Volume7 Numero4 Dicembre2007

Aggiornamento e Formazione in Diabetologia e Malattie Metaboliche

Direttori Scientifici
M. Comaschi, G. Medea

Comitato di Redazione
U. Alecci, V. Borzì, 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.pacinimedicina.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
Migliorare l'assistenza ai pazienti diabetici. Una sfida possibile
A. Arcangeli, C. Cricelli 211

Sezione Formativa - Articolo 1
Convivere con il diabete: aspetti psicologici
C. Conversano, E. Lensi, L. Cecchi, F. Granchi, G. Giorgi, M. Timpano Sportiello, E. Matteucci, O. Giampietro 215

Sezione Formativa - Articolo 2
L'associazione ezetimibe/simvastatina nel trattamento delle ipercolesterolemie
G. Montagna, M.A. Comaschi 220

Sezione Formativa - Articolo 3
Spie cutanee e management dermatologico nella malattia diabetica. Cute e diabete
C. Schepis 229

Articoli di Aggiornamento
Prevalenza e associazione di microalbuminuria e insufficienza renale cronica in una popolazione di soggetti diabetici seguiti presso il Centro Diabetologico ASL Caserta 1
G.M. Pozzuoli, M. Laudato, A. Olivadese 235

Neuropatia diabetica: attualità sul percorso diagnostico-terapeutico
G. Adda, S. Di Lembo, F. Romagnoli 240

Caso clinico
LADA d'atleta.
Una presentazione non tipica di una forma di diabete dell'adulto
C. Artale 247

Report congressi e convegni
XVI Congresso Nazionale Associazione Medici Diabetologi (Sorrento 21-24 novembre 2007)
A. Cimino 251

24° Congresso Nazionale SIMG. La sfida possibile (Firenze 22-24 novembre 2007)
G. Medea 253

European Association of Study on Diabetes (EASD) (Amsterdam, settembre 2007)
M.A. Comaschi 254

L'*American Diabetes Association* (ADA) *Scientific Meeting* (Chicago, giugno 2007)
M.A. Comaschi 255

Notizie dal web
Slide da scaricare: i migliori siti
M.A. Comaschi 256

Pagina per il paziente
L'emoglobina glicosilata
C. Artale 258

Notizie dal mondo del farmaco
Razionale di utilizzo della metformina in combinazione ai tiazolidinedioni nella terapia del diabete di tipo 2
G. Perseghin 260

Sezione di autovalutazione
Risposte ai precedenti questionari, n. 3, vol. 7, 2007 264

Indice per titoli, vol. 7, 2007 265
Indice per autori, vol. 7, 2007 269

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" ½. 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 infrastructure of the external nose and its importance in rhinoplasty*. In: Conly J, Dickinson JT, eds. *Plastic and Reconstructive Surgery of the Face and Neck*. New York: Grune and Stratton 1972, 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.pacinimedicina.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: Firenze

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

Migliorare l'assistenza ai pazienti diabetici. Una sfida possibile

Adolfo Arcangeli*, Claudio Cricelli**

* Presidente AMD (Associazione Medici Diabetologi);
** Presidente SIMG (Società Italiana di Medicina Generale)

Sono oramai quasi 7 anni che AMD e SIMG collaborano e interagiscono culturalmente attraverso la pubblicazione periodica di *MeDia* ("Metabolismo & Diabetologia"): un raro esempio sia di longevità per una rivista in ambito medico, sia di integrazione e condivisione (a livello di direzione scientifica, composizione della redazione, proprietà intellettuale, contenuti ecc.) tra due società scientifiche.
Se l'obiettivo ambizioso era di arrivare a delineare una visione comune della gestione dei pazienti diabetici armonizzando le esigenze del Servizio Sanitario Nazionale (SSN), dei pazienti, dei Medici di Medicina Generale (MMG) e dei Diabetologi, *MeDia* ha certamente fornito un contributo sostanziale ed è un esempio virtuoso da replicare.
Abbiamo deciso, pertanto, di fare il punto sul cammino percorso insieme in questi anni, e sulle prospettive future circa l'assistenza diabetologica in Italia, rivolgendo 5 brevi domande ai presidenti delle due società scientifiche, nonché direttori responsabili della rivista.

Intervista curata da Gerardo Medea

Perché questo interesse sul diabete da parte dei MMG e dei Diabetologi?

Adolfo Arcangeli

In primo luogo sono i dati epidemiologici che ci costringono ad affrontare il problema: attualmente i diabetici "noti" rappresentano circa il 4,5% della popolazione generale e sono in continuo incremento, tanto da far prevedere che in tempi medi ci avvicineremo a una prevalenza del 10%. Di fronte a questi numeri le stesse Nazioni Unite hanno deciso, con una risoluzione del 22 dicembre 2006, di allertare tutti i paesi membri a prendere coscienza del problema diabete, invitandoli a intervenire con misure concrete di prevenzione. Di fronte a questo incremento numerico vanno considerati i costi sanitari: già oggi la cura del diabete assorbe circa il 7% di tutta la spesa sanitaria. Di questa spesa, circa il 50% è sostenuto dai costi relativi ai ricoveri per complicanze. Se non interveniamo in tempi brevi i costi diverranno insostenibili, pena uno scadimento della qualità dell'assistenza.

Claudio Cricelli

In questo momento l'attenzione della Medicina Generale (MG) riguardo il diabete mellito è massima, e per varie ragioni.
Solide evidenze cliniche dimostrano che è possibile prevenire o ritardare la comparsa della malattia nella popolazione generale con alcuni tipi di trattamento non solo farmacologici, ma soprattutto non-farmacologici, attraverso interventi sullo stile di vita. Siamo consci che la lotta contro l'obesità e la sedentarietà comporta un impegno che va al di là della generosa disponibilità dei MMG, per incidere nel costume, nell'informazione, nell'istruzione primaria, e, non ultimo, anche nelle politiche industriali delle aziende del settore alimentare. Ma sappiamo pure che la MG è comunque in prima linea nell'attuazione di interventi di prevenzione primaria, perché ciò fa parte del suo DNA ed è un suo compito istituzionale.
Una recente analisi epidemiologica effettuata sugli archivi di 400 MMG ricercatori facenti

CORRISPONDENZA

ADOLFO ARCANGELI
adolfo.arcangeli@gmail.com

CLAUDIO CRICELLI
cricelli@dada.it

parte dell'istituto di ricerca *Health Search* riporta una prevalenza della malattia, nell'anno 2006, pari al 6,68%. Questo vuol dire che un MMG con 1500 pazienti ha nella sua lista circa cento diabetici, soggetti che notoriamente comportano un impegnativo carico assistenziale (registriamo per ognuno di essi una media di 20 accessi/anno). È necessario, pertanto, che il MMG (come anche lo specialista) definisca, pianifichi e applichi un modello di organizzazione dell'assistenza in grado di rispondere ai bisogni che emergono da tale complessa condizione. Il diabete costituisce un modello particolarmente adatto per descrivere le caratteristiche della malattia cronica e per sperimentare modelli avanzati e innovativi di assistenza. Progetti di gestione integrata, *disease management* e per ultimo di *clinical governance* sono stati di fatto sperimentati proprio in campo diabetologico e rappresentano il punto di partenza per analoghe esperienze in altri ambiti assistenziali.

Esiste una possibile soluzione all'incremento dei costi?

Adolfo Arcangeli

I dati in possesso delle strutture specialistiche di Diabetologia dimostrano in maniera inequivocabile che è possibile ridurre il costo legato alle complicanze, e quindi ai ricoveri, se il paziente diabetico è curato adeguatamente, in una logica di percorso assistenziale condiviso con tutti gli "attori" della cura. Tra questi un ruolo fondamentale appartiene al MMG, in particolare per quanto riguarda il diabete di tipo 2, che rappresenta circa il 90% dei diabetici. Oggi non è più ammissibile che interventi diagnostici e terapeutici siano effettuati al di fuori di una logica di percorso assistenziale, evitando pertanto duplicazione di interventi, confusione nei ruoli, difforme utilizzo delle professionalità. In questa visione strategica gli specialisti (e le strutture cui appartengono) devono operare su casi selezionati, su quesito del MMG, con un approccio di secondo livello che tenda a ottimizzare le risorse disponibili. Al fine di evitare che questo disegno si trasformi in una mera elencazione di compiti, è però indispensabile che specialisti e MMG condividano obiettivi di cura comuni, e strumenti terapeutici basati sulle evidenze scientifiche disponibili, "traslandoli" nella realtà clinica locale, sulla base delle risorse professionali e organizzative disponibili, individuando appropriati indicatori di verifica con i quali attuare un "governo clinico" reale.
Le strutture specialistiche hanno dato evidenza di praticare con efficacia questi strumenti, come si può vedere dal miglioramento di alcuni indicatori di esito intermedio pubblicati negli Annali AMD. Questa propensione al miglioramento dovrebbe essere sostenuta dalle Istituzioni con un investimento che valorizzi tali capacità, oggettivamente misurabili, con un riconoscimento in obiettivi di risultato aziendali specifici per la diabetologia.

Claudio Cricelli

L'aumento dell'incidenza e della prevalenza della malattia, insieme all'esigenza, da tutti condivisa, di monitorare periodicamente tutti i diabetici (pratica dimostratasi efficace nel ritardare la comparsa delle complicanze), comporterà un inevitabile incremento della spesa complessiva che il SSN deve sostenere per curare le persone con diabete.
Tuttavia, l'utilizzo di percorsi di cura onnicomprensivi, l'appropriata prescrizione di farmaci, il follow-up personalizzato, la possibilità di utilizzo di risorse umane qualificate, l'*empowerment* del paziente diabetico sono strategie che certo miglioreranno il rapporto *cost-utility* (costo per anno di vita guadagnato esente da eventi). Esperienze nazionali e internazionali dimostrano che tutto ciò induce un inevitabile aumento della spesa per farmaci, specialistica e presidi, contestuale però a una consistente riduzione della spesa per ricoveri ospedalieri. In definitiva si ottiene un miglioramento dei risultati clinici, ma la spesa media per paziente resta uguale o addirittura si riduce.
La MG è disponibile a un suo pieno coinvolgimento in questi processi di miglioramento dell'efficacia-efficienza, ma gli amministratori dovranno riconoscere contrattualmente i risultati e il merito dei professionisti che si siano resi disponibili e dimostrati virtuosi.

Ha ancora un senso parlare di gestione integrata del diabete?

Adolfo Arcangeli

Quando, nei primi anni '90, AMD e SIMG hanno promosso un modello di gestione integrata del diabete, sembrava che parlassero nel deserto. Ricordo le obiezioni e le critiche che venivano dall'interno del mondo specialistico. In realtà quell'impostazione è ancora oggi valida, anzi rappresenta una modalità di gestione delle patologie croniche nel loro insieme, di cui il diabete può rappresentare un prototipo. Oggi la gestione integrata non solo non è più messa in discussione, ma è stata ampiamente enfatizzata all'interno del progetto ministeriale di prevenzione delle complicanze del diabete (progetto IGEA [Integrazione, Gestione E Assistenza]), per la cui implementazione è indispensabile l'integrazione tra cure primarie e cure specialistiche. Attualmente le strutture specialistiche di Diabetologia si collocano "a ponte" tra ospedale e territorio e si interfacciano con entrambi, al fine di garantire ai diabetici la migliore risposta possibile ai propri bisogni assistenziali, modulata per intensità di cura e non per "prestazione". Va assolutamente superata la logica della mera prestazione specialistica e considerata la complessità dell'intervento "curante", che comprende aspetti clinici, farmacologici, tecnologici ed educativo-formativi.

Claudio Cricelli

Oggi è pura follia sostenere un modello assistenziale che ostacola l'omogeneità e l'integrazione dei ruoli tra le varie figure professionali del SSN. È un modello vetusto e inefficiente, e costringerebbe i professionisti a una guerra di trincea, dannosa per il paziente e inefficace per il sistema.
La MG è per sua intrinseca vocazione aperta al dialogo e allo scambio sistematico di informazioni con gli specialisti del territorio e ospedalieri.
Ciò non contraddice l'esigenza, da noi sempre espressa, di far nascere un nuovo MMG esaltato nei nuovi compiti di coordinare

e gestire la salute dei pazienti, sviluppare nuove competenze e garantire la qualità dell'assistenza.
"Governo clinico" significa anche costruire circuiti diagnostico-terapeutici di facile accesso programmato e soprattutto collegati da sistemi informativi comuni, nonché l'istituzione di protocolli di qualità delle prestazioni e di moduli di intervento integrato. È necessario trasformare il percorso di cura della persona con diabete, oggi spesso costituito da una specie di "percorso a ostacoli", in un vero e proprio "piano di cura e salute", in cui siano fin dall'inizio riconoscibili tutti gli attori, il loro ruolo e le loro competenze e soprattutto assicurarsi che tra di essi vi sia condivisione e omogeneità riguardo gli obiettivi e la gestione dei processi.

Esiste un ruolo per la formazione?

Adolfo Arcangeli

Per migliorare la qualità dell'assistenza ai diabetici la formazione rappresenta uno strumento formidabile a qualsiasi livello. Non dobbiamo pertanto pensare solo a una formazione comune su temi scientifici, ma anche a una formazione sugli obiettivi di cura perseguibili. Per quanto riguarda questo aspetto, certamente la recente pubblicazione degli *Standard italiani per la cura del diabete mellito* a opera delle società scientifiche di Diabetologia (AMD e SID riunite nel Consorzio Diabete Italia) rappresentano un riferimento comune, quell'orizzonte "sfidante" cui tendere attraverso una'assistenza di qualità. Fare assistenza di qualità significa avere riferimenti scientifici (gli *Standard di cura*), migliorare la propria organizzazione, raccogliere i dati di attività, avere indicatori attendibili che permettano di monitorare il processo di cura e gli esiti clinici, individuare i punti critici da migliorare. Per fare tutto ciò abbiamo necessità di "formazione", e questo è un compito delle società scientifiche, attente alla crescita professionale dei propri associati. Un altro aspetto della formazione che mi preme sottolineare, perché caratteristico della Diabetologia, è quello della formazione in team. Ormai da molti anni il nostro lavoro specialistico, e quindi anche la nostra formazione, non vengono più effettuati "da soli", ma insieme alle figure professionali che concorrono alla cura del diabete, in primo luogo infermieri e dietisti, ma anche podologi, psicologi e specialisti di altre discipline. Questo patrimonio "culturale" vorremmo condividerlo con i MMG, allargando il team di cura e di formazione.

Claudio Cricelli

Un medico ben formato è in grado di offrire teoriche garanzie di qualità clinica e di appropriatezza. In questi ultimi anni si è verificato un grande sviluppo della formazione grazie all'effetto ECM e della ricerca clinica in MG. Anche in questo settore il nostro punto di vista è tuttavia molto cambiato. Ai professionisti bisogna offrire non solo una formazione orientata al sapere e al saper fare, ma anche e soprattutto una formazione praticata sul campo, attraverso la ricerca clinica applicata, l'*audit* (*self audit* o in piccoli gruppi), la teleconsulenza specialistica e soprattutto (elemento sino a oggi trascurato) la verifica dei risultati con indicatori e standard. Questo nuovo modello di formazione è già in atto in campo diabetologico con risultati positivi e tangibili. Il nuovo modello di formazione professionale deve tendere a obiettivi di appropriatezza clinica, terapeutica e gestionale: tanto da noi esigono i pazienti e le stesse istituzioni.

Quale il ruolo della persona con diabete?

Adolfo Arcangeli

La cura di una patologia cronica, per essere efficace ed efficiente, non può basarsi sulla mera "prescrizione", ma deve passare attraverso il coinvolgimento attivo e responsabile del paziente. Anche in questo ambito ci viene in aiuto l'esperienza pluriennale della terapia educativa, che oggi non viene più vista esclusivamente come trasmissione di conoscenze e competenze al paziente, ma deve mirare alla sua "autonomia di cura". Mi rendo conto che è un'espressione apparentemente "forte", ma se vogliamo realmente rispondere ai problemi che la cura del diabete ci mette dinanzi non possiamo prescindere da un coinvolgimento diretto del cittadino, con cui condividere in maniera trasparente ruoli e responsabilità. Si tratta di arrivare a un "contratto terapeutico" consapevole, nel quale siano coinvolti tutti gli attori del percorso di cura: MMG, diabetologi, infermieri, dietisti, ma anche le istituzioni sanitarie, che dovranno chiaramente esplicitare il livello di assistenza che sono in grado di garantire e le modalità per poterne usufruire. Anche per questo aspetto ritengo necessario l'apporto delle associazioni di volontariato, quale risorsa imprescindibile per una crescita culturale delle persone con diabete.

Claudio Cricelli

In tutte le malattie croniche, e nel diabete in particolare, il paziente non può essere passivo, ma deve partecipare attivamente al processo di apprendimento per arrivare a un grado ottimale di autogestione.
L'obiettivo è l'*empowerment* del paziente, inteso come valorizzazione del paziente, che diventa consapevole del fatto che la cura della sua malattia è nelle sue mani e che è il massimo esperto del suo diabete.
In questo senso la relazione curante-paziente deve diventare una relazione tra esperti: il curante della malattia, il paziente della *sua* malattia. Al centro di questo approccio c'è il riconoscimento che il cambiamento non potrà mai avvenire per imposizione da parte del curante, ma che il paziente sceglierà solo quei cambiamenti, quegli obiettivi che comprende e desidera ottenere. Gli obiettivi devono nascere dal paziente e appartenergli.
Le persone *empowered* sono decisori competenti: hanno abbastanza conoscenze per prendere decisioni razionali, abbastanza risorse per metterle in pratica, abbastanza esperienza per valutarne l'efficacia, anche se i diversi pazienti posseggono diversi livelli di abilità, capacità e motivazione ad accettare questa indipendenza e questa responsabilità.
Anche per questo difficile processo, che comporta considerevoli investimenti di uomini e di tempo, la MG è coinvolta in prima persona, in ciò facilitata dal rapporto continuativo ed empatico che essa intrattiene con il paziente e i suoi familiari.

