *A real-world approach to insulin therapy in primary care practice*. Clin Diabetes 2005;23:78-86.
- 6 Cavallo Perin P, Quadri R. *L'algoritmo terapeutico più razionale nel paziente normopeso con diabete mellito tipo 2*. Il Diabete 2005;17:34-6.
- 7 De Fronzo RA. *Pharmacologic therapy for type 2 diabetes mellitus*. Ann Intern Med 1999;131:281-303.

Consueto appuntamento della Medicina Generale siciliana a Gela (CL) il 25 e 26 maggio 2007.

Grande soddisfazione per la SIMG siciliana, con la partecipazione di autorità scientifiche e amministrative ed elevato valore in tutte le sessioni.

Duecentosessanta iscritti, sessanta relatori, partecipazione qualificata delle istituzioni universitarie e politiche siciliane.

Di particolare interesse politico l'inaugurazione del congresso nell'affascinante cornice del museo regionale di Gela.

Importanti gli interventi del prof. G. Girbino, vicepresidente dell'Università di Messina e coordinatore dei presidi delle università siciliane, che ha posto l'accento sull'importanza della società come referente dell'istituzione universitaria siciliana nella formazione pre-laurea e nell'aggiornamento continuo post laurea; del sindaco di Gela, dott. G. Crocitti, che con grande coscienza morale ha posto, nella giornata del sollievo, la difficoltà di accettare l'ineluttabilità della morte con la giusta lotta medica e sociale della sofferenza.

Per la parte prettamente scientifica il congresso ha spaziato tra tutte le aree di interesse sanitario e gestionale della Medicina Generale.

Il filo conduttore, il governo clinico delle cronicità, è stato lo spunto per cogliere le opportunità di gestire la malattia cronica e di analizzare le diverse realtà siciliane e italiane nella cura domiciliare delle cronicità.

Due le sessioni dedicate all'area metabolica cardiovascolare. Nella prima, moderata dai dott. U. Alecci e G. Marangio, sono stati trattati gli aspetti del rischio, soglie e statine (dott. S. Giustini), le reazioni avverse, le novità terapeutiche del diabete mellito di tipo 2 (prof. D. Cucinotta) e dei farmaci per l'obesità (dott. V. Borzi), ma anche aspetti innovativi come la gestione dell'insufficienza renale e dell'ovaio policistico (prof. P. Garofalo).

Umberto Alecci

Medico di Medicina Generale,
Società Italiana di Medicina Generale

Corrispondenza umalecci@tin.it

3° Congresso Regionale SIMG

Gela (CL), 25-26 maggio 2007

Sono state inoltre stese le basi per una collaborazione tra la SIMG e la Società Italiana di Nefrologia rappresentata dal presidente prof. G. Bellinghieri, nella prevenzione e gestione comune nel territorio dei pazienti con insufficienza renale cronica.

Nella sessione cardiovascolare, moderata dai dott. S. Campo e G. Galvano, oltre a temi propri della cardiologia come il rischio cardiovascolare e le differenze di valutazione tra MMG e cardiologi (prof. F. Vancheri, dott. S. Pasqualetto), sono stati trattati gli aspetti innovativi dell'uso dei fitosteroli nel trattamento non farmacologico della colesterolemia (dott. F. Marangoni), valutandone il corretto uso e la validità sia preventiva sia terapeutica. Soddisfazione da parte della dirigenza siciliana SIMG, dal dott. Galvano, tesoriere nazionale, al dott. Alecci, presidente regionale, a tutti i presidenti provinciali.

Un ringraziamento particolare al presidente I. Morgana, instancabile padrone di casa, e al dottor S. Pasqualetto, presidente SIMG Caltanissetta.

A tutti un arrivederci a Catania il 23-24 maggio 2008.

ME-DIA

Aggiornamento e Formazione in Diabetologia e Malattie Metaboliche

9° Congresso Regionale SIMG Mantova, 29-30 giugno 2007

La sezione di Mantova ha ospitato il 9° Congresso regionale della SIMG Lombardia dal titolo "Il Governo della domanda in un sistema appropriato, efficiente ed equo". Il programma scientifico è stato particolarmente ricco e articolato in termini di sessioni cliniche (in tema broncopneumologico, cardiovascolare, metabolico, neurologico, oncologico, osteoarticolare) e corsi professionalizzanti, con l'obiettivo di fornire ai partecipanti non solo conoscenze, ma anche abilità. Sono stati anche affrontati temi inerenti l'assistenza domiciliare e la gestione delle problematiche relative ai viaggiatori internazionali. Al personale infermieristico è stato riservato un corso

di tecniche di gestione dell'*équipe* territoriale, mentre quello per collaboratori di studio ha affrontato problemi di management dello studio medico e l'uso della cartella clinica informatica *Millewin*.

La scelta del tema del convegno (governo clinico) non è stata, inoltre, casuale. Non solo perché è un argomento che la nostra società scientifica persegue da qualche tempo, in quanto nel governo clinico si incrociano la domanda e l'offerta delle cure in cui il Medico di Medicina Generale si trova strategicamente posizionato, ma anche perché nella regione Lombardia il governo clinico è uno dei capitoli coi quali viene di fatto costruito il compenso dei medici di famiglia. Il diabete mellito, in particolare, è proprio la patologia sulla quale si è iniziato un progetto sperimentale di *clinical governance* con l'identificazione di indicatori e standard di qualità della cura, quale punto di riferimento per ottenere incentivi economici.

L'importanza e l'interesse strategico dell'argomento sono stati anche sottolineati dalla partecipazione ai lavori della tavola rotonda (insieme al presidente SIMG lombardo dott. Aurelio Sessa e al presidente Nazionale SIMG dott. Claudio Cricelli) dell'assessore alla Sanità dott. Luciano Bresciani.

In ultimo, per i Medici di Medicina Generale presenti il congresso ha rappresentato una splendida opportunità per visitare e ammirare le bellezze artistiche e architettoniche di una delle più belle e ospitali città della Lombardia.

Gerardo Medea

Area Metabolica SIMG, Brescia



<http://www.unilever.it>

... non solo pubblicità e presentazione dei diversi brand Unilever, ma anche tutte le notizie sugli steroli vegetali e molte altre interessanti informazioni e consigli *prêt-à-porter* per vivere una vita sana, la pulizia del corpo e la cura di sé in generale. Un sito dalla grafica accattivante e di facilissima navigazione.



<http://www.nutrition-foundation.it/index.php>

Sito ufficiale della *Nutrition Foundation of Italy*, un centro studi sull'alimentazione nato con l'obiettivo di attivare interazioni e collaborazioni con gli organi governativi, le università e l'industria per contribuire allo sviluppo della ricerca scientifica, allo scambio di informazioni nel campo dell'alimentazione e alla promozione di ricerche interdisciplinari in questo settore. Il sito contiene interessanti monografie sul ruolo di tutti gli alimenti sulla salute umana. Sono presenti anche news dalla letteratura scientifica ed è possibile, inoltre, scaricare (in formato pdf) le recenti "Linee guida per una sana alimentazione" a cura del Ministero per le Politiche agricole e dell'INRAN.

Gerardo Medea

Area Metabolica SIMG, Brescia

Corrispondenza

medea.gerry@numerica.it

I fitosteroli e nutrizione

Notizie dal web



<http://www.nutrition.org/>

Per tutti coloro che sono interessati ai temi della nutrizione, da non perdere la consultazione di questo sito specializzato nella raccolta e pubblicazione sul web di informazioni, conoscenze e risultati di ricerche relative al cibo e alla nutrizione. Il sito contiene anche un potente motore di ricerca (*Nutrition Science Search Index*), indicizzato e gestito da Google, che permette di ottenere abstract, pubblicazioni e news in ambito nutrizionale oltre ai formati web di due riviste: *The American Journal of Clinical Nutrition* e *The Journal of Nutrition*.



<http://www.adiitalia.com>

Sito web ufficiale dell'Associazione Italiana di Dietetica e Nutrizione Clinica (necessita di registrazione per l'accesso), nata allo scopo di promuovere e sostenere

Aggiornamento e Formazione in Diabetologia e Malattie Metaboliche

MEDIA

tutte le iniziative scientifiche, culturali e didattiche che possono interessare, sotto ogni aspetto, la scienza dell'alimentazione, finalizzate alla solidarietà sociale e socio sanitaria a favore di soggetti svantaggiati. Rientrano pertanto in particolare nella sfera degli interessi dell'ADI sia le problematiche di carattere nutrizionale dietologico e dietoterapico, sia l'educazione e l'informazione alimentare.

<http://www.inran.it/inran>

L'INRAN (Istituto Nazionale di Ricerca per gli Alimenti e la Nutrizione) è un ente pubblico di ricerca che svolge una neutrale attività di ricerca, informazione e promozione nel campo degli alimenti e della nutrizione, ai fini della tutela del consumatore e del miglioramento qualitativo delle produzioni agro-alimentari. L'INRAN è l'ente incaricato per l'Italia di elaborare le linee guida per una sana alimentazione italiana, le uniche indicazioni valide

196



per alimentarsi in maniera equilibrata secondo la nostra tradizione alimentare. Si tratta di una serie di consigli e indicazioni nutrizionali, elaborati da un'apposita commissione scientifica che raccoglie preziosi studiosi del mondo dell'alimentazione.

Da consultare! (sia per addetti ai lavori sia per i semplici cittadini).

Consigli pratici per i diabetici

Questa cura, insieme a quella del vostro diabete, richiede un patto stretto di *alleanza* col vostro medico.

Dovete dotarvi di un piccolo **diario**, per scrivere le dosi del farmaco anticoagulante che prendete.

Potrete usare anche un **calendario**, ma deve essere trasportabile, perché il vostro dottore vorrà vedere spesso i vostri dati.

La **dose** giornaliera del farmaco si assume un'ora prima o tre ore dopo la cena, meglio se sempre alla stessa ora; dopo l'assunzione, fate un segno di **spunta** sul diario, così non correte il rischio di prendere la medicina due volte. Qualunque sia il motivo per cui andate da un altro medico, è indispensabile che avvisiate tutti del vostro essere poco coagulanti.

Gli esami per il controllo dell' *International Normalized Ratio*

È perfettamente normale che i vostri valori dell'*International Normalized Ratio* (INR) non siano mai gli stessi.

Essi cambiano in continuazione. Non potrete mai stare senza controllo oltre il tempo stabilito.

Controllarsi è fondamentale per gli aggiustamenti di dose e il vostro medico saprà dirvi ogni quanto tempo dovrete farlo.

Per i più esperti

Imparerete, con il tempo, a valutare da soli la vostra coagulazione, leggendo i risultati del vostro INR.

Nelle persone sane l'INR ha un valore uguale a 1: voi dovrete spostare il vostro INR verso un numero più alto, che sarà compreso **tra 2 e 3**.

Qualora gli esami periodici del vostro INR si allontanino da questi numeri, dovrete consigliarvi con il vostro medico.

Corrado Artale

Medico di Medicina Generale,
Diabetologo, Animatore di Formazione,
Responsabile Area Metabolica SIMG,
Siracusa

Per voi che assumete farmaci che alterano la coagulazione del sangue TAO e diabete

Voi stessi potete agire sulla dose, **direttamente** e prima di avvisare il medico, solo quando il vostro INR è:

- **> 5 o 6**: sospendere 1 giorno.

Tabella I. Consigli per situazioni speciali.

Dal dentista

Nessun problema per tutte le cure normali, ma avvisatelo sempre dei vostri problemi per coagulare

Per le estrazioni semplici assicurarsi che un INR **recente** sia > 2,5

Per più estrazioni, sospendere e chiedere aiuto al proprio medico per le dosi del farmaco

Dallo specialista o in ospedale

Gastroscoopia e colonscopia: sospendere e concordare nuove dosi

Interventi chirurgici: sospendere e concordare nuove dosi

Gravidanza e ritardi mestruali: sospendere e concordare

Dal vostro medico

Fatevi prescrivere, in tempo utile e pronti all'uso, dei farmaci "sicuri" per i vostri dolori, la febbre, le infezioni

Soprattutto fatevi dare l'**antidoto** per questo farmaco (vitamina K = **Konaktion gocce**) e tenetelo a disposizione

Tabella II. Attenzione!

- Ai traumi e alle cadute (se, dopo avete battuto la testa con una certa violenza, si verificano forte mal di testa e/o vomito e/o diminuzione di forza e/o disturbi nel parlare, andate di corsa al Pronto Soccorso!)
- Ai piccoli e grandi malanni che possono capitare, come il vomito, la diarrea, le infezioni in genere. L'effetto del farmaco può aumentare
- Ai nuovi farmaci che prendete o a quelli vecchi che lasciate
- Al fatto che potete dimenticare di aver preso la dose e prenderla due volte nello stesso giorno
- Ai farmaci che assumete (anche d'erboristeria) senza aver prima parlato col medico o col farmacista. Ricordate a tutti che utilizzate gli anticoagulanti
- Alle iniezioni intramuscolari, che sarebbe meglio evitare. Se necessarie, accertatevi che la quantità di liquido iniettabile sia piccola

- > **6-8**: sospendere 2 giorni + 2 gocce Konakion, prese una sola volta e subito.
 - > **8**: sospendere 2 giorni + 5 gocce Konakion, prese una sola volta e subito.
- ... ma... avvisare al più presto il medico. **Sempre!**

Siete diventati dei malati gravi?

Assolutamente no!

Dovrete solo abituarvi a fare una cura speciale, fondamentale per farvi restare in buona salute.

Vedrete presto che potrete fare tutto quello che avete sempre fatto.

Magari non potrete fare sport violenti, anche se, in ogni caso, non sarebbero stati mai consigliabili per voi anche prima.

Le vostre piccole ferite guariranno lo stesso; potranno perdere inizialmente un piccolo quantitativo di sangue in più.

Per le **vaccinazioni** (ad es. antinfluenzale, antiepatite) nessun problema, anche se dovete ricordare al medico la vostra situazione.

Per le **iniezioni d'insulina**, nessun problema.

Seguite la **dieta** che preferite e se decidete di mangiare troppe verdure o fare una dieta da vegetariano, parlatene col vostro medico.

I pericoli delle emorragie

Non è vero che siano così frequenti, sono solo più facilitate.

- In caso di piccoli sanguinamenti, applicare una forte pressione con fazzoletto o garza puliti in modo da fermare o ridurre l'emorragia (se il sanguinamento è nasale, comprimere con forza con due dita la punta del naso per almeno 3-4 minuti d'orologio e poi attendere prima di soffiarsi il naso).
- Se il sanguinamento sembra importante recarsi in Pronto Soccorso; se **persiste**, senza essere importante, contattare il medico o recarsi in Pronto Soccorso; se si arresta con facilità, comunicare il fatto comunque, senza urgenza, al medico.

Avvisare il vostro dottore in caso di:

- urine molto scure o rossastre;
- feci nerastre;
- comparsa di "disturbi di stomaco" non presenti in precedenza;
- mestruazioni chiaramente più abbondanti del solito.

L'“effetto incretina”

È noto che la somministrazione di glucosio per via orale determina una risposta insulinica maggiore rispetto alla stessa quantità somministrata per via intravenosa, a causa dell'intervento di fattori intestinali.

Questo fenomeno (“effetto incretina”), segnalato nel 1930, venne meglio definito negli anni '60^{1,2} e determina il 60-70% della secrezione insulinica in risposta a un pasto³.

GIP e GLP-1: fisiologia e metabolismo

Due peptidi sono responsabili al 70% dell'effetto incretina, in modo quasi paritario: il *Glucose-dependent Insulinotropic Peptide* (GIP) e il *Glucagon-Like Peptide-1* (GLP-1), riversati in circolo dopo un pasto rispettivamente dalle cellule K e L dell'intestino.

Il GLP-1 è un peptide di 30 aminoacidi che regola l'insulina-secrezione interagendo con uno specifico recettore di membrana della beta-cellula, con successiva attivazione dell'adenilato-ciclastasi, accumulo intracellulare di adenosina monofosfato ciclico (cAMP), attivazione della protein-chinasi A, incremento intracellulare del calcio e mobilitazione dei granuli contenenti insulina. Tale cascata è strettamente glucosio-dipendente e non si attiva in presenza di concentrazioni di glucosio normali o basse.

Recettori al GLP-1 sono anche espressi nel rene, nel cuore, nei polmoni, nello stomaco, nell'intestino e nel sistema nervoso centrale e periferico. Il GLP-1:

- incrementa la secrezione insulinica, in modo proporzionale alla concentrazione di glucosio;
- stimola la proliferazione beta-cellulare (solo studi animali e isole umane isolate)⁴;
- inibisce l'apoptosi beta-cellulare in risposta a stimoli tossici⁵;
- sopprime la secrezione di glucagone in modo glucosio-dipendente, limitando con ciò l'output epatico di glucosio;

Roberto Trevisan, Italo Nosari
U.S.C. Diabetologia, Ospedali Riuniti
di Bergamo

Corrispondenza

Roberto Trevisan
rtrevisan@fastwebnet.it

Incretine e nuove classi Aspetti clinico- farmacologici

- riduce l'assunzione di cibo e il peso corporeo⁶;
- decelera lo svuotamento gastrico, limitando le escursioni glicemiche postprandiali⁷.

Queste caratteristiche sono graficamente sintetizzate nella Figura 1.

Il GLP-1 sembra inoltre possedere effetti cardioprotettivi, con incremento della frazione di eiezione dopo infarto del miocardio⁸.

Nella fase postprandiale il GIP circola in concentrazioni 10 volte maggiori di GLP-1. Anche se i due peptidi hanno effetti insulinotropi simili a livelli glicemici appena superiori a 108 mg/dl, il GIP dimostra un minor effetto secretorio insulinico se la glicemia è > 140 mg/dl⁹.

Il GIP non sopprime la secrezione di glucagone, e non sono noti i suoi effetti sul comportamento alimentare. Le evidenze disponibili mostrano quindi che l'“effetto incretina” gioca complessivamente un ruolo di rilievo nella regolazione del metabolismo del glucosio.

La Tabella I mostra sinteticamente i punti di contatto e le divergenze tra GLP-1 e GIP.

Il GIP e il GLP-1 vengono quasi immediatamente degradati (quest'ultimo ha un'emivita di 1-2 min, il primo di 7 min) dall'enzima dipeptidil-peptidasi-4 (DPP-4)¹⁰. Questa proteasi determina il clivaggio di due aminoacidi da piccoli peptidi contenenti alanina o prolina nella seconda posizione della porzione N-terminale. È stata individuata in più distretti: orletto a spazzola delle cellule intestinali e renali, epatociti, cellule endoteliali dei capillari, e, in forma solubile, nel plasma. Sebbene la specificità dell'enzima ne suggerisce un ruolo nel metabolismo di più peptidi endogeni, la sua attività sembra soprattutto



critica per la disattivazione di GIP e GLP-1. L'inibizione di DPP-4 previene completamente la degradazione N-terminale del GLP-1 nativo ed è associata all'incremento dei suoi effetti insulinotropi ¹¹.