Accu-Fine.
La tranquillità che cerchi.

ACCU-FINE®

Siringhe e aghi per insulina
nati dalla grande esperienza Accu-Chek.

Accu-Fine significa elevata qualità e una linea completa di prodotti per un'iniezione meno dolorosa e più efficace.
Da trent'anni di esperienza Accu-Chek, tutta la tranquillità che cerchi.

Sterili | Monouso | Atossici | Apirogeni

Siringhe: 0,3 ml 30G x 8mm | 0,5 ml 30G x 8mm | 0,5 ml 29G x 12,7mm | 1 ml 30G x 12,7mm

Aghi per Penna: 31G x 6mm | 31G x 8mm | 30G x 8mm | 29G x 12mm | Compatibili con Tutte le Penne in Commercio

Roche

Numero Verde
800-822189

ACCU-FINE®
La qualità. Prima di tutto.

Convivere con il diabete: aspetti psicologici

Ciro Conversano, Elena Lensi, Lisa Cecchi, Francesca Granchi, Gitana Giorgi, Marco Timpano Sportiello, Elena Matteucci, Ottavio Giampietro

U.O. Medicina Generale 1, Dipartimento di Medicina Generale, Azienda Ospedaliero-Universitaria Pisana

PAROLE CHIAVE

Compliance del paziente diabetico • Comorbilità psicopatologica del diabete • Intervento psicologico in diabetologia

CORRISPONDENZA

CIRO CONVERSANO

psicologiaapplicata@gmail.com

Riassunto

L'adattamento di un paziente diabetico alla propria malattia e, conseguentemente, la gestione della stessa sono influenzati da una serie di fattori psicologici, tra cui lo stile di *coping*, il *locus of control*, lo stile di attaccamento e il sistema delle credenze.
Una scarsa partecipazione al trattamento da parte del paziente può quindi essere manifestazione di un disagio che può derivare da una mancata accettazione della malattia, oppure dallo stress che il paziente sta vivendo, ma può anche essere un campanello d'allarme rispetto a veri e propri disturbi psichici. Varie ricerche hanno infatti sottolineato la diffusione di disturbi dell'umore, di disturbi del comportamento alimentare e, in misura minore, di disturbi d'ansia nella popolazione diabetica.
Considerata l'influenza dei fattori psicologici nella gestione del diabete e il disagio mentale che può accompagnare questo disordine metabolico, è evidente che lo psicologo clinico può giocare un ruolo cruciale all'interno dello staff che si prende cura del paziente. La consulenza psicologica si concretizza di volta in volta nel favorire l'adozione di adeguate strategie di *coping*, nel trattare l'eventuale presenza di psicopatologie, nel determinare una migliore adesione del paziente al trattamento medico previsto, e nella promozione di conoscenze psicologiche negli altri membri del team diabetologico.

Introduzione

La cura del diabete è cambiata nel tempo. Alla terapia insulinica sono stati aggiunti altri farmaci in grado di prevenire le complicanze. Inoltre, è stata sottolineata l'importanza dell'educazione del paziente e della cura della persona nella sua globalità [1].
Al centro della cura, infatti, non c'è più "la malattia diabetica", ma "la persona affetta da diabete". In quest'ottica, lo psicologo può ricoprire un ruolo decisivo nel favorire l'espressione dei desideri e del vissuto del paziente in relazione alla malattia, soprattutto in quei soggetti diabetici che hanno maggiori difficoltà ad aderire alle cure o a partecipare attivamente alla gestione della propria salute. La negoziazione tra ciò che il medico vorrebbe che il paziente facesse e ciò che quest'ultimo è disposto a fare diventa uno dei possibili spazi d'azione dello psicologo. È infatti ampiamente dimostrato che solo dall'integrazione tra diverse figure professionali complementari può scaturire un piano terapeutico in grado di aiutare il paziente a convivere attivamente con la cronicità e ad acquisire un ruolo di responsabilità nel trattamento della propria malattia.

Caratteristiche psicologiche individuali che influenzano l'adattamento del paziente alla malattia

Le principali caratteristiche psicologiche implicate nell'adattamento del paziente alla propria malattia e che influenzano la sua modalità di partecipazione al trattamento sono il *coping*, il *locus of control*, lo stile di attaccamento e il sistema delle credenze del paziente.
Il *coping*, ovvero l'insieme dei processi psicologici che la persona mette in atto di fronte a situazioni critiche ed emotivamente impegnative, è considerato uno dei principali mediatori

dell'adattamento del paziente alla propria malattia. Esso infatti svolge un ruolo importante sia nella valutazione sia nella capacità di assumere comportamenti positivamente adattivi [2].
Il *locus of control* indica la tendenza di una persona ad attribuire le cause degli eventi della vita a diversi ordini di fattori: fattori interni (*locus of control* interno), esterni (*locus of control* esterno), o il fato [3]. Se un paziente ha un *locus of control* tendenzialmente interno, sarà anche più propenso a pensare che una buona gestione della malattia dipenderà in buona misura da se stesso e dai propri comportamenti, e probabilmente sarà anche maggiormente motivato a partecipare attivamente alla gestione della malattia [2]. Viceversa, coloro che hanno un *locus of control* esterno saranno più propensi a credere che i successi o gli insuccessi nel trattamento della malattia dipendano dagli operatori sanitari. Infine, altri pazienti tenderanno ad attribuire al fato e alla fortuna l'evoluzione della malattia.
Anche lo stile di attaccamento sembra influenzare la partecipazione al trattamento da parte del paziente diabetico [4 5]. Ad esempio, alcuni studiosi hanno riscontrato una correlazione tra lo stile di attaccamento ansioso-evitante e uno scarso rispetto della regolarità della misura del livello glicidico e dell'autosomministrazione del farmaco sostitutivo. Altri ricercatori hanno inoltre riscontrato che i pazienti diabetici con stile di attaccamento ansioso ricorrono più frequentemente a visite specialistiche e riferiscono maggiori sintomi somatici rispetto a soggetti con stile di attaccamento sicuro [5].
Infine, la letteratura scientifica sull'argomento ha evidenziato la centralità del costrutto cognitivo denominato "sistema delle credenze". Tale costrutto, intimamente legato alla concezione individuale sulla natura della malattia, sembra in grado di influenzare la partecipazione al trattamento [6]. Quando infatti il sistema delle credenze individuali entra in conflitto con il programma terapeutico previsto dai sanitari, più facilmente che in altre situazioni il paziente rischia di trasformarsi in *outsider* [6].

Le determinanti psicologiche della scarsa partecipazione al trattamento

La scarsa partecipazione al trattamento del diabete può essere spesso manifestazione di un disagio psichico.
Ne è un esempio l'insufficiente *adherence* che poggia sulla negazione prolungata [2]. Il ricorso a questo meccanismo reattivo permette al malato di "proteggersi" dalla conoscenza della reale situazione di salute percepita come intollerabilmente spaventosa. La negazione può essere inizialmente utilizzata come strumento di protezione dallo "shock della diagnosi", con la finalità di ridurre lo stress legato all'evento malattia. Tuttavia, se la negazione persiste, essa può degenerare in un vero e proprio *acting-out*, vale a dire totale mancanza di *compliance* e non accesso al trattamento.
Più frequentemente osservabili sono i comportamenti reattivi meno rudimentali e distruttivi come quelli che derivano da un elevato livello di ansia [2]. L'ansia sopraggiunge generalmente già nel momento della diagnosi, e può perdurare con andamento irregolare durante il decorso; ad esempio prima di ricevere i risultati degli esami di controllo effettuati, in occasione degli appuntamenti con i medici e in altre situazioni di allarme emotivo. Talvolta l'ansia si concretizza nel timore ricorrente e persistente di giungere alla totale dipendenza. Tutti gli autori concordano che un livello di ansia elevato costituisce un ostacolo alla corretta *compliance* e all'adeguata *adherence* rispetto allo stato di malattia [2].
Molti autori hanno chiamato in causa il ruolo giocato dallo stress nell'evoluzione del trattamento del paziente diabetico. Il distress, già nota concausa in molti disturbi psicosomatici, può influire negativamente sul decorso del diabete [6]. Esso infatti può condurre nel paziente sentimenti di perdita di sicurezza, paura del futuro e di perdita di controllo. Una cattiva gestione dello stress induce nel paziente diabetico la tendenza alla "vittimizzazione" che, come molti autori hanno dimostrato, costituisce uno dei predittori di scarsa adesione al trattamento.

Comorbilità psicopatologica

Una scarsa *compliance* può anche essere la manifestazione di problemi psicologici più seri, come disturbi dell'umore, disturbi d'ansia e disturbi alimentari psicogeni; in casi di questo genere è opportuno ricorrere ai trattamenti specifici previsti per tali patologie.
Alcuni studiosi hanno riscontrato una prevalenza di disturbi dell'umore due volte superiore nei pazienti diabetici rispetto alla popolazione generale [7]. In particolare, la depressione sembra facilitare un monitoraggio incostante del controllo glicemico, complicanze legate alla malattia, un peggioramento della qualità complessiva di vita, un incremento dei costi legati alla salute [7], e anche un aumento di rischio di morte prematura [8].
La prevalenza dei disturbi d'ansia nella popolazione diabetica è stata indagata in misura minore rispetto a quella relativa ai disturbi dell'umore. Dalla letteratura emerge comunque una significativa prevalenza di fobie [9] e di disturbi d'ansia generalizzata [10].
I disturbi alimentari psicogeni sono frequentemente riportati soprattutto in giovani donne e adolescenti con diabete di tipo 1 [11]. Questa categoria di pazienti tende a sottovalutare l'importanza del controllo glicemico [12] e presenta quindi un maggior rischio di complicazioni a lungo termine [13]. L'anoressia nervosa sembra essere due volte più diffusa tra le giovani donne con diabete di tipo 1 rispetto alla popolazione generale [14], mentre è stato stimato che circa il 10% di donne affette da diabete di tipo 1 soddisfa i criteri diagnostici per la bulimia nervosa [15].
Una menzione a parte merita il disturbo sessuale da disfunzione erettile, generalmente riferito a un persistente stress emotivo e che è fonte di grave compromissione della qualità di vita nella popolazione di maschi diabetici adulti [16].

Lo stigma

Alcune malattie come l'AIDS, la tubercolosi e anche, in misura meno rilevante, il diabete, per il fatto di essere ritenute fonte di disapprovazione e di emarginazione sociale, determinano talvolta e in misura variabile in coloro che ne sono affetti e nei loro familiari, una condizione di preoccupazione [17]. Ciò spiega perché il paziente diabetico esprima le proprie preoccupazioni per lo stato di malattia.

In questo caso dovrà essere presa in considerazione la possibile esistenza dello stigma, che può esitare in forme anche accentuate di isolamento e di restringimento delle proprie attività abituali [17]. In questi casi lo stigma richiede uno specifico trattamento psicologico che può coinvolgere, oltre al paziente, anche l'intero nucleo familiare [17].

Tipologie di intervento psicologico

Sulla scorta delle considerazioni esposte in precedenza sul portato psicologico della malattia diabetica [18], l'intervento psicologico dovrebbe perseguire i seguenti obiettivi [2]:

- promuovere adeguate conoscenze psicologiche negli altri membri del team diabetologico;
- migliorare l'adesione al trattamento previsto da parte del paziente;
- stimolare il paziente all'adozione di strategie di *coping* adeguate;
- ridurre i comportamenti ad alto rischio per la salute (ad es. fumo, aumento di peso ecc.);
- offrire l'opportunità di *counselling* psicologico per la gestione dello stress legato alla malattia;
- valutare l'eventuale presenza di patologie psichiche accessorie, in particolare depressione, ansia e disturbi alimentari;
- migliorare il funzionamento delle relazioni intrafamiliari, soprattutto per quanto concerne la comunicazione e le capacità di *problem-solving*.

Riassumendo, lo psicologo acquisisce un ruolo importante nel favorire l'adozione di comportamenti salutari, nella gestione dello stress da parte del paziente e dei suoi familiari e costituisce una risorsa decisiva per la diffusione di conoscenze all'interno dello staff medico.

Il raggiungimento di tali obiettivi presuppone l'uso di specifiche tecniche che pertengono all'ambito della psicologia clinica e della salute. Il principio guida fondamentale di ogni intervento tecnico di matrice psicologica nel campo delle malattie somatiche consiste nella "significazione dello stato di malattia". Con ciò si intende che il coinvolgimento del paziente nel trattamento non può essere limitato alla mera informazione "clinico-diagnostica" e alle conseguenti prescrizioni, ma deve combinarsi e complementarizzarsi con la fitta rete delle relazioni intra ed extrapersonali che costituiscono la base della sua soggettività. Considerata sotto questo angolo visuale, la malattia di cui il paziente è portatore deve assumere un "significato". Solo attraverso questo processo di significazione il "paziente" (colui che subisce) non sarà più completamente tale e potrà quindi essere chiamato a svolgere un ruolo attivo nella gestione della propria malattia.

L'*adherence* e la *compliance* al trattamento saranno sufficienti quando le cure a cui il paziente si sottopone acquistano un significato, quando il trattamento viene percepito come efficace, quando i benefici della cura sono superiori ai costi (intesi in termini di impegno, dedizione e rinuncia), e infine quando l'ambiente di vita del paziente supporta e non si limita a tollerare il trattamento medesimo [19].

Varie sono le tecniche sperimentate e validate come efficaci nel trattamento psicologico del paziente diabetico. Tra i metodi maggiormente utilizzati troviamo la promozione dell'*empowerment* [20], che consiste nello stimolo all'acquisizione di competenze attive di fronte alle situazioni problematiche anche attraverso l'ampliamento della gamma delle conoscenze sulla natura della malattia e sulle opportunità della medesima. Il diabete, infatti, è una malattia metabolica a carattere cronico che per essere affrontata adeguatamente necessita di una gestione diretta e responsabile da parte del paziente.

Anche l'approccio proposto da Bandura [21], noto sotto il nome di autoefficacia (*self-efficacy*), è stato inserito con successo nei protocolli terapeutici dei pazienti diabetici. Si tratta di una terapia psicologica di impronta cognitivo-comportamentale che, sulla scorta dell'analisi delle convinzioni personali sulla salute e sulla malattia (sistema delle credenze), ha come focus l'identificazione e il rafforzamento delle risorse personali che il paziente mette in atto per migliorare il proprio stato di salute. In parole molto semplici, il terapeuta deve valorizzare agli occhi del paziente tutti i singoli comportamenti coerenti con il processo di recupero (rinforzamento) e non sottolineare i momenti di debolezza e le violazioni delle regole di cura che ne derivano.

Una combinazione tra *empowerment* e *self-efficacy* è il colloquio motivazionale, tecnica estrapolata dalla psicoterapia cognitiva che persegue l'obiettivo di contrastare gli spunti depressivi, sempre presenti nel caso di malattie croniche, e sollecitare strategie di *coping* prevalentemente orientate sul problema [19].

Infine, altre tecniche largamente utilizzate sono l'insegnamento di strategie di *problem-solving* e il *counselling*. La prima consiste nell'addestrare il paziente a identificare i problemi, a generare possibili soluzioni, a prendere opportune decisioni e a valutare il successo delle scelte fatte [19]. Il *counselling*, invece, per la sua derivazione psicodinamica, si è rivelato utile per aiutare il paziente a esprimere le proprie preoccupazioni e aiutarlo a comprendere realisticamente la propria situazione, orientandolo così all'assunzione di decisioni realistiche [19]. Il *counselling* trova nel processo iniziale di accettazione della malattia, nella gestione dello stress, nel contenimento dell'ansia e nella prevenzione delle reazioni depressive il campo elettivo d'intervento.

Un recente modello di intervento di natura psicoeducativa è stato introdotto con successo da Prochaska e DiClemente nella terapia del paziente diabetico [22]. Gli Autori hanno osservato che il cambiamento comportamentale del paziente muta in maniera progressiva e ciclica, attraverso stadi ben precisi: precontemplazione, contemplazione, determinazione, azione e mantenimento. Nello stadio di precontemplazione il soggetto diabetico non considera la possibilità di un cambiamento e spesso nemmeno il fatto di avere un problema. Nella fase di contemplazione il soggetto dimostra una spiccata ambivalenza, poiché da un lato considera l'opportunità di un cambiamento, ma al tempo stesso tende a rifiutarlo. Nello stadio di determinazione il paziente concepisce il problema come tale, e a questo punto si muoverà verso lo stadio precedente di contemplazione oppure evolverà verso il successivo stadio di cambiamento. Nello stadio di azione il soggetto si impegna in azioni concrete volte al conseguimento di un determinato obiettivo; infine, nello stadio di mantenimento si assiste

all'opera di consolidamento del cambiamento raggiunto e delle attività volte alla prevenzione delle recidive.
Tutto questo percorso non è lineare ma ciclico, in quanto in qualsiasi momento può verificarsi una ricaduta che riporta il soggetto a uno degli stadi precedenti. È importante evidenziare che lo stesso soggetto può essere nello stesso momento in stadi diversi per comportamenti diversi (un paziente può essere per esempio nello stadio di precontemplazione per la dieta e non sentirne assolutamente il problema, essere in stadio di azione per l'assunzione dei farmaci, essere in contemplazione dell'idea di fare attività fisica regolare ecc.).

Conclusioni

La proficua gestione del percorso assistenziale del paziente diabetico dipende anche dall'uso corretto della consulenza psicologica. Diventa quindi prescrittivo un monitoraggio costante anche del benessere psichico oltre che fisico dei pazienti diabetici [23 24].
L'importanza della presa in carico del versante soggettivo e delle sue implicazioni psichiche non può essere sottovalutata; non solo perché questa omissione lascia senza copertura assistenziale lo stato di sofferenza psicologica dei pazienti, ma soprattutto perché il disagio psichico interferisce negativamente nel percorso di cura e aumenta il rischio delle recidive e degli aggravamenti, con danni economici e sociali estremamente rilevanti.

Bibliografia

1. Epstein RS, Sherwood LM. *From outcomes research to disease management: a guide for the perplexed*. Ann Intern Med 1996;124:832-7.
2. Madhu K, Sridhar GR. *Coping with diabetes: a paradigm for coping with chronic illness*. Int J Diab Dev Countries 2001;21:103-11.
3. Rolland JS. *Helping couples live with illness*. Family Therapy News 1993:15-26.
4. Turan B, Osar Z, Turan JM, Ilkova H, Damci T. *Dismissing attachment and outcome in diabetes: the mediating role of coping*. J Soc Clin Psychol 2003;22:607-26.
5. Ciechanowski PS, Walker AE, Katon WJ, Russo JE. *Attachment theory: a model for health care utilization and somatization*. Psychosom Med 2002;64:660-7.
6. Schlundt DG, Rea MR, Kline SS, Pichert JW. *Situational obstacles to dietary adherence for adults with diabetes*. JAMA 1994;94:874-6.
7. Egede LE, Zheng D, Simpson K. *Comorbid depression is associated with increased health care use and expenditures in individuals with diabetes*. Diabetes Care 2002;25:464-70.
8. Zhang X, Norris SL, Gregg EW, Cheng YJ, Beckles G, Kahn HS. *Depressive symptoms and mortality among persons with and without diabetes*. Am J Epidemiol 2005;161:652-60.
9. Mollema ED, Snoek FJ, Ader HJ, Heine RJ, van der Ploeg HM. *Insulin-treated diabetes patients with fear of self-injecting or fear of self-testing: psychological comorbidity and general well-being*. J Psychosom Res 2001;51:665-72.
10. Kovacs M, Goldston D, Obrosky DS, Bonar LK. *Psychiatric disorders in youths with IDDM: rates and risk factors*. Diabetes Care 1997;20:36-44.
11. Daneman D. *Eating disorders in adolescent girls and young adult women with type 1 diabetes*. Diabetes Spectrum 2002;15:83-105.
12. Affenito SG, Backstrand JR, Welch GW, Lammi-Keefe CJ, Rodriguez NR, Adams CH. *Subclinical and clinical eating disorders in IDDM negatively affect metabolic control*. Diabetes Care 1997;20:182-4.
13. Rydall AC, Rodin GM, Olmsted MP, Devenyi RG, Daneman D. *Disordered eating behavior and microvascular complications in young women with insulin-dependent diabetes mellitus*. N Engl J Med 1997;336:1849-54.
14. Kenardy J, Mensch M, Bowen K, Pearson SA. *A comparison of eating behaviours in newly diagnosed NIDDM patients and casematched control subjects*. Diabetes Care 1994;17:1197-9.
15. Peveler RC, Fairburn CG, Boller I, Dunger D. *Eating disorders in adolescents with IDDM: a controlled study*. Diabetes Care 1992;15:1356-60.
16. De Berardis G, Franciosi M, Belfiglio M, Di Nardo B, Greenfield S, Kaplan SH, et al.; Quality of Care and Outcomes in Type 2 Diabetes (QuED) Study Group. *Erectile dysfunction and quality of life in Type 2 diabetic patients: a serious problem too often overlooked*. Diabetes Care 2002;25:284-91.
17. Baum A, Newman S, Winman J, West R, McManus C. *Cambridge Handbook of psychology, health and medicine*. Cambridge: Cambridge University Press 1997.
18. Delamater AM, Jacobson AM, Anderson B, Cox D, Fisher L, Lustman P, et al.; Psychosocial Therapies Working Group. *Psychosocial therapies in diabetes. Report of the Psychosocial Therapies Working Group*. Diabetes Care 2001;24:1286-92.
19. Delamater AM. *Improving patient adherence*. Clinical Diabetes 2006;24:71-7.
20. Funnell MM, Anderson RM. *Empowerment and self-management of diabetes*. Clinical Diabetes 2004;22:123-7.
21. Bandura A. *Self-efficacy: toward a unifying theory of behavioral change*. Psychol Rev 1977;84:191-215.
22. Prochaska JO, DiClemente CC. *Stages of change in the modification of problem behaviors*. Prog Behav Modif 1992;28:183-218.
23. Rubin RR. *Psychotherapy and counselling in diabetes mellitus*. In: Snoek FJ, Skinner TC, eds. *Psychology in diabetes care*. Chichester, UK: John Wiley & Sons 2000, pp. 235-63.
24. Pouwer F, Snoek FJ, Van Der Ploeg H, Adèr HJ, Heine RJ. *Monitoring of psychological well being in outpatients with diabetes*. Diabetes Care 2001;24:1929-35.

Sezione di autovalutazione

1. Il *coping* è:

a. la modalità individuale di far fronte a un evento
b. la tendenza della persona ad attribuire le cause degli eventi a fattori interni a se stessa
c. la tendenza della persona ad attribuire le cause degli eventi a fattori esterni a se stessa
d. uno dei possibili interventi in ambito diabetologico da parte dello psicologo clinico

2. Un paziente con un *locus of control* …

a. … ansioso-evitante: tende a partecipare attivamente al trattamento
b. … sicuro: tende a partecipare attivamente al trattamento, manifestando quindi un buon *empowerment*
c. … interno: tendenzialmente pensa che gli operatori sanitari siano i maggiori responsabili della gestione della sua malattia
d. … esterno: tendenzialmente pensa che gli operatori sanitari siano i maggiori responsabili della gestione della sua malattia

3. Secondo il modello di Prochaska e DiClemente:

a. il cambiamento del paziente rispetto alla gestione della malattia muta in modo lineare, attraverso stadi ben precisi, l'ultimo dei quali è quello di azione
b. il cambiamento del paziente rispetto alla gestione della malattia muta in modo ciclico attraverso alcuni stadi, l'ultimo dei quali è quello di contemplazione
c. il cambiamento del paziente rispetto alla gestione della malattia muta in modo ciclico, attraverso stadi ben precisi, l'ultimo dei quali è quello di mantenimento
d. il cambiamento del paziente rispetto alla gestione della malattia muta in modo lineare, attraverso stadi ben precisi l'ultimo dei quali è quello di mantenimento

4. Rispetto all'intervento psicologico in diabetologia:

a. il *counselling* è l'unico intervento possibile
b. l'intervento non deve avere come obiettivo quello di promuovere conoscenze psicologiche tra i membri dello staff medico, onde evitare confusione di ruoli
c. il principio guida fondamentale consiste nella significazione dello stato di malattia
d. il principio guida fondamentale consiste nell'imposizione convincente delle modalità adeguate e corrette di gestione della malattia

L'associazione ezetimibe/simvastatina nel trattamento delle ipercolesterolemie

Gabriella Montagna,
Marco A. Comaschi
U.O. Medicina Interna, Dipartimento di Emergenza e Accettazione, Azienda Ospedale Università "S. Martino", Genova

Riassunto

La presente rassegna esamina il meccanismo della doppia inibizione dell'associazione farmacologica ezetimibe/simvastatina nell'ottica di un trattamento intensivo "a target" dell'ipercolesterolemia LDL, che rappresenta, anche nel paziente diabetico di tipo 2 (come dimostrato dall'UKPDS), il primo fattore di rischio della malattia cardiovascolare. Attraverso l'esame degli studi presenti in letteratura e dei trial clinici controllati, si evidenziano le indicazioni terapeutiche adeguate, al fine di contribuire alla scelta critica del Medico di Medicina Generale e dello Specialista.

PAROLE CHIAVE

Ipercolesterolemia LDL • Doppia inibizione

CORRISPONDENZA

GABRIELLA MONTAGNA
gabriella.montagna@hsanmartino.it

Introduzione

Numerosi studi epidemiologici, tra i quali lo studio MRFIT (*Multiple Risk Factor Intervention Trial*) e lo studio Framingham, hanno dimostrato la correlazione esistente tra elevati livelli di colesterolo, morbilità e mortalità cardiovascolare [1].

In particolare, numerose evidenze attestano che una riduzione del colesterolo LDL (lipoproteine a bassa densità) (C-LDL) è in grado di ridurre il rischio di malattia coronarica, riduzione che non è necessariamente correlata agli elevati valori di partenza del C-LDL. È stato infatti dimostrato (studio HPS [*Heart Protection Study*]) che in pazienti ad alto rischio ridurre il C-LDL, anche se già sufficientemente basso al rilevamento basale, comporterebbe un'ulteriore diminuzione del rischio cardiovascolare.

Il raggiungimento di questo target viene raccomandato dalle Linee Guida americane NCEP-ATP III (*National Cholesterol Education Program - Adult Treatment Panel III*) aggiornate nel 2004 e pubblicate su *Circulation* dello stesso anno. Il panel, tra l'altro, ha stabilito, per i pazienti con cardiopatia o rischio equivalente (diabete mellito, ictus cerebrale, arteriopatia ecc.), il raggiungimento del C-LDL pari a < 100 mg/dl, suggerendo come opzionale un obiettivo < 70 mg /dl [2]. Ancor più recentemente ESC ed EASD (*European Association for the Study of Diabetes*) hanno emesso linee guida specifiche per il trattamento e la prevenzione della patologia cardiovascolare nelle persone affette da diabete o da sindromi pre-diabetiche (sindrome metabolica, alterata tolleranza al glucosio [IGT], glicemia a digiuno [IFG]) [3]. A parte tutte le raccomandazioni relative al trattamento precoce e intensivo dell'iperglicemia in tutte le sue forme, particolare enfasi è stata riservata alla terapia e al controllo dei target dei parametri lipidici, In particolare, le linee guida riportano come raccomandazioni di livello A e di classe I, quindi dotate di un *grading* di forza notevole, l'importanza di controllare il C-LDL e HDL (lipoproteine ad alta densità) nei diabetici, e di correggerne le anomalie con terapie efficaci (statine). Sulla base delle evidenze, poi, viene segnalata come raccomandazione di classe I e livello B la necessità di raggiungere il target di C-LDL di 70-77 mg/dl, indipendentemente dai valori basali presenti al momento della valutazione. Gli estensori delle linee guida individuano anche il diabetico di tipo 1 ultraquarantenne come un soggetto da trattare con terapia farmacologica, e addirittura prima, qualora coesistano altri fattori di rischio cardiovascolare.

Alcuni studi epidemiologici, tra i quali l'EUROASPIRE (*EUROpean Action on Secondary Prevention through Intervention to Reduce Events*) II e il NANHES (*National Health and Nutrition Examination Survey*) III, dimostrano d'altra parte che, soprattutto in soggetti con elevati livelli

di C-LDL al basale, la terapia ipolipemizzante non raggiunge i valori target raccomandati. In particolare, lo studio L-TAP (*Lipid Treatment Assessment Project*), condotto su 4888 pazienti dislipidemici in terapia ipolipemizzante, dimostra che in media solo il 39% di pazienti trattati raggiunge l'obiettivo (tra questi, solo il 18% di quelli affetti da coronaropatia) [4].

Il trattamento con statine a dosaggi standard, attualmente il più usato nella terapia ipolipidemizzante, può non essere sufficiente a ottenere i risultati auspicati se non a fronte di un incremento del dosaggio delle stesse (con il rischio di aumentarne i possibili effetti collaterali) o di un'associazione con un altro farmaco (ezetimibe, resina, acido nicotinico).

Il colesterolo, molecola fondamentale nella formazione delle membrane cellulari nella produzione di ormoni steroidei (cortisolo, progesterone, estrogeni, testosterone) e nell'assorbimento dei grassi (attraverso i sali biliari), è presente nell'organismo in provenienza da più fonti.

Il colesterolo epatico viene sintetizzato in diversi tessuti dell'organismo (intestino, corteccia surrenalica ecc.), ma in modo preponderante viene prodotto nel fegato da parte dell'epatocita.

Il colesterolo intestinale, a sua volta, giunge nel lume intestinale da due fonti: dagli alimenti introdotti con la dieta (circa 300-700 mg/die in media di colesterolo) e dalla bile, che ne contiene una larga quota (800-1200 mg/die). Il colesterolo viene assorbito solo parzialmente dall'intestino e da qui trasportato al fegato.

L'organismo umano ha sviluppato dei meccanismi di autocontrollo, determinati in larga misura dal corredo genetico, tali da regolarne sia la sintesi epatica sia l'assorbimento intestinale.

La sintesi epatica è regolata dalla quantità di colesterolo presente nell'epatocita, mentre l'assorbimento intestinale è regolato dall'enterocita, in grado a sua volta di aumentarne o diminuirne l'assorbimento.

Così, una riduzione del colesterolo assorbito si associa a un aumento della sintesi di colesterolo a livello epatico e intestinale e viceversa.

È stato dimostrato che, anche modificando sostanzialmente un regime alimentare in termini di riduzione di colesterolo introdotto, la riduzione della colesterolemia non è superiore al 5-15%.

Fino a oggi la riduzione della colesterolemia nei pazienti con un alto rischio cardiovascolare è stata ottenuta, con risultati piuttosto soddisfacenti, dal trattamento con statine. Questi farmaci sono in grado di ridurre la sintesi epatica di colesterolo mediante l'inibizione dell'attività dell'enzima idrossimetilglutaril-coenzima A (HMG-CoA) reduttasi, modificandone la conversione in acido mevalonico. La ridotta disponibilità di colesterolo nell'epatocita determina un'aumentata espressione dei recettori delle LDL da parte del fegato e stimola l'eliminazione delle LDL dal circolo, attività che viene mediata dai recettori stessi. La ridotta sintesi epatica e le minori quantità di colesterolo presente nell'epatocita conducono inevitabilmente a un aumento dell'assorbimento intestinale del colesterolo. Questo effetto riduce l'efficacia delle statine, e per ottenere risultati ipolipemizzanti ottimali è necessario aumentarne il dosaggio.

Si è visto però che, anche raddoppiando le dosi, non si raggiunge un corrispondente incremento dell'effetto ipocolesterolemizzante, ottenendo una riduzione solamente del 5-8% del C-LDL a ogni raddoppio di dosaggio.

Sostanzialmente, una riduzione della colesterolemia, ottenuta solamente con le statine, per mezzo dell'inibizione epatica, non è totalmente soddisfacente a causa di quei meccanismi di autoregolazione attuati dall'organismo. Di fatto, esiste un meccanismo di omeostasi in grado di regolare alternativamente la sintesi e l'assorbimento del colesterolo, per cui in presenza di un efficace blocco della sintesi endocellulare, come si realizza durante terapia farmacologica con statine, aumenta il trasporto attivo intestinale del colesterolo ivi presente; viceversa, in presenza di un ostacolo selettivo all'assorbimento viene incrementata la sintesi epatica.

È quindi necessario un secondo meccanismo per ridurre il colesterolo plasmatico agendo sul colesterolo intestinale, ed è quello di bloccarne l'*uptake* attraverso l'azione di un inibitore selettivo dell'assorbimento del colesterolo stesso, tale da determinarne un minore afflusso al fegato con una conseguente *up-regulation* dei recettori delle LDL degli epatociti. Da ciò deriva quindi un'aumentata *clearance* del C-LDL dal circolo [5] (Fig. 1).

Recentemente è stata identificata da Altmann et al. una proteina coinvolta nell'assorbimento del colesterolo a livello intestinale, la proteina *Niemann-Pick C1 Like1* (NPC1L1), codificata dal gene NPC1L1 (*Science*, 2004), espressa prevalentemente a livello del tratto gastroenterico e localizzata in particolare nell'orletto a spazzola del digiuno prossimale. Il colesterolo, contenuto nelle micelle che giungono in prossimità dell'enterocita, viene trasportato all'interno della cellula attraverso un canale identificato come NPC1L1. All'interno dell'enterocita una parte di colesterolo viene espulsa, dal complesso ABCG5/G8, nuovamente nel lume intestinale, mentre la rimanente viene esterificata dall'ACAT-2 (acil-coenzimaA: colesterolo acil transferasi), che insieme a una quota di colesterolo non esterificato viene incorporata nei chilomicroni [6 7].

Da molti anni la ricerca scientifica si è dedicata a individuare alcune molecole che abbiano la capacità di ridurre l'assorbimento del colesterolo presente nell'intestino.

Una di queste è l'ezetimibe, che interagisce proprio con la proteina NPC1L1 riducendone l'attività e di conseguenza riducendo l'assorbimento intestinale di colesterolo sia biliare sia alimentare [8].

Si tratta di una riduzione dell'assorbimento specifica, che non riguarda altre molecole; non vi è quindi alcuna interferenza con l'assorbimento dei grassi in genere, compresi gli acidi grassi, le vitamine liposolubili (A e D), gli ormoni (progesterone, etinilestradiolo, testosterone) e altre sostanze tra cui i farmaci.

La riduzione dell'assorbimento del colesterolo da parte di ezetimibe è pari a circa il 50%, ma, come noto, la regolazione del metabolismo del colesterolo da parte dell'organismo fa sì che ne venga aumentata anche la sintesi epatica. Da ciò risulta che, con la somministrazione di 10 mg/die di ezetimibe, l'effettiva riduzione della colesterolemia è pari a circa il 15-25%, quota che risulta essere più bassa rispetto a quanto ottenuto con le statine.