Ormoni incretinici e diabete tipo 2

Una ridotta funzione beta-cellulare è fattore rilevante nella patogenesi del diabete tipo 2. Sono state evidenziate ridotte concentrazioni plasmatiche postprandiali di GLP-1 in pazienti con ridotta tolleranza al

glucosio (IGT) e diabetici non insulino-dipendenti, in probabile relazione con una ridotta secrezione dell'ormone ¹². Questo difetto non è corretto a breve dalla quasi-normoglicemia ottenuta per un periodo di quattro settimane. Tuttavia, nel diabete tipo 2 l'azione fisiologica del GLP-1 è in qualche modo preservata.

Figura 1. GLP-1: Effetti fisiologici nell'uomo. Normale secrezione di GLP-1.

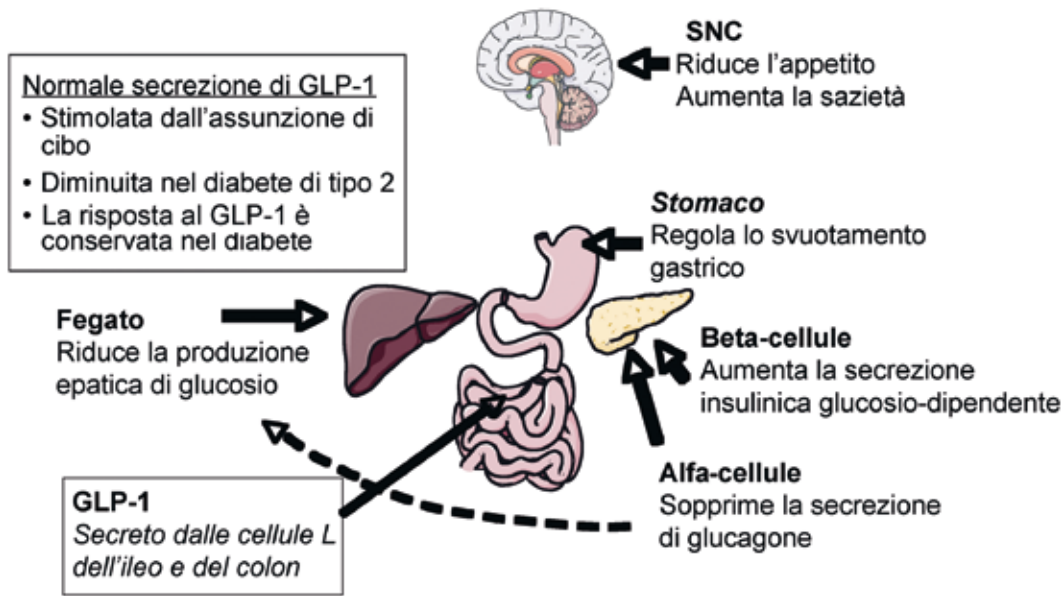


Tabella I. Caratteristiche sovrapponibili e divergenti di GLP-1 e GIP (da Drucker, 2003, mod.) ³.

GLP-1	GIP
Secreto dalle cellule L ileo e colon	Secreto dalle cellule K duodeno
Stimola la secrezione insulinica beta-cellulare	Stimola la secrezione insulinica beta-cellulare
Potente inibizione dello svuotamento gastrico	Modesti effetti sullo svuotamento gastrico
Riduzione dell'introito di cibo e del peso	Privo di effetti significativi sulla sazietà e sul peso
Significativi effetti sulla crescita e sopravvivenza della beta-cellula	Effetti potenziali sulla crescita e sopravvivenza della beta-cellula
Potente inibizione della secrezione di glucagone	Privo di effetti significativi sulla secrezione di glucagone
Azione insulinotropica "preservata" nel diabete tipo 2	Azione insulinotropica difettosa nel diabete tipo 2
Emivita 1-2 min	Emivita 7 min

È invece presente in questa categoria di pazienti un severo danneggiamento degli effetti insulinotropi dell'altro peptide, il GIP¹².

Sulla base di quanto emerso finora, la riduzione dell'“effetto incretina” nel diabete tipo 2 sembra essere conseguenza dello stato diabetico per sé, piuttosto che geneticamente determinata.

Per converso, l'infusione intravenosa continua di GLP-1 è in grado di normalizzare la glicemia a digiuno in diabetici tipo 2¹³, e la somministrazione sottocute di GLP-1 intatto, mediante pompa per insulina per un periodo di sei settimane, determina riduzione sia dell'emoglobina glicosilata (HbA_{1c}) sia del peso corporeo, migliorando notevolmente la prima fase della risposta insulinica¹⁴. Nonostante la sua rapida disattivazione, l'ormone è apparso potenzialmente rilevante nel diabete tipo 2, tanto che numerosi ricercatori hanno cercato il modo di prolungare l'emivita di questo composto, al fine di introdurre una terapia innovativa per ridurre i valori glicemici elevati.

La terapia con incretine

Dato che, come abbiamo visto, il peptide intatto è rapidamente inattivato dall'enzima DPP-4, e non riveste

pertanto una significativa valenza clinica, due strategie terapeutiche stanno emergendo: la prima si basa sull'utilizzo di analoghi *long-acting* del GLP-1 (attivatori stabili del recettore del GLP-1), la seconda su inibitori dell'enzima di degradazione.

Entrambe le categorie di farmaci incretinici regolano l'omeostasi del glucosio modulando principalmente, in modo favorevole, la secrezione insulinica (Fig. 2).

Analoghi di GLP-1

Non vengono degradati dall'enzima DPP-4.

Un composto appartenente a questa categoria (exenatide) è stato approvato per l'uso clinico negli Stati Uniti e in Europa.

Liraglutide (fase III dello sviluppo clinico) e GSK716155 (fase I dello sviluppo clinico) sono altri rappresentanti di questo gruppo.

Exenatide (exendin-4) è un peptide incretino-mimetico di 39 aminoacidi, originariamente isolato dalla lucertola Gila monster (*Heloderma suspectum*). Mostra una considerevole sovrapposizione di aminoacidi con GLP-1 (circa 53%) ed è in grado di esercitare attività glicoregolatoria simile al GLP-1 intatto, *in vitro* e *in vivo*: incremento dell'insulina-secrezione, soppressione dell'iper glucagonemia inappropriata, rallentamento dello svuotamento gastrico.

Può determinare riduzione dell'assunzione di cibo e perdita di peso. È disponibile per somministrazione sottocutanea b.i.d.

Figura 2. Le incretine modulano l'omeostasi del glucosio attraverso il loro effetto sulla funzione delle isole pancreatiche.



Liraglutide è un analogo acilato, a lunga durata d'azione (emivita 12-14 ore), che si comporta come agonista recettoriale del GLP-1.

È accreditato di marcato effetto ipoglicemizzante, associato a un favorevole profilo di sicurezza. Il regime di somministrazione contempla un'iniezione giornaliera.

Effetti metabolici

Monoterapia

Exenatide, alla dose di 10 µg 2 volte al giorno, ottiene un miglioramento del controllo glicemico simile a insulina glargine (titolata una volta al giorno al fine di mantenere una glicemia a digiuno < 100 mg/dl) in pazienti diabetici tipo 2, controllati in modo non ottimale da una terapia di combinazione con ipoglicemizzanti orali. Rispetto a glargine, exenatide ottiene una riduzione di peso nei pazienti, ma con maggiore incidenza di eventi avversi gastrointestinali¹⁵.

Liraglutide determina, in monoterapia, un significativo abbassamento dei livelli di glucosio sia basale sia postprandiale, in misura analoga a glimepiride¹⁶, exenatide e metformina¹⁷, con bassa incidenza di fenomeni ipoglicemici e calo di peso.

Il calo di HbA_{1c} ottenuto con liraglutide in un contesto preclinico è simile a quello raggiungibile con un inibitore del DPP-4 (Vildagliptin).

Terapia di associazione

Exenatide (10 µg 2 volte al giorno), aggiunto a dosi massimali di metformina, determina una riduzione di HbA_{1c} dello 0,8% a 30 settimane, con abbassamento della glicemia a digiuno e soprattutto postprandiale, e con bassa incidenza di ipoglicemia lieve-moderata¹⁸. Dati comparabili sono stati ottenuti aggiungendo exenatide in pazienti diabetici di tipo 2 già trattati con sola sulfonilurea¹⁹ e con un'associazione metformina e sulfonilurea (riduzione dell'1% di HbA_{1c} a 30 settimane)²⁰, anche se in questi due studi l'incidenza di ipoglicemia era aumentata, e veniva fronteggiata aggiustando il dosaggio della sulfonilurea.

In uno studio di 16 settimane con exenatide + glitazone²¹, in pazienti controllati in maniera subottimale con il solo glitazone, il gruppo con exenatide sperimentava vs. placebo un miglior controllo glicemico (HbA_{1c} -0,98%), con riduzione del peso, a fronte di maggiori effetti gastrointestinali.

Sulla base dei trial clinici, le indicazioni prescrittive collocano exenatide come terapia aggiuntiva in pazienti con diabete tipo 2 che stanno assumendo, senza aver raggiunto un controllo glicemico adeguato, metformina, o sulfonilurea, o glitazone, o una combinazione metformina-sulfonilurea, o una combinazione metformina-glitazone.

Liraglutide, testato in associazione a metformina, ottie-



ne, a 5 settimane di trattamento, un significativo calo glicemico e ponderale rispetto alla sola metformina²².

Effetti sulla funzione beta-cellulare

Nei pazienti trattati con exenatide e liraglutide si assiste a una diminuzione del rapporto proinsulina/insulina e a una robusta risposta incretorica insulinica dopo pasto, nonostante più bassi livelli glicemici basali e postprandiali: ciò sembra indicare un benefico effetto sulla funzione beta-cellulare, con particolare riguardo alla secrezione fasica dell'insulina.

Questo fenomeno è mediato dall'elevata affinità di legame di exenatide (e liraglutide) al recettore pancreatico del GLP-1.

Sono però necessarie analisi più dettagliate e a lungo termine sugli effetti insulinosecretivi mediati da exenatide e da liraglutide.

Effetti sul peso corporeo

Durante trattamento con exenatide si rileva un progressivo decremento di peso, particolarmente evidente in soggetti già trattati con metformina (circa 3 kg a 30 settimane dall'inizio del trattamento), dose-dipendente e non correlato con l'indice di massa corporea (*Body Mass Index* [BMI]) iniziale. Il calo di peso tende a mantenersi nel tempo.

Dati simili, in un contesto preclinico e clinico, sono riscontrabili con liraglutide.

Sicurezza e tollerabilità

Il più comune effetto avverso determinato da exenatide e liraglutide è la nausea lieve-moderata, dose-dipendente, che tende a diminuire nel tempo. Il 3% dei soggetti trattati con il dosaggio più elevato (10 µg) ha sospeso un trial clinico. Meno presenti sono vomito e diarrea.

Anticorpi antiexenatide sono stati rilevati in un sottogruppo di pazienti, senza perdita di efficacia, o apparente incremento di eventi avversi associati al sistema immunitario¹⁵⁻¹⁸.

Inibitori di DPP-4

Sono farmaci a basso peso molecolare, con elevata biodisponibilità per via orale.

Uno di essi (Sitagliptin) è stato approvato per il trattamento del diabete tipo 2 in unica somministrazione giornaliera in Messico e Stati Uniti nel 2006, e in Europa nel 2007; un secondo (Vildagliptin) è stata approvata in Europa nel 2007.

Numerose altre molecole di altre compagnie (saxagliptina, alogliptina ecc.) sono in tumultuoso sviluppo.

Il meccanismo di azione è dovuto all'inibizione competitiva e reversibile dell'attività enzimatica della DPP-4.

Effetti metabolici

Monoterapia

Sitagliptin (100 mg/die) mostra una capacità di riduzione di HbA_{1c} a 24 settimane vs. placebo dello 0,79 e 0,94% nei due rispettivi dosaggi: il maggior benefico effetto sulla glicosilata (riduzione media dell'1,52%) veniva raggiunto nei pazienti con i livelli di HbA_{1c} più elevati al basale ($> 9\%$)²³. La percentuale di pazienti che alla 24^a settimana raggiungevano l'obiettivo di un valore di $HbA_{1c} < 7\%$ era $> 40\%$ dei soggetti studiati. Questo e altri studi²⁴ hanno dimostrato che Sitagliptin è in grado di migliorare significativamente il controllo glicemico in diabetici di tipo 2 non adeguatamente controllati con dieta ed esercizio fisico.

Vildagliptin (100 mg/die) riduce la glicemia a digiuno e postprandiale, con un decremento di HbA_{1c} pari allo 0,6%, al termine di un trattamento di 12 settimane²⁵. Se Vildagliptin (50 mg/die) viene confrontata con rosiglitazone (8 mg/die) in pazienti non trattati farmacologicamente e con HbA_{1c} basale di 8,7%, i miglioramenti del controllo glicemico sono simili, ma il profilo lipidico viene più favorevolmente modulato da Vildagliptin²⁶.

Vildagliptin si è inoltre mostrata in grado di ridurre i livelli di trigliceridi dopo un pasto ricco di grassi²⁷.

Terapia di associazione

L'associazione Sitagliptin-metformina, al dosaggio di 50/500 o 50/1000 mg, è stata approvata nell'aprile 2007 dalla *Food and Drug Administration* (FDA) nel trattamento del diabete tipo 2.

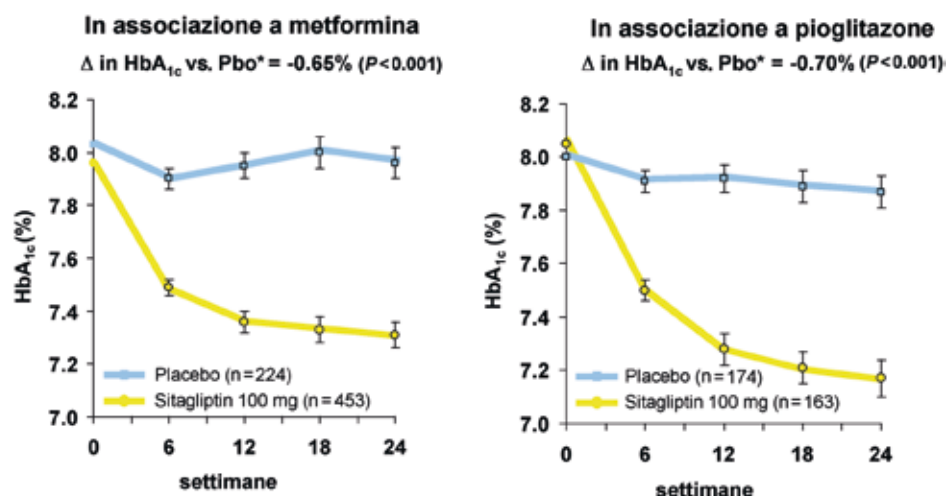
Uno studio controllato di 24 settimane in pazienti inadeguatamente controllati dalla sola metformina ha mostrato una riduzione dello 0,7% dei livelli di HbA_{1c} vs. placebo nei pazienti addizionati con Sitagliptin 100 mg²⁸. Più del 40% dei pazienti trattati con Sitagliptin raggiungeva una $HbA_{1c} < 7\%$, mentre tale percentuale era $< 20\%$ nel gruppo trattato con sola metformina. Il risultato era raggiunto senza alcun aumento degli episodi ipoglicemici.

Un altro studio controllato della durata di 24 settimane in diabetici di tipo 2 ha dimostrato che la combinazione di 50 mg di Sitagliptin con 1000 mg di metformina determina una riduzione dell'1,9% di HbA_{1c} rispetto al basale. Il 66% dei pazienti trattati raggiungeva una $HbA_{1c} < 7\%$ in assenza di eventi avversi significativi²⁹.

Aggiungendo Sitagliptin vs. sulfanilurea alla terapia con metformina, a parità di miglioramento glicemico si possono ridurre gli eventi ipoglicemici e il peso corporeo, in favore dell'inibitore del DPP-4³⁰.

Sono anche disponibili esperienze cliniche favorevoli con sitagliptina + glitazone, con riduzione di HbA_{1c} dello 0,7% a 24 settimane, ottenuta mediante addizione di Sitagliptin 100 mg a pazienti non controllati dal solo pioglitazone³¹ (Fig. 3). Anche in questo caso il signifi-

Figura 3. Sitagliptin in monosomministrazione riduce l' HbA_{1c} in associazione con metformina o pioglitazone (da Charbonnel et al., 2006²⁸; Rosenstock et al., 2006³¹, mod.).



cativo miglioramento del compenso glicemico non si è associato a un aumento delle ipoglicemie. Vildagliptin (50 mg/die) è stata addizionata a metformina per il periodo di un anno, ottenendosi una riduzione di HbA_{1c} dell'1,1%.

Una seconda esperienza clinica dimostra ³² che Vildagliptin, addizionata alla dose di 100 mg per 24 settimane in diabetici tipo 2 inadeguatamente controllati dalla sola metformina, diminuisce l'HbA_{1c} del valore di 1,1%, in modo dose-correlato.

In un altro studio Vildagliptin è stata addizionata a pazienti diabetici di tipo 2 inadeguatamente controllati con insulina (HbA_{1c} basale 8,5%), determinandosi con ciò un decremento di HbA_{1c} dello 0,7%. Una minore incidenza di episodi ipoglicemici è stata osservata nel gruppo addizionato con l'inibitore del DPP-4, nonostante il miglioramento del controllo ³³.

Effetti sulla funzione beta-cellulare

Gli effetti di Sitagliptin sulla funzione beta-cellulare sono stati valutati negli studi clinici mediante HOMA (*H*Omeostasis *M*odel *A*ssessment), rapporto proinsulina/insulina, caratterizzazione dinamica della risposta insulinica a un pasto fisso. Gli studi mostrano un miglioramento della funzione beta-cellulare con Sitagliptin vs. placebo ²⁴. La risposta insulinica a un pasto è stata valutata dopo somministrazione di Vildagliptin vs. placebo per 12 settimane in pazienti diabetici tipo 2 non previamente trattati. La risposta insulinica all'ingestione del pasto era simile nei due gruppi, ma nel gruppo trattato con Vildagliptin erano inferiori sia la glicemia a digiuno sia la postprandiale: ciò indica una migliore glucosio-sensibilità della beta-cellula ³⁴.