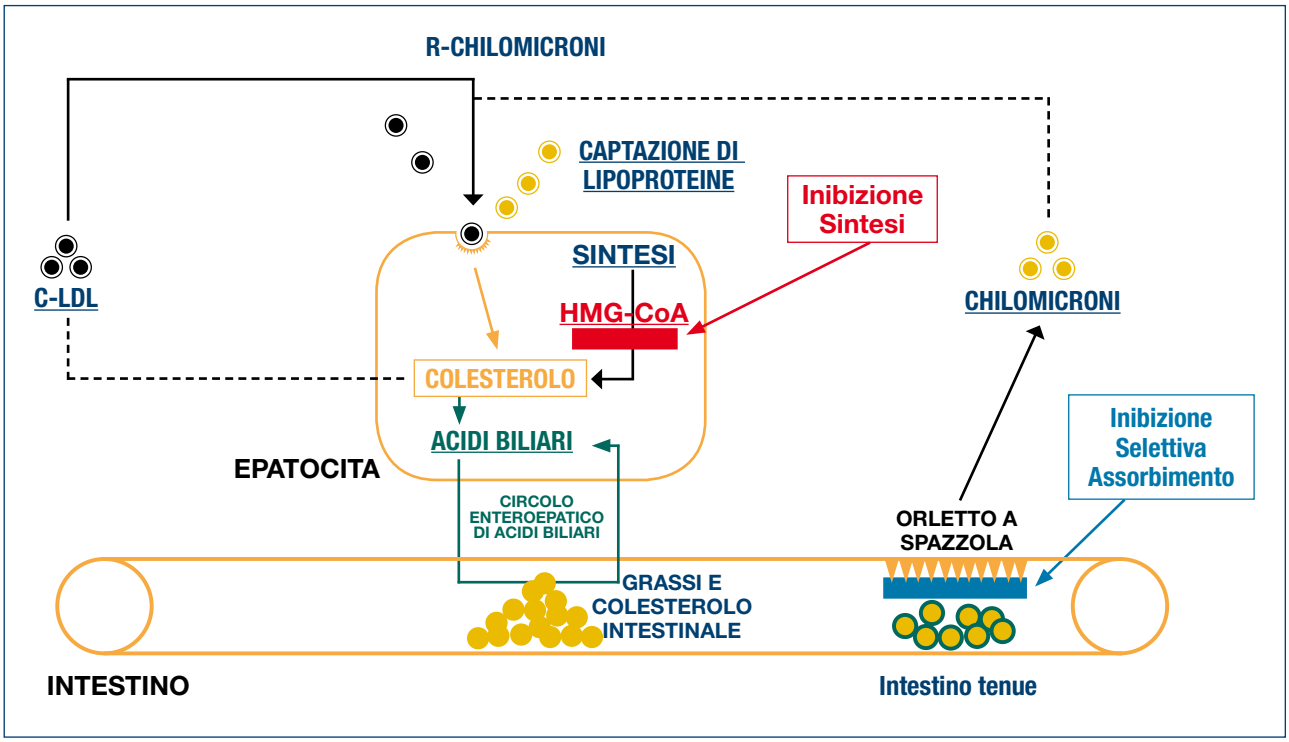

Figura 1.
Meccanismo della doppia inibizione.

Farmacocinetica

L'assorbimento di ezetimibe è rapido. Esso viene coniugato come glucuronide, metabolita attivo che si forma a livello delle cellule della mucosa intestinale, dove sia il farmaco originario sia il metabolita inibiscono l'assorbimento del colesterolo. Il metabolita risulta più potente del farmaco originario. Alcuni dati, riportati in letteratura, dimostrano che la disponibilità di ezetimibe, dopo somministrazione orale, può aumentare del 25-30% se assunto in concomitanza con un pasto ricco di lipidi, senza che venga modificata sostanzialmente l'efficacia o il profilo di sicurezza del farmaco.
I derivati presenti nel plasma sono ezetimibe-glucuronide (80-90%) ed ezetimibe (10-20%).
Ezetimibe è legato alle proteine del plasma umano per il 99,7% ed ezetimibe-glucuronide per l'88-92%.
La concentrazione massima si osserva entro le 4-12 ore dopo l'assunzione del principio attivo. L'andamento temporale delle concentrazioni plasmatiche suggerisce come l'ezetimibe subisca un effetto di ricircolo enteroepatico. Circa il 17% della forma glucuronidata va incontro a distacco del glucuronide nel lume intestinale e alla riformazione di ezetimibe, che viene riassorbito nell'ileo. Il circolo enteroepatico è importante proprio per il prolungamento dell'effetto farmacodinamico dell'ezetimibe sull'assorbimento del colesterolo. La lunga emivita consente la monosomministrazione giornaliera, migliorando l'adesione alla terapia da parte del paziente e aumentandone la praticità di impiego; da solo, esso può essere somministrato in qualsiasi momento della giornata.
L'escrezione avviene per il 78% nelle feci e per l'11% attraverso la via renale, principalmente sotto forma di glucuronide. L'eliminazione dal plasma è lenta, il che suggerisce ancor più l'esistenza di un ricircolo enteroepatico. Una singola dose di farmaco, somministrata a soggetti con insufficienza epatica di grado lieve (Child 5-6), è risultata pressoché sovrapponibile a quella somministrata a soggetti sani, mentre in soggetti con insufficienza epatica moderata-severa (Child 7-9) viene suggerito di non utilizzarla; non è necessario invece alcun aggiustamento terapeutico in soggetti con insufficienza renale moderata (vedi RCP), in quanto il farmaco non è filtrato a livello glomerulare [9].
Non sono necessari aggiustamenti terapeutici in base alla qualità del cibo introdotto (più o meno ricco in lipidi), all'età del paziente (anche se le concentrazioni plasmatiche sono raddoppiate negli anziani, il profilo di sicurezza è paragonabile a quello dei giovani trattati) e al sesso (le concentrazioni plasmatiche sono lievemente più elevate nelle donne rispetto agli uomini).

Interazioni farmacologiche

Gli studi clinici hanno dimostrato che ezetimibe non interferisce con il citocromo P450 (CYP); non sono state infatti rilevate interazioni farmacocinetiche clinicamente significative con i farmaci che vengono metabolizzati dagli enzimi del citocromo. Studi di fase I hanno sconfessato la precedente ipotesi, dimostrata *in vitro*, che ezetimibe fosse un potente inibitore dei citocromi CYP3A4 e CYP2C8, quindi non vengono segnalate interferenze con caffeina, tolbutamide, destrometorfano, midazolam, alprazolam o altri

substrati specifici tipo il succo di pompelmo, che a piccole dosi (< 1 l/die) è un inibitore moderato solo del CYP3A intestinale e non epatico (*The Medical Letter*, 2005). Anche quando ezetimibe è stato somministrato contemporaneamente ad altre statine (atorvastatina, simvastatina, pravastatina, lovastatina, fluvastatina), non si sono dimostrate modifiche delle concentrazioni plasmatiche di altri farmaci che notoriamente interagiscono con le statine stesse (digossina, warfarin, contraccettivi orali, glipizide, macrolidi, ketoconazolo) [10].

La somministrazione contemporanea di antiacidi, pur riducendone la capacità di assorbimento, non ha avuto effetto sulla sua disponibilità. Invece, non sono state ancora definitivamente valutate l'efficacia e la sicurezza di ezetimibe quando associata ai fibrati. Ad oggi sono stati condotti due studi di cinetica con ezetimibe associato a gemfibrozil e a fenofibrato, che hanno dimostrato un aumento del 50-80% delle concentrazioni plasmatiche di ezetimibe, ipotizzando il rischio di possibili interazioni. È indubbio che la somministrazione di ezetimibe più fenofibrato, come dimostrato da Farnier et al., porti a un'efficacia complementare sul C-LDL (-20%), sui trigliceridi (-40%) e sul C-HDL (+19%) in pazienti con dislipidemia mista.

Le uniche due interazioni, rilevanti dal punto di vista clinico, sono state quelle con ciclosporina e resine (colestiramina). Nel primo caso le concentrazioni di ezetimibe aumentano da 3 a 10 volte, mentre nel secondo la somministrazione concomitante con resine determina un ridotto assorbimento intestinale dell'ezetimibe. In questo caso è consigliato somministrare ezetimibe almeno 2 ore prima o almeno 4 ore dopo la somministrazione della resina. Per quanto riguarda eventuali interazioni con farmaci ipoglicemizzanti comunemente usati nella cura del diabete di tipo 2, non sono state descritte né registrate interazioni farmacologiche significative. Visti i principali effetti collaterali dell'ezetimibe a carico dell'intestino, non è indicata l'associazione con gli inibitori dell'alfa-glucosidasi.

Studi di efficacia e sicurezza di ezetimibe in monoterapia

Uno studio randomizzato in doppio cieco, controllato con placebo, con *wash-out* di 2 settimane condotto su 18 soggetti con ipercolesterolemia lieve in trattamento con ezetimibe 10 mg/die per 2 settimane ha dimostrato che l'assorbimento medio di colesterolo frazionato era del 22,7% nel gruppo ezetimibe e del 49,8% in quello con placebo, con una riduzione pari al 54% nel gruppo trattato con ezetimibe ($p < 0,001$). A ciò si associava una riduzione del colesterolo totale e del C-LDL. Le variazioni percentuali medie del colesterolo totale sono state pari a -15,1% con ezetimibe e pari a -1,9% con placebo. Ancora più marcate le variazioni del C-LDL: -20,4% nel gruppo trattato con ezetimibe e +1,9% in quello con placebo, mentre non sono state statisticamente significative le variazioni del C-HDL e dei trigliceridi [11].

In uno studio dose-risposta di fase II condotto per 12 settimane su 243 soggetti di età compresa tra i 18 e i 75 anni con C-LDL tra 135 e 250 mg/ml sottoposti a dieta rigorosa, dopo *wash-out* di farmaci ipolipidemizzanti e 6 settimane di placebo è stato somministrato a *random* ezetimibe a diversi dosaggi (0,25, 1,5, o 10 mg) oppure placebo. Il C-LDL è stato ridotto dal 9,9% al 18,7% (a seconda del dosaggio assunto di ezetimibe) rispetto a quanto si è osservato nel gruppo che assumeva placebo [12].

Studi di fase III randomizzati in doppio cieco con ezetimibe 10 mg in monoterapia per 12 settimane *vs.* placebo condotti su 1234 pazienti hanno dimostrato una riduzione del C-LDL del 18%, mentre nel gruppo placebo è aumentato dello 0,8%; si sono inoltre registrati un aumento del C-HDL dell'1,3% nei pazienti trattati e una riduzione del 1,6% nel gruppo placebo, e inoltre una riduzione del 5,7% dei trigliceridi nel gruppo trattato contro un aumento del 5,7% nel gruppo non trattato. Per quanto riguarda il profilo di tollerabilità, esso è risultato essere sovrapponibile nei due gruppi (66% nel gruppo placebo e 62% nel gruppo ezetimibe) [10].

Doppia inibizione

Secondo un principio noto in farmacologia, il potenziamento ottenuto con l'uso di due farmaci, con meccanismo d'azione diverso tra loro, usati in associazione, può condurre a un risultato finale più soddisfacente rispetto all'uso di uno solo di essi. È il caso dell'associazione di ezetimibe con simvastatina, che permette di ottenere un più marcato effetto sulla colesterolemia attraverso un'inibizione dell'assorbimento intestinale del colesterolo e un'inibizione della sintesi epatica dello stesso ("doppia inibizione"). Si ottiene così lo scopo di limitare la nota autoregolazione dell'organismo nell'omeostasi del colesterolo.

Alcuni studi di efficacia hanno dimostrato che tale "doppia inibizione" fa sì che si ottengano riduzioni della colesterolemia LDL significativamente superiori a quelle ottenibili con pari dosi di statine. La combinazione di questi due farmaci può rappresentare l'approccio terapeutico ottimale per il trattamento dell'ipercolesterolemia.

Come dimostra uno studio pubblicato su *American Journal of Cardiology* del 2004 condotto da Ballantyne et al. [13], i pazienti (n = 788) ipercolesterolemici trattati con la co-somministrazione ezetimibe + simvastatina hanno ottenuto riduzioni superiori del C-LDL e di apo-B a ogni dosaggio di confronto studiato (atorvastatina 10, 20, 40, 80 mg, ed ezetimibe + simvastatina 10/10, 10/20, 10/40, 10/80 mg), e incrementi superiori del C-HDL rispetto ai soggetti trattati con atorvastatina. L'associazione è stata ben tollerata e non è incrementato il rischio di aumenti clinicamente significativi degli enzimi epatici e muscolari rispetto ad atorvastatina.

Un altro studio importante (*Esetimibe Add-On to Statin for Effectiveness* [EASE]) è stato condotto in 3030 pazienti già in trattamento con statina in monoterapia che non avevano raggiunto il goal terapeutico raccomandato dalle Linee Guida NCEP-ATP III. L'aggiunta di ezetimibe 10 mg/die per 6 settimane ha prodotto un'ulteriore riduzione del C-LDL pari a circa il 25% rispetto al basale. Inoltre, circa il 70% di pazienti affetti da coronaropatia o rischio equivalente (diabete, ictus, arteriopatia ecc.), trattati con ezetimibe ha raggiunto l'obbiettivo terapeutico (17,3%, $p < 0,001$) rispetto a quelli trattati con placebo [14].

Tabella I. *Studi clinici con l'associazione ezetimibe/simvastatina. Profilo di sicurezza: tutti gli eventi.*

ORGANISMO/ CLASSE DI ORGANI	EVENTI AVVERSI*	EZE/SIMVA 10/10-10/80 MG (N = 1903)	EZETIMIBE 10 MG (N = 153)	SIMVASTATINA 10-80 MG (N = 1126)	PLACEBO (N = 163)
Gastrointestinali	Stipsi	2,0	1,3	2,1	4,3
	Diarrea	2,9	5,2	3,7	1,8
	Nausea	2,3	2,6	3,8	4,9
Generali	Astenia	2,7	2,0	1,6	0,6
Infettivi	Sinusite	2,8	3,3	2,5	1,2
	Infezioni delle vie respiratorie	4,5	4,6	4,4	3,1
Muscoloscheletrici/tessuto connettivo	Artralgia	5,4	2,0	4,3	4,3
	Dolore lombare	3,8	4,6	3,9	5,5
	Crampi	2,4	2,0	1,6	2,5
	Mialgia	3,4	1,3	2,8	2,5
	Dolore agli arti inferiori	2,6	2,0	2,0	1,8
Sistema nervoso	Vertigini	2,1	0,0	2,3	1,2
	Cefalea	5,0	7,2	6,0	6,1
Respiratori, toracici e mediastinici	Tosse	2,1	2,0	1,4	4,9
	Rinofaringiti	5,1	2,0	5,2	9,2
Cute	Rash	2,2	0,7	1,4	0,6

* In ≥ 2% dei pazienti trattati.

Pazienti in cui è consigliato l'uso della doppia inibizione

L'associazione ezetimibe e simvastatina è indicata nel trattamento dell'ipercolesterolemia primaria (eterozigote, non familiare), nell'iperlipidemia mista e nell'ipercolesterolemia familiare omozigote in aggiunta alla terapia dietetica nei casi in cui la terapia standard con statine in monoterapia non raggiunga i goal prefissati dalle linee guida, quindi, in quei pazienti che non raggiungono un'adeguata riduzione del C-LDL (70 mg/dL nei soggetti particolarmente a rischio è dimostrato essere il target ottimale, anche se sembra che il rischio continui a ridursi fino a circa 40 mg/dL) solamente con la statina somministrata a dosi moderate; il clinico può istituire la terapia combinata monitorando con attenzione gli eventuali effetti avversi della terapia passando eventualmente a una dose più bassa di una statina più potente [15].

Formulazione dell'associazione

L'unica associazione, al momento in commercio in Italia, tra un inibitore dell'assorbimento del colesterolo e un inibitore dell'HMG-CoA reduttasi è l'associazione ezetimibe/simvastatina a dosaggio fisso per l'ezetimibe (10 mg) e a dosaggi incrementabili per la simvastatina (10, 20 e 40 mg).

Sicurezza e tollerabilità dell'associazione

Nell'associazione tra ezetimibe e statine si è osservato un leggero incremento nell'elevazione degli enzimi epatici (alanina aminotransferasi [ALT] ≥ 3 oltre i limiti normali) nell'1,7% dei pazienti, innalzamento che è stato lievemente più frequente in coloro che assumevano l'associazione piuttosto a coloro che assumevano solamente statina, ma si è trattato di episodi asintomatici, reversibili e non associati a colestasi o a insufficienza epatica, e sono rientrati a valori basali dopo l'interruzione della terapia. Gli enzimi muscolari (CPK) non hanno invece dimostrato un incremento significativo né in monoterapia con ezetimibe né in associazione con statine. Solamente nello 0,2% dei pazienti trattati con associazione è stato osservato un aumento della CPK ≥ 10. Il profilo di sicurezza dei soggetti trattati con ezetimibe più simvastatina è simile in entrambi i sessi.

Studi di confronto

Un interessante studio clinico è uno studio di confronto dei dosaggi tra l'associazione di ezetimibe/simvastatina *vs.* atorvastatina in pazienti affetti da ipercolesterolemia, pubblicato da Ballantyne et al. [16].

Sono stati arruolati 1902 pazienti con livelli di C-LDL superiori rispetto all'obiettivo prestabilito dall'ATP III, e sono stati randomizzati al trattamento con atorvastatina (10, 20, 40 o 80 mg) o con ezetimibe/simvastatina (10/10, 10/20, 10/40 o 10/80 mg) per 6 settimane. I risultati dello studio hanno dimostrato che il trattamento dell'associazione dei due farmaci ha prodotto maggiori riduzioni del livello di C-LDL (da 47 a 59%) rispetto ad atorvastatina (da 36 a 53%). Inoltre, il trattamento con ezetimibe/simvastatina 10/40 e 10/80 mg ha prodotto aumenti significativamente più elevati di C-HDL rispetto ad atorvastatina 40 e 80 mg. Le riduzioni di trigliceridi sono risultate simili in tutti i confronti effettuati. Un nume-

ro maggiore di pazienti con CHD (*Coronary Heart Desease*) o equivalenti del rischio di CHD, sottoposti al trattamento con ezetimibe/simvastatina, ha raggiunto l'obbiettivo dell'ATP III di C-LDL < 100 mg/dL e l'obiettivo facoltativo di C-LDL < 70 mg/dL rispetto ai soggetti trattati con atorvastatina. Le riduzioni di proteina C reattiva (PCR) sono risultate simili nei due gruppi. Sono stati inoltre osservati aumenti maggiori delle transaminasi in un numero significativamente superiore di pazienti in trattamento con atorvastatina rispetto a pazienti trattati con l'associazione ezetimibe/simvastatina. Nessun caso di miopatia né alcun evento avverso di natura epatica hanno causato l'interruzione dello studio (Fig. 2).