Nonostante l'incremento della sensibilità della beta-cellula al glucosio, la bassa incidenza di fenomeni ipoglicemici negli studi clinici con questi farmaci mostra che l'incremento della funzione beta-cellulare è glucosio-dipendente.

Effetti sul peso corporeo

Sia Sitagliptin sia Vildagliptin, in studi superiori alle 52 settimane, si sono mostrate neutre dal punto di vista del peso corporeo ^{30 31 35}. Ciò contrasta con il trattamento a base di GLP-1 analoghi, associato a un significativo decremento ponderale ³⁶: probabilmente i GLP-1 analoghi determinano concentrazioni sovralfisiologiche del peptide, mentre i DPP-4 inibitori supportano il ruolo fisiologico dell'ormone, senza che se ne raggiungano le concentrazioni plasmatiche necessarie all'induzione di un calo di peso.

D'altra parte, durante il trattamento con inibitori del DPP-4 non si nota l'incremento ponderale che invece



viene riscontrato in occasione del trattamento con sulfoniluree, insulina o glitazoni.

Sicurezza e tollerabilità

Le esperienze precliniche e cliniche con gli inibitori del DPP-4, sebbene ancora relativamente limitate nel tempo (2 anni circa) e nel numero, ne mostrano una buona tollerabilità e rari effetti collaterali.

In particolare, l'ipoglicemia è evento raro durante la terapia con questa classe di farmaci, anche a digiuno, o quando un pasto non sia stato assunto.

Non vi sono state particolari evidenze di edema, o di problemi gastrointestinali, cardiaci, dermatologici o immunologici.

Vi è basso rischio di interazione tra farmaci.

Potenziati effetti collaterali sulla normale funzione immunitaria potrebbero derivare dall'inibizione del DPP-4 ^{37 38}, ma non sono stati evidenziati negli studi clinici.

Un giudizio più consistente in questo ambito dovrà però risultare da studi clinici addizionali a lungo termine ¹¹.

La Tabella II mostra un sintetico confronto tra le caratteristiche degli agonisti recettoriali del GLP-1 e degli inibitori del DPP-4.

Un primo confronto tra due strategie

Gli inibitori della DPP-4 mostrano il vantaggio, rispetto agli analoghi del GLP-1, di essere somministrabili per via orale e di provocare minori effetti gastrointestinali (nausea, vomito). Oltre a innalzare i livelli di GLP-1 attivo, questi composti determinano anche un incremento dei livelli di GIP biologicamente attivo, a fronte di una documentata riduzione dell'ormone nei diabetici tipo 2 (Tab. II).

Vi è comunque un limite ai livelli di incremento di GLP-1 ottenibili per questa via, determinato dal fatto che la secrezione del peptide intatto è diminuita nei pazienti diabetici tipo 2, e che il trattamento con DPP-4 inibitori sembra inibire la secrezione delle cellule L intestinali, verosimilmente per un meccanismo di *feedback* negativo.

È inoltre abbastanza assodato che gli effetti di questi inibitori sull'appetito, sull'assunzione di cibo e sullo svuotamento gastrico (documentati se si utilizzano analoghi del GLP-1) sono deboli o assenti. D'altra parte, i DPP-4 sono privi degli effetti indesiderati intestinali (soprattutto nausea e vomito dose-dipendenti) provocati dagli analoghi del GLP-1.

Gli inibitori del DPP-4 potranno trovare una collocazio-

ne, anche come trattamento di prima linea, nelle fasi precoci del diabete tipo 2, soprattutto in combinazione con metformina o glitazone³⁴, ma potrebbero non essere sufficientemente attivi in pazienti con diabete poco controllato o di lunga durata. In questi pazienti potrebbero essere preferibili gli analoghi del GLP-1.

Conclusioni

Vi sono evidenze sufficienti per affermare che una strategia terapeutica basata su molecole efficaci che agiscono sull'asse delle incretine è di sicuro interesse per il paziente diabetico tipo 2.

A fronte di un documentato potere ipoglicemizzante (sostanzialmente sovrapponibile agli altri farmaci orali già disponibili per la terapia del diabete di tipo 2), gli incretino-mimetici determinano riduzione ponderale (analoghi del GLP-1), mentre gli inibitori del DPP-4 sono neutri dal punto di vista del peso (inibitori del DPP-4). Un particolare vantaggio di questi farmaci (si preferisce evitare il termine secretagoghi) è quello di non creare rischio elevato di ipoglicemie. Questa differenza li distingue nettamente dalle sulfaniluree e permette al paziente di non dover aderire a uno stretto autocontrollo glicemico.

Le due categorie di composti sono accreditate di un po-

tenziale benefico effetto sulla massa e sulla funzione beta-cellulare, peraltro dimostrato finora solo in sperimentazione animale.

Sarà quindi significativo valutare in ulteriori trial clinici se questo recente approccio sia in grado di modificare la progressiva perdita della funzione beta-cellulare, che non viene, o viene poco significativamente arrestata dai farmaci tradizionalmente disponibili (insulino-secretagoghi, metformina, insulina, tiazolidinedioni). Se questo effetto di protezione della beta-cellula verrà confermato *in vivo*, i farmaci dell'asse delle incretine diventeranno quelli di elezione da associare alla metformina fin dalle prime fasi del diabete di tipo 2.

In qualsiasi caso, entrambe le nuove classi di farmaci, inibitori del DPP-4 (incretino-stimolanti) e analoghi del GLP-1 (incretino-mimetici), aggiungono una nuova arma terapeutica a disposizione del diabetologo nella difficile cura del diabete.

Bibliografia

- 1 Elrick H, Stimmler L, Hlad CJ Jr, Arai Y. *Plasma insulin response to oral and intravenous glucose administration*. J Clin Endocrinol Metab 1964;24:1076-82.
- 2 Perley MJ, Kipnis DM. *Plasma insulin responses to oral and intravenous glucose: studies in normal and diabetic subjects*. J Clin Invest 1967;46:1954-62.
- 3 Drucker DJ. *Glucagon-like peptides: regulators of cell proliferation, differentiation and apoptosis*. Mol Endocrinol 2003;17:161-71.
- 4 Xu G, Kaneto H, Lopez-Avalos MD, Weir GC, Bonner-Weir S. *GLP-*

Tabella II. Confronto tra inibitori della DPP-4 e analoghi del GLP-1.

	Analoghi di GLP-1	Inibitori di DPP-4
Somministrazione	Iniettiva s.c.	Orale
Concentrazione di GLP-1	Farmacologica	Fisiologica
Limiti di azione	Non limiti da secrezione endogena incretine	Secrezione endogena incretine
↑ Secrezione insulina	+++	+
↓ Secrezione glucagone	++	++
Espansione della massa beta-cellulare in studi preclinici	Sì	Sì
Svuotamento gastrico	Inibito	+/-
Perdita di peso	Sì	No
Nausea e vomito	Sì	No
Mantenimento efficacia nel tempo	Sì	Sì
Potenziale immunogenicità	Sì	No



- 1/exendin-4 facilitates beta-cell neogenesis in rat and human pancreatic ducts. *Diabetes Res Clin Pract* 2006;73:107-10.
- 5 Hui H, Nourpavar A, Zhao X, Perfetti R. *Glucagon-like peptide-1 inhibits apoptosis of insulin-secreting cells via a cyclic 5'-adenosine monophosphate-dependent protein kinase A and a phosphatidylinositol 3-kinase-dependent pathway*. *Endocrinology* 2003;144:1444-55.
 - 6 Davis HR Jr, Mullins DE, Pines JM, Hoos LM, France CF, Compton DS, et al. *Effect of chronic central administration of glucagon-like peptide-1 (7-36) amide on food consumption and body weight in normal and obese rats*. *Obes Res* 1998;6:147-56.
 - 7 Young AA, Gedulin BR, Rink TJ. *Dose-responses for the slowing of gastric emptying in a rodent model by glucagon-like peptide (7-36) NH₂, amylin, cholecystokinin, and other possible regulators of nutrient uptake*. *Metabolism* 1996;45:1-3.
 - 8 Nikolaidis LA, Mankad S, Sokos GG, Miske G, Shah A, Elahi D, et al. *Effects of glucagon-like peptide 1 in patients with acute myocardial infarction and left ventricular dysfunction after successful reperfusion*. *Circulation* 2004;109:962-6.
 - 9 Moiso S, Weir GC, Habener JF. *Insulinotropin: glucagon-like peptide 1 (7-37) co-encoded in the glucagons gene is a potent stimulator of insulin release in the perfused rat pancreas*. *J Clin Invest* 1987;79:616-9.
 - 10 Drucker DJ. *Dipeptidyl peptidase-4 inhibition and the treatment of type 2 diabetes: preclinical biology and mechanisms of action*. *Diabetes Care* 2007;30:1335-43.
 - 11 Deacon CF, Holst JJ. *Dipeptidyl peptidase IV inhibitors: a promising new therapeutic approach for the management of type 2 diabetes*. *Int J Biochem Cell Biol* 2006;38:831-44.
 - 12 Visboll T, Holst JJ. *Incretins, insulin secretion and Type 2 diabetes mellitus*. *Diabetologia* 2004;47:357-66.
 - 13 Nauck MA, Kleine N, Orskov C, Holst JJ, Willms B, Creutzfeldt W. *Normalization of fasting hyperglycaemia by exogenous glucagon-like peptide 1 (7-36 amide) in type 2 (non-insulin-dependent) diabetic patients*. *Diabetologia* 1993;36:741-4.
 - 14 Zander M, Madsbad S, Madsen JL, Holst JJ. *Effect of 6-week course of glucagon-like peptide 1 on glycaemic control, insulin sensitivity, and beta-cell function in type 2 diabetes: a parallel-group study*. *Lancet* 2002;359:824-30.
 - 15 Heine RJ, Van Gaal LF, Johns D, Mihm MJ, Widel MH, Brodows RG. *Exenatide versus insulin glargine in patients with suboptimally controlled type 2 diabetes*. *Ann Intern Med* 2005;143:559-69.
 - 16 Madsbad S, Schmitz O, Ranstam J, Jakobsen G, Matthews DR. *Improved glycaemic control with no weight increase in patients with type 2 diabetes after once-daily treatment with the long-acting glucagon-like peptide 1 analog liraglutide (NN2211)*. *Diabetes Care* 2004;27:1335-42.
 - 17 Feinglos MN, Saad MF, Pi-Sunyer FX, An B, Santiago O. *Effects of liraglutide (NN2211), a long-acting GLP-1 analogue, on glycaemic control and body weight in subjects with type 2 diabetes*. *Diabet Med* 2005;22:1016-23.
 - 18 DeFronzo RA, Ratner RE, Han J, Kim DD, Fineman MS, Baron AD. *Effects of exenatide (exendin-4) on glycaemic control and weight over 30 weeks in metformin-treated patients with type 2 diabetes*. *Diabetes Care* 2005;28:1092-100.
 - 19 Buse JB, Henry RR, Han J, Kim DD, Fineman MS, Baron AD. *Effects of exenatide (exendin-4) on glycaemic control over 30 weeks in sulfonylurea-treated patients with type 2 diabetes*. *Diabetes Care* 2004;27:2628-35.
 - 20 Kendall DM, Riddle MC, Rosenstock J, Zhuang D, Kim DD, Fineman MS, et al. *Effects of exenatide (exendin-4) on glycaemic control over 30 weeks in patients with type 2 diabetes treated with metformin and a sulfonylurea*. *Diabetes Care* 2005;28:1083-91.
 - 21 Zinman B, Hoogwerf BJ, Garcia SD, Milton DR, Giaconia JM, Kim DD, et al. *The effect of adding exenatide to a thiazolidinedione in suboptimally controlled type 2 diabetes*. *Ann Intern Med* 2007;146:477-85.
 - 22 Nauck MA, Hompesch M, Filipczak R, Le TD, Zdravkovic M, Gumprecht J. *Five weeks of treatment with the GLP-1 analogue liraglutide improves glycaemic control and lowers body weight in subjects with type 2 diabetes*. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2006;114:417-23.
 - 23 Aschner P, Kipnes MS, Lunceford JK, Sanchez M, Mickel C, Williams-Herman DE. *Effect of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor Sitagliptin as monotherapy on glycaemic control in patients with type 2 diabetes*. *Diabetes Care* 2006;29:2632-7.
 - 24 Raz I, Hanefeld M, Xu L, Caria C, Williams-Herman D, Khatami H. *Efficacy and safety of the dipeptidyl-4 inhibitor Sitagliptin as monotherapy in patients with type 2 diabetes mellitus*. *Diabetologia* 2006;49:2564-71.
 - 25 Pratley RE, Jauffret-Kamel S, Galbreath E, Holmes D. *Twelve-week monotherapy with the DPP-4 inhibitor vildagliptin improves glycaemic control in subjects with type 2 diabetes*. *Horm Metab Res* 2006;38:423-8.
 - 26 Rosenstock J, Baron M, Schweizer A, Mills D, Dejager S. *Vildagliptin is as effective as rosiglitazone in lowering HBA_{1c} but without weight gain in drug naïve patients with type 2 diabetes (T2DM) (Abstract)*. *Diabetes* 2006;A133.
 - 27 Matikainen N, Manttari S, Schweizer A, Ulvestad A, Mills D, Dunning BE, et al. *Vildagliptin therapy reduces postprandial intestinal triglyceride-rich lipoprotein particles in patients with type 2 diabetes*. *Diabetologia* 2006;49:2049-57.
 - 28 Charbonnel B, Karasik A, Liu J, Wu M, Meininger G. *Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor Sitagliptin added to ongoing metformin therapy in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin alone*. *Diabetes Care* 2006;29:2638-43.
 - 29 Goldstein BJ, Feinglos MN, Lunceford JK, Johnson J, Williams-Herman D. *Effect of initial combination therapy with Sitagliptin, a dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, and metformin on glycaemic control in patients with type 2 diabetes*. *Diabetes Care* 2007;30:1979-87.

- ³⁰ Meininger G, Charbonnel B, Karasik A, Liu J, Wu MMA. *Efficacy and safety of Sitagliptin added to ongoing metformin therapy in type 2 diabetes patients who were inadequately controlled on metformin alone (Abstract)*. *Diabetologia* 2006;0006.
- ³¹ Rosenstock J, Brazg R, Andryuk PJ, Kaifeng L, Stein P. *Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor Sitagliptin added to ongoing pioglitazone therapy in patients with type 2 diabetes: a 24-week, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study*. *Clin Ther* 2006;28:1556-68.
- ³² Bosi E, Camisasca RP, Collober C, Rochotte E, Garber AJ. *Effects of vildagliptin on glucose control over 24 weeks in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin*. *Diabetes Care* 2007;30:890-5.
- ³³ Foneca V, Dejager S, Albrecht D, Shirt L, Schweizer A. *Vildagliptin as add-on to insulin in patients with type 2 diabetes (T2DM) (Abstract)*. *Diabetes* 2006;467.
- ³⁴ Ahren B. *Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors: clinical data and clinical implications*. *Diabetes Care* 2007;30:1344-50.
- ³⁵ Ahren B, Gomis R, Standl E, Mills D, Schweizer A. *Twelve and 52-wk efficacy of the dipeptidyl peptidase IV inhibitor LAF237 in metformin-treated patients with type 2 diabetes*. *Diabetes Care* 2004;27:2874-80.
- ³⁶ Riddle MC, Henry RR, Poon TH, Zhang B, Mac SM, Holcombe JH, et al. *Exenatide elicits sustained glycaemic control and progressive reduction of body weight in patients with type 2 diabetes inadequately controlled by sulphonylureas with or without metformin*. *Diabetes Metab Res Rev* 2006;22:483-91.
- ³⁷ Marguet D, Baggio L, Kobayashi T, Bernard AM, Pierres M, Nielsen PF, et al. *Enhanced insulin secretion and improved glucose tolerance in mice lacking CD26*. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000;97:6874-9.
- ³⁸ Lankas GR, Leiting B, Roy RS, Eiermann GJ, Beconi MG, Biftu T, et al. *Dipeptidyl peptidase IV inhibition for the treatment of type 2 diabetes: potential importance of selectivity over dipeptidyl peptidases 8 and 9*. *Diabetes* 2005;54:2988-94.

Una gamma completa di aghi
di qualità superiore compatibile con tutte
le penne di insulina in commercio



Helping all people
live healthy lives

Tutti gli aghi per penna
BD Micro-FineTM +
sono concepiti a misura di paziente.
L'utilizzo dell'ago con lunghezza
appropriata ed una corretta tecnica
di iniezione garantiscono
una miglior compliance
ed affidabilità di somministrazione.

BD Medical - Diabetes Care
Via delle Azalee, 19
20090 Buccinasco, Milano
Tel. 02.48240.1
Fax 02.48240.353
www.bddiabete.it

Materiale riservato agli Operatori sanitari

BD, il logo e tutti gli altri marchi sono di proprietà di Becton, Dickinson and Company. © 2006 BD

D1073

Ri-utilizzo degli aghi per penna: caratteristiche del problema e rischi connessi

Molti pazienti diabetici mantengono l'abitudine non corretta di lasciare l'ago inserito nella penna dopo la somministrazione dell'insulina, non sostituendolo a ogni iniezione.

Si stima infatti che lo stesso ago da penna venga utilizzato per una media di 2 iniezioni circa, come mostra la ricerca statistica riportata in Figura 1.

Il ruolo dell'educatore sanitario è fondamentale nello sconsigliare tale pratica.