Il confronto tra la "doppia inibizione" con ezetimibe/simvastatina e la somministrazione di atorvastatina è stato anche studiato in pazienti affetti da diabete mellito tipo II e ipercolesterolemia pubblicato da Goldberg et al. [17]. Nei 1229 pazienti arruolati si è verificata una riduzione maggiore del C-LDL con ezetimibe/simvastatina 10/20 mg/die rispetto ad atorvastatina 10 mg/die e con ezetimibe/simvastatina 10/40 mg/die *vs.* atorvastatina 40 mg/die. Anche il goal terapeutico raccomandato è stato raggiunto da una percentuale maggiore di pazienti trattati con l'associazione piuttosto che con atorvastatina, così come per il colesterolo totale, il C-HDL, la PCR e i trigliceridi (Fig. 3). Gli eventi avversi (disturbi gastrointestinali, reazioni allergiche, alterazioni degli esami di laboratorio incluse le transaminasi e la creatinfosfochinasi) comparsi nello studio erano simili per entrambi i trattamenti.

Analoghi risultati, cioè una significativa riduzione della colesterolemia LDL (52-61% nel gruppo che assumeva l'associazione) e un incremento del numero di soggetti che hanno raggiunto il goal terapeutico (livelli di C-LDL < 70 mg/dL), sono stati evidenziati in una metanalisi di dati provenienti da 14 studi che analizzavano pazienti ipercolesterolemici (n = 2959) trattati con ezetimibe/simvastatina (10/20, 10/40, 10/80 mg/die) e rosuvastatina (5, 10, 20 e 40 mg), la statina più efficace sui parametri lipidici attualmente in commercio [18].

Secondo i risultati riportati in letteratura si evince che l'associazione di ezetimibe al dosaggio di 10 mg/die e una statina a basso dosaggio (ad es. ezetimibe 10 mg / simvastatina 10 mg) possa condurre allo stesso effetto ipocolesterolemizzante di una monoterapia con statina a elevata dose (ad es. simvastatina 80 mg), con il vantaggio di ridurre i rischi di possibili reazioni avverse a fronte di un'ulteriore riduzione dei livelli di C-LDL del 20% circa.

Accanto agli effetti ipolipemizzanti, un grande interesse è sempre stato riservato ai cosiddetti effetti pleiotropici delle statine, in particolare sulle modificazioni dei marker di flogosi, unanimemente interpretati come segni di progressione del danno endoteliale e quindi della vasculopatia aterogena. Alcuni studi, anche molto recenti [19], confermano che la sola somministrazione di ezetimibe non è in grado di modificare né la hsCRP (*high sensitivity C-reactive protein*) né la *stiffness arteriosa*, come invece accade con la simvastatina, ma un interessante lavoro pubblicato sull'*American Journal of Car-*

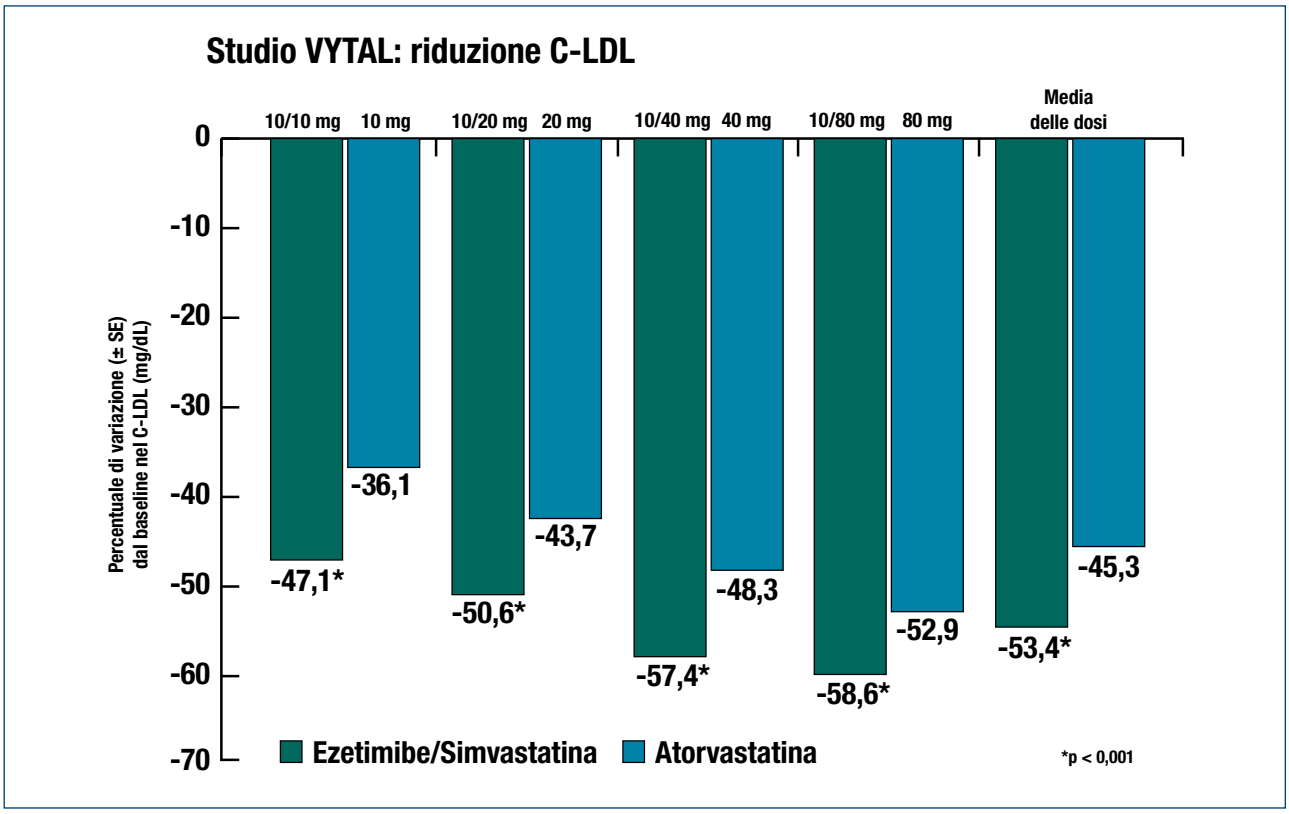

Figura 2.
Riduzione del C-LDL con l'associazione ezetimibe/simvastatina e con atorvastatina [16].

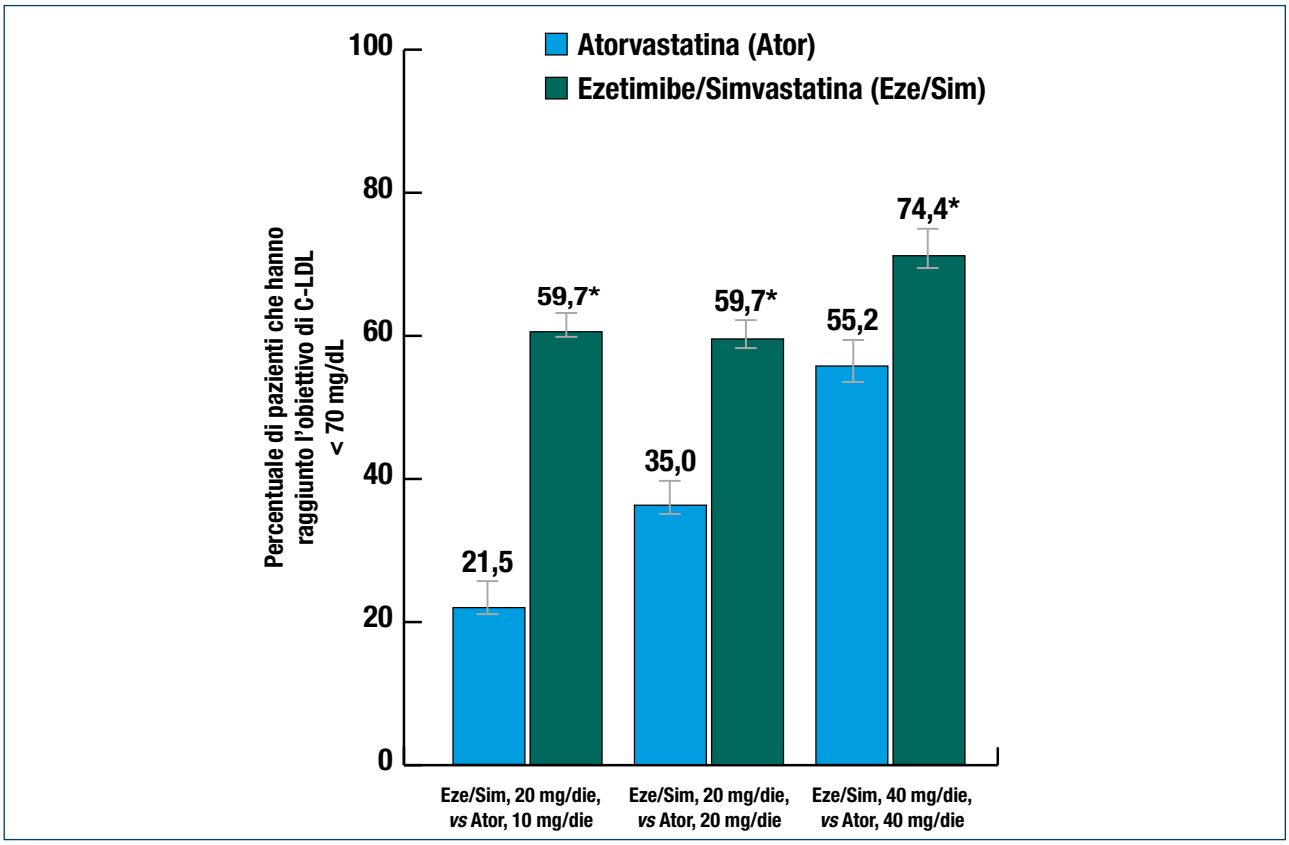

Figura 3.
Risultati dello studio VYTAL.

diology nel giugno di quest'anno dimostra, in una vasta coorte di pazienti, che l'associazione ezetimibe/simvastatina ottiene una riduzione della hsCRP maggiore di quanto non ottenibile con la sola statina [20].

Anche la notevole rapidità di azione ipocolesterolemizzante sembrerebbe giocare un importante ruolo in alcune specifiche situazioni: un gruppo belga ha infatti dimostrato, in una coorte di pazienti con Infarto miocardico acuto, il raggiungimento del target di C-LDL < 70 mg/dl al quarto giorno di trattamento con la combinazione ezetimibe/simvastatina. Anche se tale effetto non ha ancora una chiara evidenza sugli esiti a breve e a lunga distanza, il riscontro appare di notevole interesse [21].

Un cenno a parte meritano le valutazioni farmacoeconomiche. La letteratura è ricca di lavori di analisi di *cost-effectiveness* e di *cost-utility* sulle varie molecole della classe delle statine, e generalmente unanime nell'individuare buoni o accettabili rapporti nella prevenzione secondaria e nei soggetti ad alto o altissimo rischio. Di particolare valore e interesse sembra il lavoro pubblicato dall'*American Journal of Managed Care*, che riesce a stimare il rapporto di costo-efficacia in base agli obiettivi proposti per il singolo soggetto trattato. Così, per obiettivi di riduzione del C-LDL inferiori al 40%, il miglior rapporto è per la simvastatina e la vecchia lovastatina, mentre per obiettivi di maggiore rilevanza (> 40%) il miglior costo per ogni 1% di riduzione è appannaggio dell'associazione ezetimibe/simvastatina [22].

Trial clinici in corso

Nel corso dei prossimi anni sono attesi i risultati di studi sull'efficacia dell'associazione ezetimibe/simvastatina su *end-point* cardiovascolari in varie tipologie di soggetti.

Lo studio SEAS (*Simvastatin and Ezetimibe in patients with Aortic Stenosis*), condotto in 1873 soggetti trattati con ezetimibe/simvastatina 10/40 mg *vs.* placebo, valuta l'efficacia di tale combinazione sulla riduzione del rischio di un *end-point* cardiovascolare composito (*end-point* primario), sulla progressione della stenosi aortica e sulla diminuzione del numero dei pazienti con stenosi aortica asintomatica sottoposti a impianto di protesi valvolare. I risultati sono attesi per il 2008.

Nello studio ENHANCE (*Ezetimibe and simvastatiN in Hypercholesterolemia enhANces atherosClerosis rEgression*) viene valutata l'efficacia di ezetimibe 10 mg + simvastatina 80 mg *vs.* simvastatina 80 mg in 725 soggetti con ipercolesterolemia familiare eterozigote sulla progressione dello spessore medio-intimale carotideo. I risultati saranno pubblicati nel corso del 2008.

Lo studio SHARP (*Study of Heart And Renal Protection*) riguarda l'efficacia di ezetimibe 10 mg + simvastatina 20 mg *vs.* placebo in 9000 soggetti affetti da insufficienza renale cronica sul rischio di eventi cardiovascolari maggiori (ictus, infarto, interventi di rivascolarizzazione) e sulla progressione della nefropatia fino allo stadio terminale. I risultati saranno pubblicati nel 2010.

Lo studio IMPROVE-IT (*IMProved Reduction of Outcomes: Vytorin/Inegy Efficacy International Trial*) valuterà l'efficacia di ezetimibe 10 mg + simvastatina 40 mg *vs*. simvastatina 40 mg in 10.000 soggetti con sindrome coronarica acuta (angina instabile, NSTEMI, STEMI) su mortalità totale, ictus non fatale, infarto del miocardio, recidiva di sindrome coronarica acuta o intervento di rivascolarizzazione almeno 30 giorni dopo la randomizzazione. Non è ancora nota la data di pubblicazione dello studio.

Conclusioni

Le evidenze ad oggi disponibili indicano ezetimibe come un farmaco efficace e con un buon profilo di sicurezza e tollerabilità sia in monoterapia sia in associazione con le statine. Esso viene impiegato in monoterapia nei pazienti con ipercolesterolemia lieve-moderata o in associazione con statina in soggetti che non riescono a raggiungere i livelli di C-LDL consigliati dalle linee guida dell'ATP III, con i massimi dosaggi di altri agenti ipolipemizzanti. La stessa riduzione di C-LDL e di colesterolo totale ottenuta con la somministrazione di una statina al massimo dosaggio viene raggiunta dalla co-somministrazione di ezetimibe e una statina a basso dosaggio con il vantaggio di una riduzione dei possibili eventi avversi.
Al momento attuale sono in corso studi di intervento atti a verificare l'efficacia del farmaco sia sulla riduzione del C-LDL sia su *end-point* caratterizzati da eventi o mortalità cardiovascolare.

Bibliografia

1. Neaton JD, Blackburn H, Jacobs D, Kuller L, Lee DJ, Sherwin R, et al. *Serum cholesterol level and mosrtality findings for men screened in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. Multiple Risk Factor Intervention Trial Research Group*. Arch Intern Med 1992;152:1490-500.
2. Grundy SM, Cleeman JI, Merz CN, Brewer HB Jr, Clark LT, Hunninghake DB, et al.; Coordinating Committee of the National Cholesterol Education Program. *Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III Guidelines*. J Am Coll Cardiol 2004;44:720-32.
3. Ryden L, Standl E, Bartnik M, Van den Berghe G, Betteridge J, de Boer MJ, et al.; Task Force on Diabetes and Cardiovascular Diseases of the European Society of Cardiology (ESC); European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases: executive summary. The Task Force on Diabetes and Cardiovascular Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for the Study of Diabetes (EASD)*. Eur Heart J 2007;28:88-136.
4. Pearson TA, Laurora I, Chu H, Kafonek S. *Thelipid tratment assesment project (L-TAP): a multicenter survey to evaluate the percentages of dyslipidemic patients receiving lipid-lowering therapy and achieving low-density lipoprotein cholesterol goals*. Arch Intern Med 2000;160:459-67.
5. Sheperd J. *The role of the exogenous pathway in hypercholesterolemia*. Eur Heart J 2001;3(Suppl.E):2-5.
6. Altmann SW, Davis HR Jr, Zhu LJ, Yao X, Hoos LM, Tetzloff G, et al. *Niemann-Pick C1 Like 1 Protein is critical for intestinal cholesterol absorption*. Science 2004;303:1201-4.
7. Catapano AL, Catapano L, Fellin R. *Intestinal cholesterol absorption: a pharmacological target for lowering of plasma cholesterol*. Ital Heart J 2004;5(Suppl.):779-84.
8. Garcia-Calvo M, Lisnock J, Bull HG, Hawes BE, Burnett DA, Braun MP, et al. *The target of ezetimibe is Niemann-Pick C1-Like 1 (NPC1L1)*. Proc Natl Acad Sci USA 2005;102:8132-7.
9. Kosoglou T, Statkevich P, Johnson-Levonas AO, Paolini JF, Bergman AJ, Alton KB. *Ezetimibe: a review of its metabolism, pharmacokinetics and drug interactions*. Clin Pharmacokinet 2005;44:467-94.
10. Darkes MJ, Poole RM, Goa KL. *Ezetimibe*. Am J Cardiovasc Drugs 2003;3:67-76.
11. Sudhop T, Lutjohann D, Kodal A, Igel M, Tribble DL, Shah S, et al. *Inhibition of intestinal cholesterol absorption by ezetimibe in humans*. Circulation 2002;106:1943-8.
12. Gagne C, Bays HE, Weiss SR, Mata P, Quinto K, Melino M, et al.; Ezetimibe Study Group. *Efficacy and safety of ezetimibe added to ongoing statin therapy for treatment of patients with primary hypercholesterolemia*. Am J Cardiol 2002;90:1084-91.
13. Ballantyne CM, Blazing MA, King TR, Brady WE, Palmisano J. *Efficacy and safety of ezetimibe co-administered with simvastatin compared with atorvastatin in adults with hypercholesterolemia*. Am J Cardiol 2004;93:1487-94.
14. Pearson TA, Denke MA, McBride PE, Battisti WP, Brady WE, Palmisano J. *A community-based, randomized trial of ezetimibe added to statin therapy to attain NCEP ATP III goals for LDL cholesterol in hypercholesterolemic patients: the ezetimibe add-on to statin for effectiveness (EASE) trial*. Mayo Clin Proc 2005;80:587-95.
15. Jacobson TA. *The safety of aggressive statin therapy: how much can low-density lipoprotein cholesterol be lowered?* Mayo Clin Proc 2006;81:1225-31.
16. 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.
17. Goldberg RB, Guyton JR, Mazzone T, Weinstock RS, Polis A, Edwards P, et al. *Ezetimibe/simvastatin vs atorvastatin in patients with type 2 diabetes mellitus and hypercholesterolemia: the VYTAL study*. Mayo Clin Proc 2006;81:1579-88.
18. Catapano AL, Davidson MH, Ballantyne CM, Brady WE, Gazzara RA, Tomassini JE, et al. *Lipid-altering efficacy of the ezetimibe/simvastatin single tablet versus rosuvastatin in hypercholesterolemic patients*. Curr Med Res Opin 2006;22:2041-53.
19. Efrati S, Averbukh M, Dishy V, Faygenzo M, Friedensohn L, Golik A. *The effect of simvastatin, ezetimibe and their combination on the lipid profile, arterial stiffness and inflammatory markers*. Eur J Clin Pharmacol 2007;63:113-21.
20. Pearson T, Ballantyne C, Sisk C, Shah A, Veltri E, Maccubbin D. *Comparison of effects of ezetimibe/simvastatin versus simvastatin versus atorvastatin in reducing C-reactive protein and low-density lipoprotein cholesterol levels*. Am J Cardiol 2007;99:1706-13.
21. Chenot F, Montant PF, Marcovitch O, Blaimont M, de Meester A, Descamps OS. *Co-administration of ezetimibe and simvastatin in acute myocardial infarction*. Eur J Clin Invest 2007;37:357-63.
22. Killilea T, Funk L. *Cost efficiency and formulary considerations for statin therapy*. Am J Manag Care 2006;12(Suppl.11):325-31.

Sezione di autovalutazione

1. Qual è il valore target del colesterolo LDL nel diabetico di tipo 2 secondo le Linee Guida EASD-ESC?

a. 70 mg/dl
b. 70-77 mg/dl
c. 100 mg/dl

2. Nello studio L-TAP, qual è la percentuale di pazienti che raggiungono il target lipidico?

a. 50%
b. 25%
c. 39%

3. Con quale dei seguenti farmaci ezetimibe presenta interazioni?

a. chinolonici
b. fibrati
c. ASA

4. Che cosa si intende per doppia inibizione?

a. un'azione combinata sulla sintesi e sul catabolismo del colesterolo
b. un'azione di riduzione sia sulla sintesi epatica che su quella renale del colesterolo
c. un'azione di riduzione della sintesi epatica e dell'assorbimento dal circolo entero epatico del colesterolo

Spie cutanee e management dermatologico nella malattia diabetica

Cute e diabete

Carmelo Schepis
U.O. Semplice di Dermatologia, Associazione "Oasi Maria SS." (IRCCS), Troina, Enna

PAROLE CHIAVE

Necrobiosi lipoidica • Granulomi anulari • Dermopatia diabetica • Piede diabetico

CORRISPONDENZA

CARMELO SCHEPIS
cschepis@oasi.en.it

Riassunto

Il diabete mellito, il più comune tra i disordini endocrini, sembra interessare la cute di chi ne è affetto almeno nel 30% dei casi. Di contro, la cute ha, tra le altre, la caratteristica di rendere visibile, talvolta, sulla sua superficie, gli stati di sofferenza di organi interni quali le ghiandole endocrine. Rivedendo quanto presente in letteratura, si nota che la dermopatia segue lo sviluppo del diabete, ma talvolta può precederlo anche di alcuni anni.
Le dermopatie relative al diabete possono essere classificate in quattro grandi gruppi:

1. malattie della pelle più o meno strettamente associate al diabete quali la necrobiosi lipoidica o i più comuni granulomi anulari;
2. infezioni cutanee;
3. manifestazioni cutanee di complicanze diabetiche, quali le ulcere neuropatiche;
4. reazioni cutanee ascrivibili alla terapia della malattia diabetica con insulina o ipoglicemizzanti orali.

In questo articolo sottolineeremo le maggiori patologie cutanee relazionabili al diabete con attenzione specifica al management delle stesse e in genere alla cura della cute dei diabetici.

Introduzione

Il diabete mellito (DM) è la più comune endocrinopatia e senza dubbio, per incidenza (nel mondo e anche sul nostro territorio nazionale, dove sembra ne siano affetti circa tre milioni di persone) e per i costi derivanti dalla sua gestione, ha le caratteristiche di una malattia sociale.
Al diabete si associano molteplici dermopatie, ed è comune per questi pazienti osservare manifestazioni cutanee che li portino, anche frequentemente, a consultare il proprio Medico di Medicina Generale (MMG) e quindi, se necessario, lo specialista dermatologo.
La cute del resto ha la caratteristica di rendere contezza epifanica di patologie di organi interni: "*Intus et in cute*" era il motto molto caro ai dermatologi del passato, che intuivano quale fosse il ruolo della pelle, "sentinella" o "spia" di eventi patologici sviluppatisi a carico di altri organi.
Normalmente la dermopatia si sviluppa dopo che il diabete si è manifestato, a dimostrare il danno provocato dall'iperglicemia sui tessuti. Può capitare, di contro, che la dermopatia preceda il manifestarsi dell'iperglicemia indirizzando, in tal caso, il medico al controllo metabolico [1 2].
Il tentativo di classificare in maniera corretta e didatticamente comprensibile i rapporti tra diabete e cute porta a selezionare almeno quattro gruppi di dermopatie:

1. il primo gruppo comprende le dermopatie spesso associate al DM, alcune quasi peculiari della malattia diabetica;
2. il secondo riguarda le comuni infezioni della pelle, sia batteriche sia micotiche;
3. il terzo comprende le dermopatie interpretabili quali complicazioni della malattia, come ad esempio il cosiddetto "piede diabetico";
4. l'ultima sezione riguarda le complicazioni cutanee causate dal trattamento del diabete con insulina o ipoglicemizzanti orali [3].

È presumibile che il primo e il terzo capitolo siano accorpabili in quanto patogeneticamente comprendono dermopatie causate dall'azione diretta della malattia diabetica sui vasi, nervi e quindi sulle altre componenti dell'organo cute.

Tra questi gruppi esamineremo alcune condizioni cliniche privilegiando quelle che abbiano un valore diagnostico quale spia del DM o soffermandoci sulla cura di quelle che possano concretamente beneficiare di un'adeguata terapia dermatologica. In questo articolo sottolineeremo le maggiori patologie cutanee relazionabili al diabete, con attenzione specifica al management delle stesse e in genere alla cura della cute dei diabetici. Per le condizioni più rare, quali ad esempio le dermatosi perforanti, o per tutte quelle in cui l'associazione con DM non sia dimostrata, ma spesso poco più che aneddotica, rimandiamo ai testi di dermatologia e alla vasta letteratura.

Dermopatie associate frequentemente al diabete

Necrobiosi lipoidica (NL)

Si tratta di un processo infiltrativo cronico a carico delle sedi pretibiali. Si presenta con placche giallo-rossastre di forma e dimensione variabile e con bordi irregolari e netti (Fig. 1). Spesso simmetrica, la lesione preferisce il sesso femminile e può insorgere prima che si sviluppi il diabete, a cui si associa in percentuale variabile ma verosimilmente corrispondente alla metà dei casi osservati [4]. Nei casi negativi sarà comunque opportuno seguire il paziente, che per il resto presenterà quasi sempre familiarità per diabete [3 5]. Ne è colpito circa l'1% dei diabetici. Le placche possono tendere nel tempo a un'ulcerazione centrale torpida. Si tratta di un fenomeno necrobiotico che interessa il derma a tutto spessore con aspetti di vasculite e infiltrati macrofagici e linfocitari. Dal punto di vista eziologico sembra interpretabile alla stregua di una microangiopatia condizionata da eventi immunomediati e in cui si riscontrano alterazioni della chemiotassi neutofilica e aumento dell'aggregazione piastrinica [2]. Alcuni autori sottolineano l'importanza dei traumi nella genesi della NL. Considerata la possibile genesi, si può trattare con steroidi topici (da preferire, in questi casi, quelli molto potenti) con un ciclo di terapia di un mese prima del controllo avendo cura di interromperla dopo 4-5 giorni di applicazione continuata, per il fine settimana, onde evitare il cosiddetto fenomeno della "tachifilassi", cioè la perdita di efficacia del cortisonico [6]. Anche l'acido acetilsalicilico è comunemente usato a causa della sua azione sull'aggregazione piastrinica con riscontri alterni [7 8]. Altri, su singoli casi, riportano dell'uso in alternativa della nicotinamide o della clofazimina [2]. Da prendere in considerazione l'uso della colchicina (1 mg/kg/die) quale inibitore della chemiotassi neutrofilica o della pentossifillina con lo scopo di migliorare il microcircolo. Tra le nuove segnalazioni, da considerare quella dell'uso dei cosiddetti farmaci biologici antagonisti del *Tumor Necrosis Factor* (TNF) [9], anche se l'elevato costo degli stessi e la scarsa esperienza nei riguardi di possibili e gravi effetti collaterali inducono a considerarli ad oggi, riguardo la NL, quale virtuosismo terapeutico e culturale.

Granulomi anulari (GA)

Si tratta di lesioni papulo-nodulari, circolari, talvolta arciformi, di colore roseo giallastro, dai bordi rilevati e più accesi, di dimensioni variabili da pochi mm al palmo di una mano, singole o multiple, occasionalmente disseminate ma più spesso con distribuzione acrale (Fig. 2), in particolare sul dorso delle mani e dei piedi, alle caviglie, ai polsi, con insorgenza preferenziale nel primo decennio di vita anche se nessuna età sembrerebbe risparmiata [10-12]. Sostenuti dal punto di vista istologico dalla necrobiosi, presentano in più lo specifico infiltrato istiocitario con disposizione a "palizzata". Sui reali rapporti con la malattia diabetica dell'infanzia permangono interpretazioni discordanti anche se, soprattutto nei casi disseminati e nei rari casi perforanti, si suole indagare sulle eventuali discrasie metaboliche e appare significativa l'associazione con il diabete [10 12]. Recentemente in 11 soggetti di un gruppo di 15 bambini affetti da almeno 5 lesioni ascrivibili a GA è stata documentata una storia familiare positiva per DM con valori sierici di insulina significativamente più bassi rispetto al gruppo di controllo [13]. Spesso asintomatici e autorisolutivi nel volgere di

Figura 1.
Necrobiosi lipoidica in sede pretibiale. Placca giallo-rossastra con teleangectasie centrali e bordi più scuri.

Figura 2.
Granulomi anulari. Dorso delle mani: placche anulari, rosso-brunastre, poco infiltrate con bordi più evidenti.

un anno circa, ma soggetti a possibili recidive [14], possono beneficiare di una terapia steroidea locale o di applicazioni di azoto liquido (crioterapia), mentre dal punto di vista sistemico si può far ricorso all'uso dei vasodilatatori periferici e cortisonici [12] o, come in uso negli ultimi anni soprattutto in alcune scuole italiane, alla nimesulide (sembrerebbe con buoni risultati, ma non vi è traccia in letteratura internazionale) per cicli di cura di almeno un mese.

Bullosis diabeticorum (BD)

È un'espressione morfologica strettamente legata al DM, tanto da prenderne la denominazione.
Si riscontra prevalentemente nei diabetici adulti e anziani con relativa frequenza (0,5%) [3].
Le bolle, aflegmasiche, appaiono sulla cute del terzo distale degli arti inferiori o sul dorso dei piedi, e possono contenere siero, se più superficiali, o aver contenuto prevalentemente ematico se più profonde con clivaggio sub-epidermico. Risolvono lentamente, nel giro di qualche settimana, senza evidente traccia cicatriziale o con leggera atrofia nei casi più profondi, quelli con contenuto ematico. Un ruolo eziologico, vista la sede, potrebbe essere facilmente attribuibile ai piccoli traumi che si assommerebbero alla microangiopatia che di base caratterizza il DM, anche se sul ruolo dei microtraumi alcuni autori esprimono riserve dovute al contemporaneo prodursi di bolle in diverse zone degli arti [2].
In diagnosi differenziale naturalmente le malattie bollose dell'età adulta e senile, con particolare attenzione al pemfigoide bolloso, caratterizzato comunque da bolle tese e flegmasiche e, qualora si ricorresse a metodiche diagnostiche bioptiche, da immunofluorescenza positiva, lineare, al clivaggio dermo-epidermico, al contrario di quanto riferito nella BD [1], la cui immuno-fluorescenza indiretta sarà negativa. Utile lo svuotamento della bolla con ago sterile, la detersione con soluzione a base di clorexidina seguita dalla medicazione con antibatterici in soluzione acquosa o idroalcolica. Da evitare assolutamente l'applicazione di polveri.

Dermopatia diabetica (DD)

Gli studi sull'argomento la indicano quale la più comune dermopatia associata a DM. Sicuramente sottostimata in quanto asintomatica, venne descritta per la prima volta negli anni '60 nei paesi scandinavi [2], enfatizzandone da allora il rapporto con l'endocrinopatia. Si tratta di papule, in sede pretibiale e sulla superficie laterale delle caviglie, rosee, inizialmente di piccole dimensioni, 0,5-1 cm, poi confluenti anche in larghe placche e tendenti al colore più bruno, specialmente nei pazienti più anziani, con accenni di atrofia e fine desquamazione. Pare che ne sia affetta soprattutto la popolazione maschile, che presenta la dermopatia nel 70% dei casi dai 60 anni in poi. Molto frequente, quindi, ma non patognomonica, potendosi anche osservare in anziani non diabetici [3]. La predilezione per l'area pretibiale fa accostare la DD alla NL, dalla quale si distingue, nei casi dubbi (ma la diagnosi clinica non è difficile), grazie all'istopatologia che è caratteristica nella NL e aspecifica nella DD. Anche per la DD vengono ipotizzati meccanismi di scatenamento dovuti a traumi che sarà bene evitare, ove possibile [2]. Recentemente uno studio di elettrofisiologia ha documentato il ruolo della neuropatia nella genesi della DD che quindi assurge a segno cutaneo indicativo di danno nervoso [4]. LA DD sarebbe così interpretabile quale complicanza del DM e, dal punto di vista classificativo, meglio inquadrabile nel terzo capitolo della nostra disamina.
Anche se asintomatica, è bene mantenere un'adeguata idratazione della cute affetta con preparati contenenti urea, in percentuale variabile dal 3 al 10% secondo le necessità, e cicli [6] con cortisonici topici non fluorurati di media potenza.

Acanthosis nigricans (AN)

È caratterizzata clinicamente da papule brune, morbide e ipercheratosiche, di discrete dimensioni, simmetriche, ai lati del collo, ai cavi ascellari e in sede inguinale. È dovuta alla stimolazione, da vari fattori di crescita, della cute delle aree affette. Associata a numerose patologie, anche tumorali, risulta essere quasi un prototipo di segno sentinella.
Il termine di *acanthosis* non risulta appropriato dal punto di vista istopatologico poiché la dermopatia è invece caratterizzata da papillomatosi e ipercheratosi con aumento del pigmento solo nello strato basale dell'epidermide. Interpretabile in alcuni casi come epifenomeno di insulino-resistenza [5 6], in almeno due situazioni la AN si può associare al DM: la prima nei casi giovanili insulino-dipendenti, la seconda nei casi di cosiddetta pseudo-AN, in giovani obese che presentano un certo grado di iperinsulinemia o di resistenza all'ormone. In questi casi il decremento della massa grassa ne facilita la spontanea risoluzione. Il trattamento con metformina, ove indicato [7], e l'applicazione topica di calcipotriolo [8] sembrano fornire risultati apprezzabili.

Ispessimento della cute (IC)

Sotto questa dizione possiamo accorpare almeno tre condizioni caratterizzate appunto dall'ispessimento della cute senza che sulla stessa si svelino significative lesioni:

1. una sorta di sclerosi acrale può complicare, in non pochi casi, il diabete giovanile portando a una ridotta mobilità che impedisce, ad esempio, di congiungere le mani come se si fosse in preghiera [1 9];
2. un ispessimento della cute del dorso delle mani senza alterazioni funzionali si riscontra in una buona percentuale (20-30%) dei soggetti affetti da entrambe le forme di DM; le condizioni 1 e 2 vengono comunemente indicate, assommandole, con il termine di "mano diabetica";
3. il più caratterizzante *scleredema adultorum*, con evidente ispessimento della cute del dorso e del collo, in soggetti obesi, affetti da DM dell'adulto.

Il meccanismo patogenetico dell'IC sembra dovuto a un abnorme incremento della glicosilazione del collagene, anche se la patogenesi del fenomeno non è ancora del tutto chiarita [9]. Il controllo del peso e del DM sembrano comunque migliorare, in qualche modo, queste condizioni di IC.

Comuni infezioni della pelle

Le comuni infezioni, batteriche e fungine, costituivano un tempo serie complicanze del DM.
L'antibioticoterapia e l'avvento, negli ultimi due decenni, di mo-

lecole antimicotiche efficaci e maneggevoli hanno modificato in gran parte il peso di queste complicanze nella qualità di vita dei pazienti. Sarà utile ricordare che tra le forme sostenute da batteri, le foruncolosi recidivanti o il più raro erisipela possono indirizzarci a sospettare il DM.
Più comunemente, il paziente affetto da DM, in particolare se obeso, può sviluppare una manifestazione intertriginosa sostenuta da *candida albicans*. Questo avviene selettivamente su zone di macerazione come la piega sottomammaria in donne obese, dove alla periferia si osserva una pustolosi satellite, o in sede inguinale e interglutea, più frequentemente negli uomini, o nel terzo e quarto spazio interdigitale delle mani [3] dove, nelle casalinghe, un ruolo patogenetico giocano i detersivi particolarmente efficaci e aggressivi sul tegumento e il permanere di umidità tra gli stessi spazi. Ricordiamo inoltre le frequenti, pruriginosissime vulvo-vaginiti, le meno comuni balano-postiti, la cheilite angolare, la perionissi, anch'essa appannaggio delle massaie.
La terapia locale con topici a base di imidazolici e, ove necessario, quella per os con molecole analoghe quali itraconazolo o fluconazolo portano alla rapida guarigione che però non proteggerà dalle recidive. Per evitarle sarà necessario eliminare o ridurre l'umidità delle zone intertriginose, oltre, naturalmente, creare condizioni sfavorevoli alla candida. Restano comunque perplessità sulla concreta efficacia quali coadiuvanti o preventivi dei detergenti: una pletora tra medicati e non, a pH ora alcalino, ora acido.