I principali rischi che i pazienti corrono riutilizzando gli aghi sono:

- perdita di insulina: non cambiando l'ago a ogni iniezione la cartuccia di insulina tende a riempirsi di bolle d'aria. Questo comporta inevitabilmente una riduzione della quantità di insulina iniettata, con conseguente sottodosaggio;
- otturazione dell'ago: l'insulina residua cristallizza all'interno della cannula otturando l'ago e ostacolando il corretto fluire dell'insulina da iniettare; non viene quindi somministrata la dose effettivamente selezionata, per cui anche in questo caso il risultato è un inevitabile sottodosaggio;

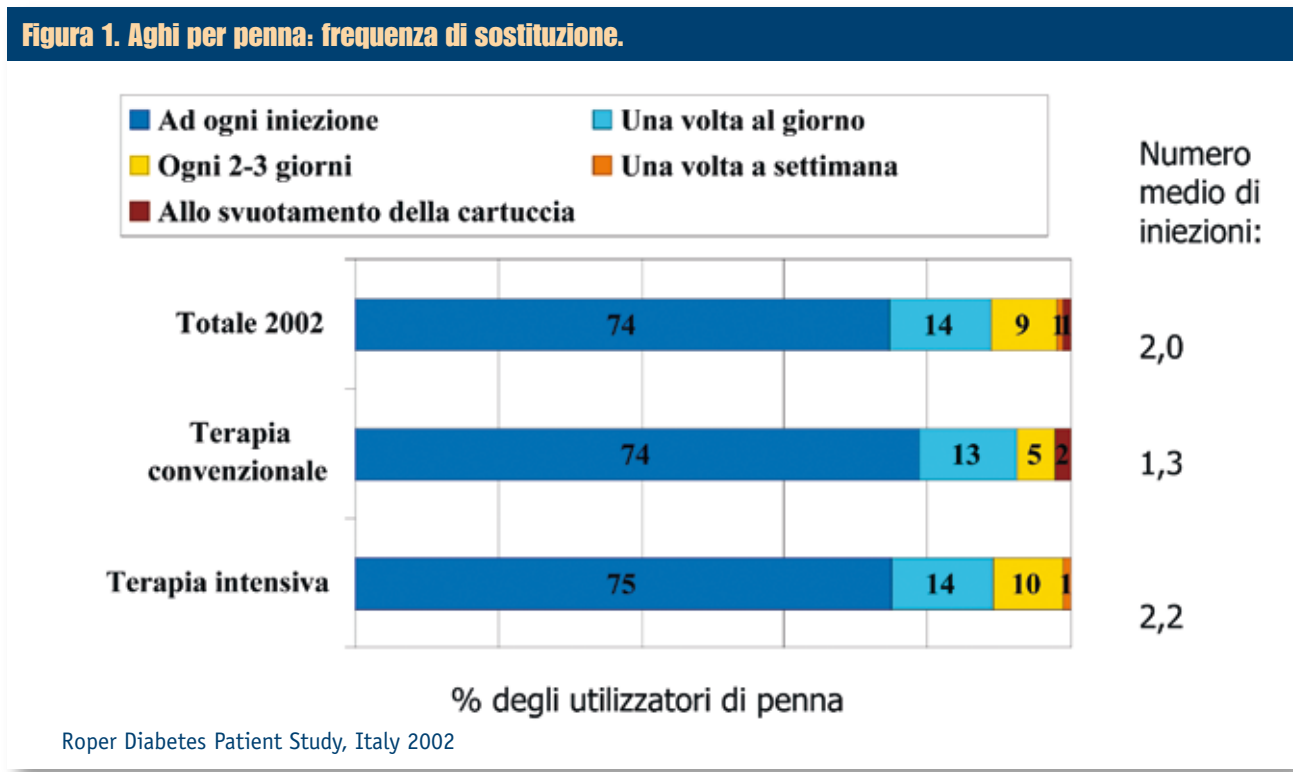


Figura 2. Danni che possono derivare dal riutilizzo degli aghi.

Immagini tratte da: Look D, Strauss K. *Nadeln mehrfach verwenden?* Diabetes Journal 1998;10:S31-4.

- rottura dell'ago: l'ago utilizzato più volte tende a piegarsi. Si corre così il rischio che la punta dell'ago si spezzi e rimanga nel tessuto sottocutaneo;
- perdita di lubrificazione: utilizzando l'ago, il silicone utilizzato per la lubrificazione si esaurisce; questo fa sì che la forza da applicare alla penna per la penetrazione nel tessuto debba essere maggiore del normale e che quindi l'iniezione risulti più dolorosa;
- perdita di sterilità: la sterilità dell'ago è garantita per una sola iniezione. Riutilizzando gli aghi si viene così a determinare il rischio di infezioni;
- dolore: la punta dell'ago, se usata più volte, assume la forma di un uncino: l'iniezione risulta così dolorosa;
- lipodistrofie: il riutilizzo dell'ago da penna rappresenta una delle due cause principali (insieme alla non applicazione della pratica di rotazione dei siti di iniezione) che concorrono alla formazione di noduli lipodistrofici: riutilizzando aghi la cui punta è già stata danneggiata da precedenti iniezioni viene infatti provocato un trauma ai tessuti.

Studi approfonditi hanno dimostrato che già dopo una sola iniezione la punta dell'ago subisce delle deformazioni, spesso non visibili a occhio nudo, mentre il corpo dell'ago perde il film di lubrificante che lo ricopre. La Figura 2 mostra i danni che possono derivare dal riutilizzo degli aghi.

La deformazione della punta dell'ago comporta due conseguenze: la prima è un'iniezione più dolorosa, la seconda è il rischio che la punta dell'ago provochi nei tessuti dei microtraumi, sui quali l'insulina può agire come un fattore di crescita locale promuovendo la formazione dei noduli lipodistrofici.

I noduli lipodistrofici sono delle formazioni benigne di tessuto adiposo che si presentano come noduli sottocutanei di dimensione e forma variabile (Fig. 3). Essi possono formarsi in qualsiasi sito utilizzato per l'iniezione di insulina (gambe, addome, fianchi e perfino glutei). Non sono ancora noti i fattori che espongono alcuni pazienti in misura maggiore di altri al rischio di sviluppare noduli lipodistrofici. Certamente la loro formazione è associata, oltre ai microtraumi causati dall'uso di aghi la cui punta è già stata danneggiata da precedenti iniezioni e all'azione come fattore di crescita dell'insulina, anche alle ripetute iniezioni praticate nello stesso punto.

Figura 3. Esempi di noduli lipodistrofici causati dal riutilizzo degli aghi.



Circa il 20-25% dei pazienti scopre la presenza di noduli lipodistrofici soprattutto grazie all'autopalpazione, poiché questi noduli spesso non sono visibili. Una corretta palpazione va effettuata senza abiti, in piedi, e con i muscoli rilassati. Poiché l'area interessata dai noduli perde progressivamente sensibilità, i pazienti diabetici tendono a iniettarsi l'insulina nei siti dove il dolore è minore, col risultato di effettuare iniezioni troppo vicine tra loro, e determinando quindi l'espansione dell'area dei noduli. In particolare, in caso di bambini piccoli è bene che un genitore sia sempre disponibile ad aiutarli a praticare le iniezioni nei siti più difficili da raggiungere, come ad esempio i glutei.

L'abitudine scorretta di continuare a iniettare l'insulina nel sito dei noduli determina un assorbimento variabile e non prevedibile dell'insulina, con un conseguente peggioramento della qualità del controllo glicemico. Inoltre, la presenza di noduli lipodistrofici porta a inestetismi che vanno a ridurre e minare l'autostima della persona diabetica, determinando conseguenze psicologiche negative per il soggetto.

Fortunatamente, non esiste alcuna evidenza che i noduli lipodistrofici possano degenerare in tumori maligni.

In conclusione, i consigli utili per prevenire la formazione dei noduli lipodistrofici sono i seguenti:

1. usare per ogni iniezione un sito differente (per ridurre la frequenza con cui la stessa parte viene colpita dall'ago):
 - ruotare i siti (addome, gambe, glutei, braccia);
 - ruotare i lati (destra, sinistra);
 - ruotare all'interno dei siti (spostandosi di circa 1 cm dal punto della precedente iniezione).

L'iniezione effettuata a una determinata ora – ad esempio prima di pranzo – dovrebbe essere sempre eseguita nello stesso sito, applicando la regola “stessa ora, stesso sito” (ad es. ore 7 addome, ore 12 braccia, ore 19 cosce ecc.);

2. evitare di riutilizzare gli aghi da penna, in modo tale da diminuire il trauma provocato ai tessuti.

Risposte ai precedenti questionari n. 2, vol. 7, 2007

Articolo 1

I tiazolidinedioni (glitazoni): indicazioni all'uso nella pratica clinica. Monoterapia o associazione? - M.A. Comaschi, V. Borzi

1. **In quale delle seguenti tipologie di diabetici i TZD 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 TZD?**
 - a. hsCRP
 - b. interleuchina 6
 - c. adiponectina**
 - d. interleuchina 10

3. **Quale tra i seguenti è il più comune effetto collaterale della terapia con TZD?**
 - a. steatosi epatica
 - b. insufficienza renale
 - c. edemi**
 - d. asma bronchiale

4. **L'associazione terapeutica con i TZD è possibile con:**
 - a. sulfoniluree
 - b. metformina
 - c. insulina
 - d. tutti i precedenti**

5. **Il colesterolo LDL, in corso di terapia con TZD:**
 - a. si riduce del 20%
 - b. si riduce del 5%
 - c. resta immodificato
 - d. aumenta**

Articolo 2

Le nuove note AIFA 13 e 79. Implicazioni pratiche per il Medico di Medicina Generale - D. Parretti

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 prescrivibili 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

Articolo 3 - Parte 1ª

Il percorso assistenziale integrato dell'assistito affetto da diabete tipo 2 non complicato o complicato stabilizzato nell'ASL 3 di Genova - P.C. Brascesco, A. Canepa, P. Scarrone, A. De Micheli, A. Cattaneo, A. Corsi, R. Cordera, I. Valle, M.A. Comaschi

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

Articolo 3 - Parte 2ª

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

- 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 diabeti 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

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

Damiano Parretti

MeDia 2007;7:77-84

Errata

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)

Corrige

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)	

LE NUOVE SFIDE DELLA RISPOSTA ALLE EMERGENZE UMANITARIE

LAVORARE CON MEDICI SENZA FRONTIERE

Duemiladuecento operatori internazionali, 25.000 operatori locali, missioni in oltre 65 paesi, più di 10 milioni di pazienti in tutto il mondo. I numeri sono rivelatori dell'impatto che il lavoro di Medici Senza Frontiere (MSF) ha nei paesi e nelle situazioni di crisi sanitaria, disastri naturali, conflitti in cui opera. Le cifre, però, rendono giustizia solo in parte alle persone che concretamente hanno lavorato per prestare cure e assistenza medica alle popolazioni che ne sono escluse. Nel 2006 sono partiti dall'Italia 175 professionisti che, per periodi più o meno lunghi, generalmente di 6 mesi o un anno, hanno messo a disposizione le loro competenze in situazioni spesso difficili, dove le capacità di resistenza, flessibilità e adattabilità vengono spinte al limite.