Complicazioni del diabete

Piede diabetico (PD)

Si tratta senza alcun dubbio della maggiore complicanza cutanea del DM, sia per frequenza sia per prognosi.
Ancora oggi l'impatto sociale risulta elevato e il DM costituisce la causa più importante di amputazione dell'arto inferiore negli Stati Uniti [3], dove si stima che siano 90.000 i casi di amputazione degli arti inferiori dovuti a DM in un anno [10]. Dal punto di vista clinico, con il termine di PD intendiamo una polineuropatia acrale con perdita di sensibilità termica e dolorifica e della funzione motoria. Il paziente è quindi soggetto da un lato a procurarsi danni per occasionali traumi, dall'altro a distribuire erroneamente il carico a livello plantare con successiva formazione di callosità. Dette callosità andranno soggette a perdite di sostanza producendo, quindi, delle ulcere neuropatiche lungo l'arco plantare, i polpastrelli delle dita o i margini laterali dei piedi. Le stesse ulcere, tondeggianti e indolenti, saranno soggette a possibile infezione con fenomeni di cellulite, osteomielite e infine gangrena [11].
Il paziente dovrà quindi utilizzare delle misure di profilassi per i suoi piedi, evitando di portar via le callosità che invece potranno essere gestite con blandi cheratolitici a base di urea (al 30%), e adoperando calzature ortopediche su misura prescritte dal medico podologo, in modo tale da distribuire e scaricare il peso corporeo in maniera equilibrata. La terapia si avvarrà dei presidi atti a migliorare il microcircolo (aspirina, pentossifillina), mentre per le complicanze infettive sulle ulcere l'antibioticoterapia sarà prevalentemente per os nelle forme lievi. Nelle situazioni severe è da preferire l'ospedalizzazione e la via di somministrazione intravenosa in prima battuta seguita, al miglioramento, da terapia per os [12 13]. I germi maggiormente implicati nelle infezioni delle ulcere sono lo *Staphylococcus aureus* e lo Streptococco β-emolitico. *Pseudomonas aeruginosa* è invece più spesso implicata nelle infezioni più severe [11 12]. A tal proposito la risonanza magnetica costituisce la metodica di analisi per immagini più sensibile, permettendo di definire la compromissione dei tessuti molli e delle ossa. La terapia sistemica è da protrarsi per parecchie settimane, da 12 a 24 in base alla gravità dell'infezione [13]. Assolutamente inutili, se non nocive, le polveri antibiotiche applicate sulle ulcere.

Dermopatie iatrogene (DI)

Negli ultimi anni le dermopatie causate dall'uso degli ipoglicemizzanti orali o dell'insulina sono notevolmente diminuite grazie alla commercializzazione di prodotti più "maneggevoli". In particolare, le reazioni dovute all'uso di sulfaniluree, un tempo presenti nel 5% dei pazienti sottoposti a quel trattamento [5]. Si trattava prevalentemente di *rash* maculo-papulosi, morbilliformi, che comparivano dopo un paio di mesi di assunzione del farmaco per risolvere spontaneamente malgrado la somministrazione non venisse interrotta. Più raramente venivano segnalate reazioni di fotosensibilizzazione o eruzioni lichenoidi diffuse. Le stesse sulfaniluree erano inoltre responsabili di una frequente reazione che si sviluppava circa 15 minuti dopo l'assunzione di alcol e che comprendeva un marcato rossore *flushing*, cefalea, tachicardia, tendente a spegnersi nel giro di un ora [3].
Le reazioni di tipo allergico, sistemiche, dovute all'insulina, sono altresì molto diminuite con l'uso di prodotti purificati e dell'insulina ricombinante, e attualmente meno dello 0,2% dei pazienti produce reazioni di tipo allergico quali orticaria o, in casi veramente rari e sfortunati, anafilassi [5].
Ma la più caratteristica DI dovuta all'iniezione insulinica è la cosiddetta "lipodistrofia". Prevalentemente si assiste, in sede di ripetuta iniezione, al formarsi di una zona depressa dovuta ad atrofia del tessuto adiposo, forse per un'azione lipolitica dell'insulina, "lipoatrofia". Particolarmente predisposti sembrano le donne e i bambini, soprattutto alle cosce, dove si accumula più tessuto adiposo. La rotazione della sede di iniezione e l'uso di insulina ricombinante hanno ridotto in maniera sensibile l'inconveniente [3 14 15]. Comune anche una reazione di ipertrofia, una sorta di granuloma da corpo estraneo nei confronti del farmaco (in questi casi si parla di "lipoipertrofia"). Sembra che nessuna insulina abbia però ridotto il rischio di questa reazione [15].

Bibliografia

1 Huntley AC. *Cutaneous manifestations of diabetes mellitus*. Dermatol Clin 1989;7:531-46.

2 Jelinek JE. *The skin in diabetes*. Diabet Med 1993;10:201-13.

3 Ferringer T, Miller F. *Cutaneous manifestations of diabetes mellitus*. Dermatol Clin 2002;20:483-92.

4 Cohen O, Yaniv R, Karasik A, Trau H. *Necrobiosis lipoidica and diabetic control revisited*. Med Hypotheses 1996;46:348-50.

5 Paron NG, Lambert PW. *Cutaneous manifestations of diabetes mellitus*. Prim Care 2000;27:371-83.

6 du Vivier A, Stoughton RB. *Tachyphylaxis to the action of topically applied corticosteroids*. Arch Dermatol 1975;111:581-3.

7 Quimby SR, Muller SA, Schroeter AL, Fuster V, Kazmier FJ. *Necrobiosis lipoidica diabeticorum: platetsurvival and response to platet inhibitors*. Cutis 1989;43:213-6.

8 Beck HI, Bjerring P. *Skin blood flow in necrobiosis lipoidica during treatment with low-dose acetylsalicylic acid*. Acta Derm Venereol 1988;68:364-5.

9 Zechner JA, Stern DW, Lebwohl M. *Treatment of necrobiosis lipoidica with the tumor nerosis factor antagonist etarnercept*. J Am Acad Dermatol 2006;54(Suppl.2):120-1.

10 Studer EM, Calza AM, Saurat J-H. *Precipitating factors and associated diseases in 84 patients with granuloma annulare: a retrospective study*. Dermatology 1996;193:364-8.

11 Peñas PF, Jones-Caballero M, Fraga J, Sánchez-Pérez J, García-Díez A. *Perforating granuloma annulare*. Int J Dermatol 1997;36:340-8.

12 Tan HH, Goh CL. *Granuloma annulare: a review of 41 cases at the national skin center*. Ann Acad Med Singapore 2000;29:714-8.

13 Kakourou T, Psychou F, Voutetakis A, Xaidara A, Stefanaki K, Dacou-Voutetakis C. *Low serum insulin values in children with multiple lesions of granuloma annulare: a prospective study*. J Eur Acad Dermatol Venereol 2005;19:30-4.

14 Patrizi A, Neri I, Guerrini V, Marini R, Fiorillo L. *Granuloma annulare: clinical and laboratory findings in a pediatric group of patients*. Acta Derm Venereol (Stockh) 1996;76:326-8.

15 Richardson T, Kerr D. *Skin-related complications of insulin therapy: epidemiology and emerging management strategies*. Am J Clin Dermatol 2003;4:661-7.

Sezione di autovalutazione

1. La necrobiosi lipoidica colpisce:

a. gli arti superiori
b. le regioni pretibiali
c. il tronco
d. qualsiasi segmento corporeo

2. I granulomi anulari sono:

a. sempre legati al diabete
b. pruriginosi
c. frequenti negli anziani
d. più frequenti nell'infanzia

3. L'*acanthosis nigricans* è patologia:

a. tipica dei giovani obesi
b. autorisolutiva
c. infiammatoria cronica
d. infettiva

4. Il piede diabetico è:

a. raramente osservabile
b. presente solo negli obesi
c. complicanza grave e invalidante
d. poco curabile

5. Le complicanze iatrogene del diabete sono:

a. sempre frequenti
b. divenute più rare grazie ai nuovi prodotti
c. dovute solo all'insulina
d. dovute solo agli ipoglicemizzanti orali

prevenzione del diabete e del rischio cardio♥ascolare

diabetenograzie

Il diabete è in drammatico aumento, ma impedire che si sviluppi, o, comunque, rimandarlo di molti anni è possibile. Lo confermano numerosi studi scientifici.

Per questo l'Associazione medici diabetologi ha deciso di impegnarsi nella prevenzione sviluppando un sito web dedicato a chi vuole prevenire il diabete.

Una grafica simpatica e testi che coprono tutti gli aspetti della prevenzione e insistono su alimentazione, esercizio fisico, frequenti controlli e sul dialogo con i medici di famiglia.

Un sito per tutti, da consigliare a tutti, che ha un indirizzo facile da ricordare: **www.diabetenograzie.it**. Un nome che è tutto un programma!

AMD comunicAZIONE

Prevalenza e associazione di microalbuminuria e insufficienza renale cronica in una popolazione di soggetti diabetici seguiti presso il Centro Diabetologico ASL Caserta 1

Giuseppe Maria Pozzuoli, Mario Laudato, Antonio Olivadese

Centro Sovradistrettuale di Diabetologia ASL CE 1, Maddaloni, Caserta

PAROLE CHIAVE

Diabete mellito • Microalbuminuria • Insufficienza renale cronica

CORRISPONDENZA

GIUSEPPE MARIA POZZUOLI
gpozzu@alice.it

Riassunto

Alcuni studi hanno evidenziato che la presenza di insufficienza renale cronica (IRC), in particolare nella sua forma lieve e soprattutto nei soggetti anziani, è molto più frequente di quanto non si creda [1 2]. Con il nostro lavoro abbiamo voluto calcolare la prevalenza di IRC e di microalbuminuria e studiare la loro associazione in una coorte di soggetti diabetici seguiti presso il nostro Centro Diabetologico.

La valutazione della funzione renale è stata eseguita utilizzando la formula proposta dalla *National Kidney Foundation* [3] e dall'*American Society of Nephrology*, la *MDRD Study Equation*, che ci permette di stimare, in maniera molto semplice e con notevole precisione, la velocità di filtrazione glomerulare (GFR) senza dover eseguire la *clearance* della creatinina [4-6].

I nostri dati confermano un'alta prevalenza di IRC, definita come velocità di filtrazione glomerulare stimata < 60 ml/min, tra i nostri pazienti diabetici e dimostrano che in più del 66% dei casi questa anomalia non si associa a microalbuminuria; questo risultato non era ascrivibile all'utilizzo degli inibitori del sistema renina-angiotensina poiché in un'analisi successiva, che ha coinvolto solo i pazienti che non facevano uso di tali farmaci, il dato dell'assenza di microalbuminuria nei soggetti con insufficienza renale cronica è stato confermato in una percentuale addirittura superiore (72%).

Tutto ciò è perfettamente in accordo con quanto già evidenziato da MacIsaac nel suo studio [7], e sembra indicare che nella progressione della nefropatia diabetica la fase microalbuminurica non debba necessariamente precedere la comparsa di IRC, ma al contrario quest'ultima anomalia spesso potrebbe costituire la manifestazione d'esordio delle complicanze croniche renali della malattia diabetica.

Disegno dello studio e metodi

Nel nostro Centro Diabetologico viene utilizzato, ormai da alcuni anni, il software Eurotouch ver.7.0.82 per la gestione delle cartelle cliniche informatizzate; da questo archivio elettronico abbiamo selezionato i pazienti per i quali erano disponibili tutti i dati che abbiamo scelto di analizzare nel nostro studio, vale a dire: sesso, razza, età, tipo diabete, durata diabete, peso, altezza, creatininemia, microalbuminuria.

I soggetti per i quali mancavano uno o più dei suddetti dati sono stati esclusi dalla nostra analisi. In questo modo abbiamo arruolato 709 pazienti diabetici, escludendone almeno altrettanti.

Per molti pazienti erano disponibili più dati relativi ad alcuni parametri quali peso, creatinina e microalbuminuria, che sono stati rilevati più volte in tempi diversi, pertanto abbiamo scelto di indicare per ogni paziente la media di tutti i valori disponibili. Questo ci è sembrato il dato più appropriato per uno studio di prevalenza come il nostro, soprattutto per quanto riguarda la microalbuminuria che, come è noto, presenta ampie oscillazioni nel tempo e l'esito positivo o negativo dovrebbe essere confermato da almeno due valori su tre rilevati in occasioni diverse.

La microalbuminuria è stata determinata su un campione di urine del mattino; è stata diagnosticata microalbuminuria positiva quando la media delle determinazioni era maggiore o uguale a 30 mg/l, il GFR (*Glomerular Filtration Rate*) stimato è stato calcolato con la formula abbreviata

Tabella I. *Caratteristiche generali della popolazione studiata.*

Pazienti n.	709
SESSO	
M	329
F	380
TIPO DIABETE	
Tipo 2	675
Tipo 1	32
Altri	2
ETÀ	
Età media	63,01
DS	11,1
DURATA DIABETE	
Media	11,5
DS	8,6
BMI	
Media	29,3
DS	5,16

DS: deviazione standard; BMI: indice di massa corporea.

MDRD (*Modification of Diet in Renal Disease*), è stata diagnosticata insufficienza renale con un valore di GFR < 60 ml/min per 1,73 mq di superficie corporea (*Body Surface Area* [BSA]) [8 9].

Risultati

La nostra casistica di 709 pazienti diabetici presenta le caratteristiche di base descritte nella Tabella I.
La prevalenza di microalbuminuria (≥ 30 mg/l) è del 21,3%, perfettamente sovrapponibile a quanto rilevato in altri studi osservazionali su popolazioni di soggetti diabetici (DAI [*Diabetes and Informatics*]: 22% [10], SFIDA [*Survey of risk Factor in Italian Diabetic subjects by AMD*]: 21%, QuED [*Qualità dell'assistenza ed Esito nei pazienti con Diabete di tipo 2*]: 20%), mentre la prevalenza di creatininemia > 1,3 mg% è del 4,94%.
Sulla base del GFR stimato (Fig. 1) abbiamo suddiviso i nostri pazienti in quattro categorie: con normale funzionalità renale (≥ 60 ml/min per 1,73 mq), con insufficienza renale cronica di grado moderato (30-59 ml/min), severo (29-15 ml/min) e terminale (< 15 ml/min) (Fig. 2).
Il numero di soggetti con valore inferiore a 60 ml/min per 1,73 mq è più del doppio dei soggetti con creatininemia > 1,3 mg%, in percentuale 11,71%.
Si osserva inoltre un'associazione inversa significativa tra GFR stimato ed età (coefficiente di correlazione r = -0,4127, p <

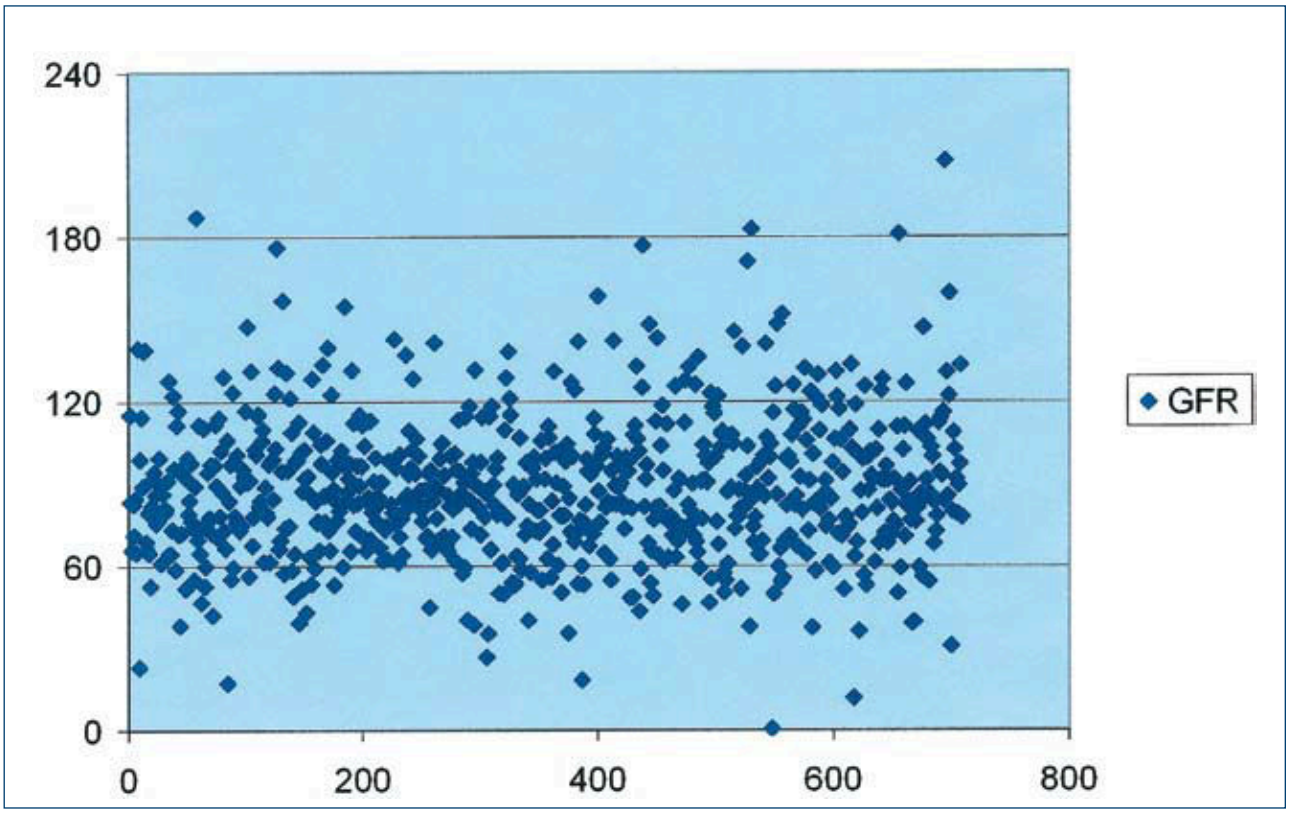

Figura 1.
GFR nella popolazione studiata.