Negli ospedali dell'Africa, ma anche in molte aree del Sud-Est asiatico e dell'America Latina, la carenza di strumentazioni, medicinali, personale qualificato rendono il compito di un medico molto diverso da quello che può avere in Italia. Per questo a volte si tende a pensare che l'intervento umanitario sia una cosa per avventurieri, abili soprattutto ad improvvisare, o per volontari spinti da pulsioni altruistiche. Certo la flessibilità e lo spirito di adattamento restano caratteristiche fondamentali, ma la risposta alle crisi sanitarie in situazioni di emergenza si sta sempre più professionalizzando e sta impiegando un numero sempre più alto di personale altamente qualificato, che sia in grado di intervenire in modo puntuale ed efficace. Questo offre a molti medici la possibilità di lavorare nell'ambito dell'emergenza compatibilmente con la loro occupazione in Italia. Come spiega Alessandra Tramontano, responsabile delle risorse umane di Medici Senza Frontiere Italia, "I medici che partono con noi sono nella maggior parte dei casi professionisti altamente qualificati, con anni di esperienza medica alle spalle. Molti non lasciano il lavoro in Italia, ma sfruttano periodi di aspettativa, generalmente di 6 mesi o un anno, per andare in missione. Alcuni decidono invece di fare del lavoro con MSF una scelta di vita, lasciando il loro impiego e andando ad operare nelle situazioni di emergenza sanitaria in cui si trovano i nostri progetti".

Medici Senza Frontiere, fondata nel 1971 da un gruppo di medici e giornalisti convinti che tutte le persone avessero diritto ad un'assistenza medica di emergenza, è oggi la più grande organizzazione umanitaria indipendente di soccorso medico. MSF fornisce assistenza medica alle popolazioni in pericolo, senza alcuna discriminazione religiosa, politica o economica, testimoniando la loro situazione e le loro sofferenze. Per questo, nel 1999, è stata insignita del Premio Nobel per la Pace.

MSF è sempre alla ricerca di staff qualificato da reclutare e impegnare nelle proprie missioni. "In quanto organizzazione medica attiva nelle emergenze – spiega Alessandra Tramontano – cerchiamo profili molto specifici, ma anche il più possibile versatili, in grado di gestire situazioni e problematiche diverse. Le attività che possono essere affidate a un medico internista sono molto varie e comprendono: diagnosi, cura, pianificazione dell'attività medica e scelta dei farmaci; studi epidemiologici, valutazione oggettiva delle risposte alle misure mediche adottate e registrazione e analisi statistica dei casi, formazione del personale locale e supervisione del loro lavoro".

Gli operatori umanitari di MSF lavorano spesso in contesti di conflitto o post conflitto per portare assistenza sanitaria a popolazioni vulnerabili che altrimenti non avrebbero accesso ad alcun tipo di cura. Talvolta MSF lavora anche in situazioni di stabilità dove l'accesso alle cure sanitarie non è garantito. Grande impegno è dedicato in particolare alla cura delle epidemie (colera, malattia del sonno, morbillo, tubercolosi, HIV/AIDS, malaria).

"Per quanto riguarda i requisiti indispensabili – continua la Tramontano – chiediamo almeno due anni di esperienza lavorativa nell'ambito della clinica, un corso di medicina tropicale, nel caso non si siano fatte altre esperienze di cooperazione in paesi in via di sviluppo, e la conoscenza di inglese e/o francese". Per ogni profilo poi ci sono requisiti più specifici o preferenziali. Informazioni più dettagliate sui requisiti, ma anche sui termini e le condizioni del contratto, i progetti, le modalità di presentazione della candidatura sono disponibili sul sito www.medicisenzafrontiere.it nella sezione Parti con noi.

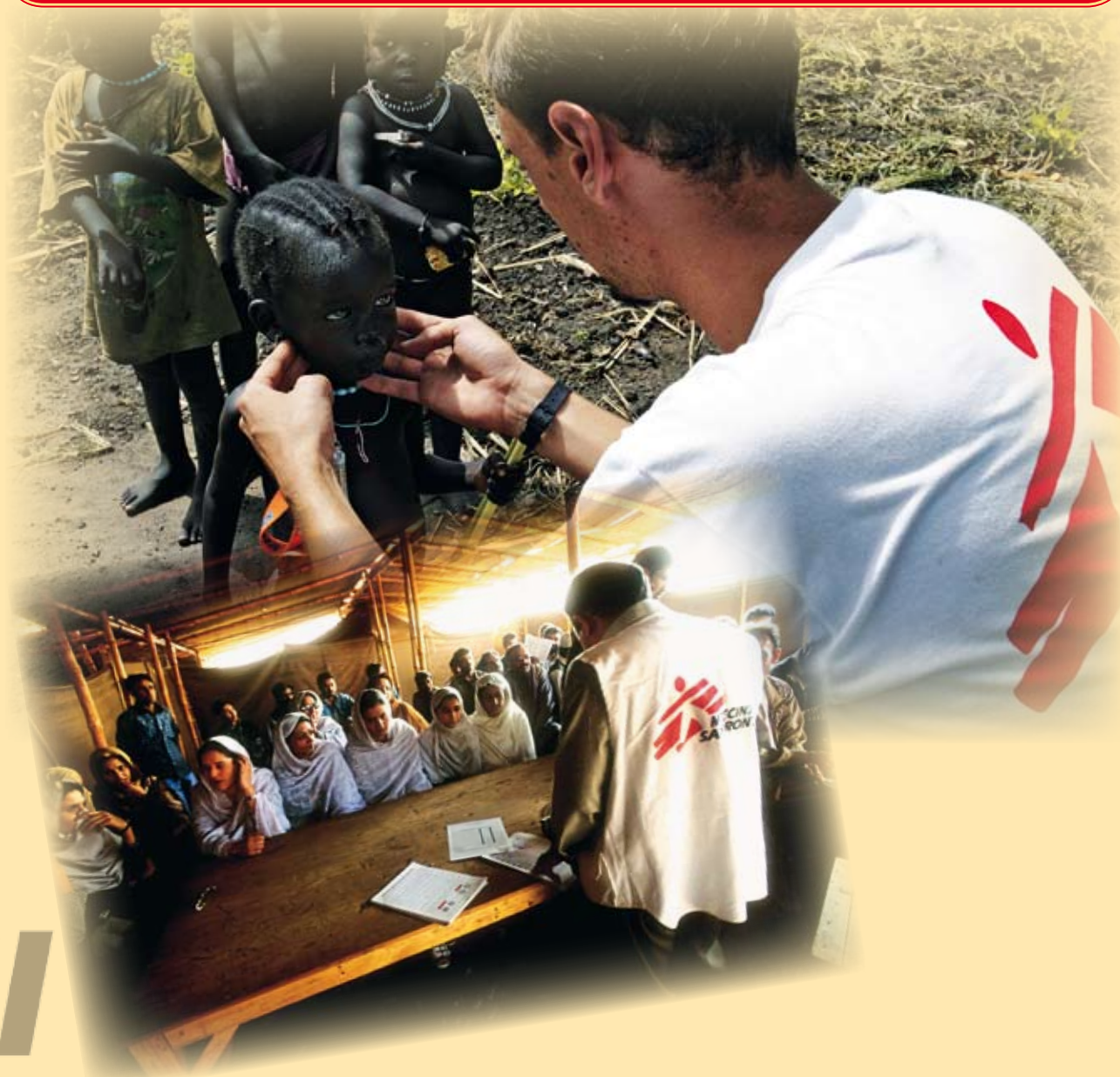
Per ogni altra informazione:

Medici Senza Frontiere
Via Volturno 58 - 00185 Roma
Tel: (+39) 06-4486921
Fax: (+39) 06-44869220

MEDI
SENZA

Claudia Lodesani ha 35 anni, è di Modena, è medico internista e ha svolto missioni per MSF in Marocco, Burundi, Italia, Indonesia, Haiti.

“In Marocco, durante la mia prima missione, il coordinatore generale mi disse: « Fai attenzione, queste emozioni diventeranno una droga; questi volti, questi occhi, questi sorrisi ti entreranno dentro e non ne potrai più fare a meno. Ricorda sempre che tu sei qui per loro». Allora non capivo, ma ora so cosa voleva dire: di ogni missione ti porti dentro qualcosa. Le risate isteriche delle prostitute a Casablanca che inventavano scherzi per non dover affrontare la loro desolante situazione; gli occhi rassegnati delle donne del Burundi, che hanno visto morire impotenti i loro figli durante dieci anni di guerra; gli interminabili racconti “dell’onda” dopo lo tsunami, quando parlarne era come esorcizzarla; le lacrime degli immigrati costretti a vivere dentro baracche puzzolenti nel sud dell’europèissima Italia; il terrore negli occhi dei bambini con ferite da arma da fuoco in una Haiti che della violenza ha fatto la quotidianità.”



ICI
FRONTIERE onlus