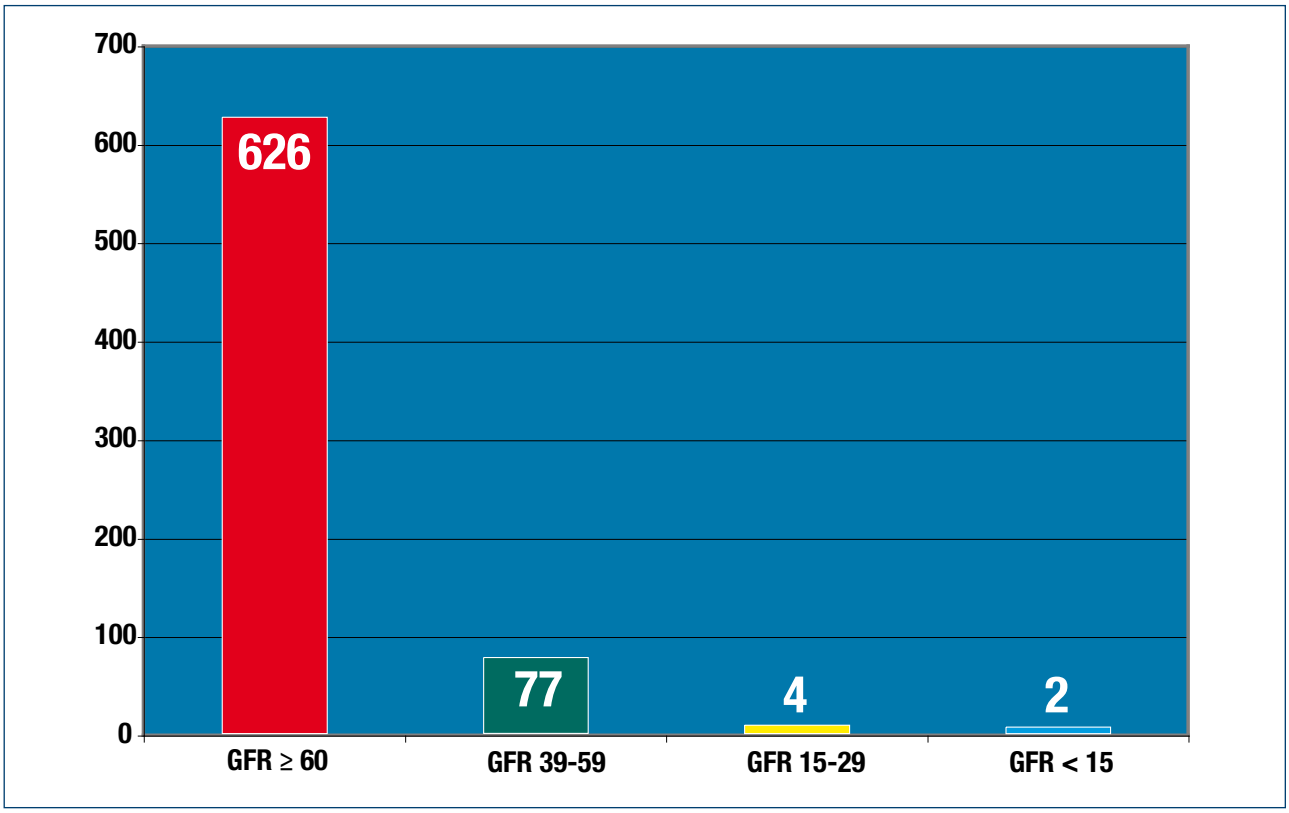

Figura 2.
Stima del GFR con la formula abbreviata MDRD.

0,0001), tra GFR e durata diabete, anche se con coefficiente di correlazione più basso ($r = -0,2069$, $p < 0,0001$), e sesso; nelle donne il GFR è più basso (media GFR M = 95,31 ml/min, media GFR F = 82,89 ml/min, $p < 0,0001$), e questo dato non si spiega con la differenza di età tra i due sessi, che è in media di solo due anni più alta nel sesso femminile; infatti il test di Student, che confronta le due medie di età dei due sessi, non raggiunge la significatività statistica ($p = 0,038$).
Un'altra analisi che abbiamo condotto ha riguardato l'associazione tra GFR stimato e microalbuminuria: tra i soggetti con GFR < 60 ml/min solo un terzo (33,73%) presenta anche microalbuminuria, mentre i due terzi (66,27%) hanno un'escrezione renale di albumina perfettamente normale (Fig. 3); tuttavia, tra i soggetti con GFR < 60 ml/min la prevalenza di microalbuminuria è più alta rispetto ai soggetti con GFR normale. Infatti tra questi ultimi la microalbuminuria è del 19,65% contro il 33,73% rilevato tra i pazienti con insufficienza renale cronica, e questa differenza, utilizzando il test chi quadro, è statisticamente significativa con $p = 0,0032$, pertanto tra le due alterazioni esiste una certa associazione.
La relazione esistente tra il GFR stimato e le altre variabili : età, durata del diabete e microalbuminuria, è stata studiata in maniera più approfondita con un'altra analisi statistica, la regressione lineare multipla, che ha confermato la presenza di una significativa relazione fra il GFR e le altre variabili nel loro complesso (coefficiente di correlazione multipla $r = 0,438$, $p < 0,0001$); in aggiunta utilizzando questo tipo di indagine è stato possibile valutare l'effetto di ogni singola variabile sul GFR, eliminando l'azione confondente delle altre .
Per condurre quest'ultima analisi abbiamo ricavato dall'equazione di regressione multipla i coefficienti di regressione parziale per ogni variabile e li abbiamo divisi per i rispettivi errori standard e quindi, utilizzando la statistica T di Student a due code, abbiamo ottenuto i corrispondenti valori di probabilità. I risultati hanno mostrato una relazione inversa altamente significativa tra GFR stimato e microalbuminuria (t: -10,99, $p < 0,001$), tra questo e l'età (t: -3,65, $p < 0,001$), mentre non è stata raggiunta la significatività tra GFR e durata diabete (t: -1,78, $p > 0,05$).
Si conclude che la funzione renale è influenzata, secondo una relazione lineare indipendente e al netto delle variazioni provocate dalle altre variabili, sia dalla microalbuminuria che dall'età in maniera statisticamente significativa, mentre la durata del diabete mostra una correlazione che se considerata indipendentemente dalle altre non raggiunge la significatività statistica.

Discussione

Come già dimostrato da altri studi [11 12], la determinazione della sola creatininemia non è sufficiente a evidenziare i soggetti affetti da insufficienza renale cronica negli stadi iniziali; anche nei soggetti diabetici della nostra casistica, pertanto, bisogna sempre calcolare il GFR stimato che appare un esame molto più sensibile soprattutto negli anziani.

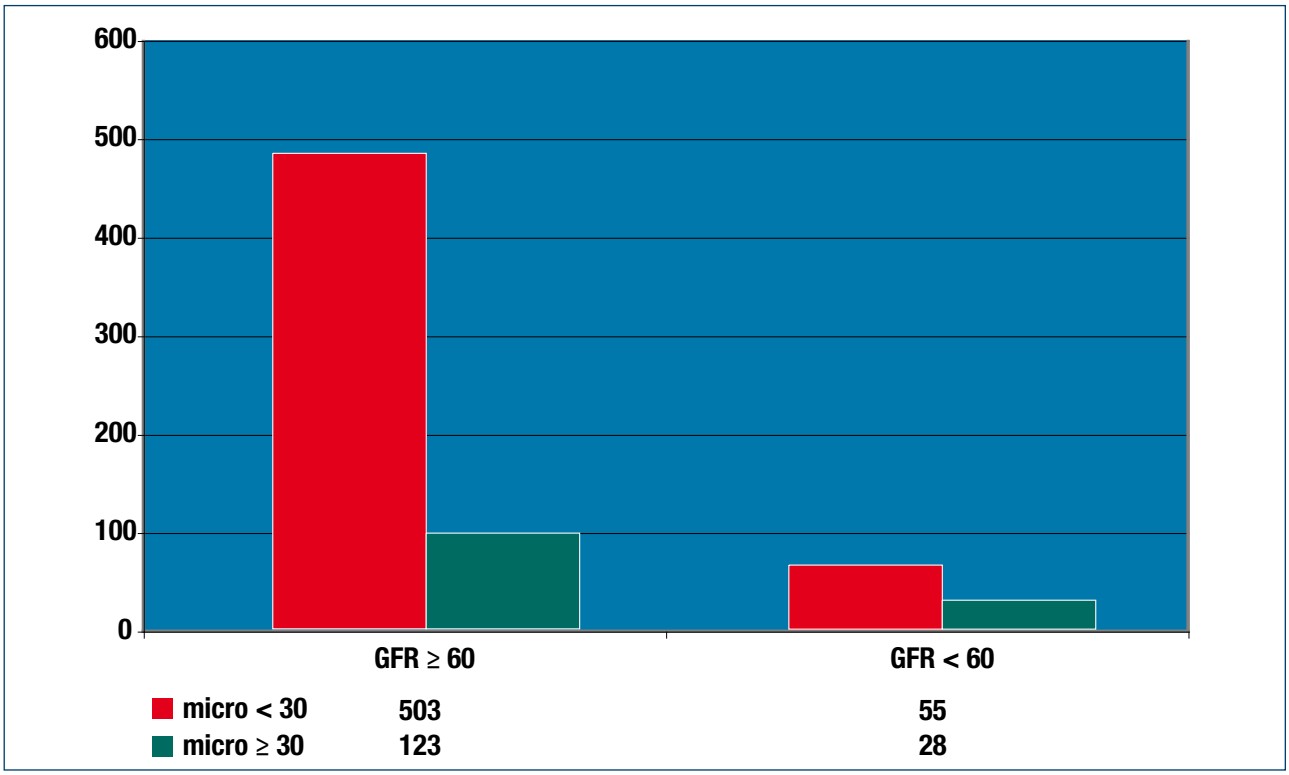

Figura 3.
Associazione tra GFR stimato e microalbuminuria.

La prevalenza di insufficienza renale cronica, soprattutto quella di media entità (GFR mq 1,73 tra 30 e 59 ml/min), è molto più frequente di quanto non si creda, infatti si riscontra nell'11,7% dei pazienti diabetici seguiti nel nostro Centro, e questo ci impone di prestare maggiore attenzione nel dosaggio dei farmaci, soprattutto quelli che vengono eliminati attraverso il rene, e nell'utilizzo di farmaci o associazioni potenzialmente nefrotossiche.
Altro dato che emerge dal nostro lavoro, incrociando i valori del GFR stimato con quelli della microalbuminuria, è che tra i soggetti con GFR < 60 ml/min esiste una percentuale molto alta di normoalbuminuria, praticamente i due terzi (66,27%) presentano una normale escrezione urinaria di albumina. Questo risultato può essere determinato, almeno in parte, dall'uso degli inibitori del sistema renina-angiotensina (SRA), che in realtà sono utilizzati molto spesso nei nostri pazienti e che con la loro azione sull'emodinamica renale possono aver incrementato il numero di soggetti normoalbuminurici, tanto nel gruppo con GFR nella norma che in quello con basso GFR.
Per questo motivo abbiamo condotto un'altra analisi selezionando 298 soggetti (il 42% degli originari 709) che non utilizzavano tali inibitori (le caratteristiche di questa sottopopolazione sono riportate nella Tab. II.)
Si può notare che l'età media è leggermente inferiore e anche la durata media del diabete, ma i dati più importanti sono una prevalenza più bassa della microalbuminuria (14,4% *vs.* 21,3%) e dell'insufficienza renale (7,4% *vs.* 11,7%), che potrebbero essere dovuti alla lieve differenza d'età ma soprattutto al fatto che tra

Tabella II. *Pazienti che non utilizzano inibitori SRA.*

SESSO		
M	155	
F	143	
TIPO DIABETE		
Tipo 2	273	
Tipo 1	24	
Altri	1	
ETÀ		
Età media	59,3	
DS	12,3	
DURATA DIABETE		
Media	10,6	
DS	8,3	
BMI		
Media	27,61	
DS	5	
Microalbuminuria ≥ 30 mg/l	43	14,40%
GFR ml/min mq1,73 < 60	22	7,40%
GFR < 60 e Microalbuminuria ≥ 30	16	72,70%

DS: deviazione standard; BMI: indice di massa corporea.

questi soggetti che non assumono inibitori SRA la frequenza con la quale si riscontra ipertensione arteriosa è senz'altro inferiore e com'è noto quest'ultima si associa sia a microalbuminuria sia a insufficienza renale cronica.
Nella sottopopolazione di coloro che non presentano in terapia inibitori SRA l'associazione tra insufficienza renale cronica e normoalbuminuria si verifica in ben il 72,7% dei soggetti, e anche se il numero è scarso, la percentuale è addirittura più alta rispetto al totale della nostra popolazione.
È dunque possibile affermare che, come altri studi hanno dimostrato [7 13], nella nostra popolazione di diabetici l'insufficienza renale cronica non è necessariamente associata a microalbuminuria. Uno dei due esami da solo non è sufficiente per diagnosticare la nefropatia diabetica, ma bisogna sempre calcolare anche il GFR con la formula MDRD in modo da evidenziare quei soggetti che, pur essendo nefropatici, mostrano una normale microalbuminuria.
Ormai è ben noto che la nefropatia diabetica non procede per stadi rigidamente progressivi, come si credeva in passato, ma si può presentare con caratteristiche diverse esordendo direttamente con riduzione del filtrato glomerulare e senza passare per la fase microalbuminurica [7].
Dall'analisi dei nostri dati si evince comunque che tra le due alterazioni tipiche della nefropatia diabetica, e cioè la microalbuminuria e la riduzione del GFR, esiste una certa associazione, nel senso che la presenza dell'una condiziona una maggiore probabilità della presenza anche dell'altra.
Anche questo risultato è in accordo con quanto rilevato nel già citato studio di MacIsaac [7].

Bibliografia

1. Garg AX, Kiberd BA, Clark WF, Haynes RB, Clase CM. *Albuminuria and renal insufficiency prevalence guides population screening: results from the NHANES III.* Kidney Int 2002;61:2165-75.
2. Christensen PK, Gall MA, Parving HH. *Course of glomerular filtration rate in albuminuric type 2 diabetic patients with or without diabetic glomerulopathy.* Diabetes Care 2000;23(Suppl.2):B14–20.
3. National Kidney Foundation. *K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. Kidney Disease Outcome Quality Initiative.* Am J Kid Dis 2002;39(2 Suppl.2):S1-246.
4. Levey AS, Greene T, Kusek J, Beck G. *A simplified equation to predict glomerular filtration rate from serum creatinine (abstract).* J Am Soc Nephrol 2000;11:155A.
5. Levey, A, Bosch, J, Lewis, JB, Greene, T, Rogers, N, Roth, D. *A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation.* Ann Intern Med 1999;130:461-70.
6. Levey AS. *Measurement of renal function in chronic renal disease.* Kidney Int 1990;38:167-84.
7. MacIsaac RJ, Tsalamandris C, Panagiotopoulos S, Smith TJS, McNeil KJ, Jerums G. *Nonalbuminuric renal insufficiency in type 2 diabetes.* Diabetes Care 2004;27:195-200.
8. Levey AS, Adler S, Caggiula AW, England BK, Greene T, Hunsicker LG, et al. *Effects of dietary protein restriction on the progression of advanced renal disease in the Modification of Diet in Renal Disease Study.* Am J Kidney Dis 1996;27:652-63.
9. Levey AS, Coresh J, Balk E, Kausz AT, Levin A, Steffes MW, et al. *National Kidney Foundation practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification.* Ann Intern Med 2003;139:137-47.
10. The DAI Study group. *The DAI prospective study on macrovascular complications in patients with type 2 diabetes. Characteristic of the study population.* Ann Ist Super Sanità 2001;37:289-96.
11. Coresh, J, Astor BC, McQuillan G, Kusek, J, Greene, T, Van Lente, F, Levey, AS. *Calibration and random variation of the serum creatinine assay as critical elements of using equations to estimate the glomerular filtration rate.* Am J Kidney Dis 2002;39:920-9.
12. Trollfors B, Alestig K, Jagenburg R. *Prediction of glomerular filtration rate from serum creatinine, age, sex and body weight.* Acta Med Scand 1987;221:495-8.
13. Caramori ML, Fioretto P, Mauer M. *Low glomerular filtration rate in normoalbuminuric type 1 diabetic patients: an indicator of more advanced glomerular lesions.* Diabetes 2003;52:1036-40.

Neuropatia diabetica: attualità sul percorso diagnostico-terapeutico

Guido Adda*, Sergio Di Lembo*, Fabio Romagnoli**

* U.O. Endocrinologia e Diabetologia, Ospedale San Giuseppe Milanocuore, Milano;
** U.O. Diabetologia, INRCA, Ancona

PAROLE CHIAVE

Neuropatia diabetica somatica • Neuropatia diabetica autonomica • Piede diabetico • Acido alfa-lipoico

CORRISPONDENZA

GUIDO ADDA
guidoadda@tiscali.it

SERGIO DI LEMBO
sergiodil@fastwebnet.it

FABIO ROMAGNOLI
f.romagnoli@inrca.it

Introduzione

La neuropatia diabetica è caratterizzata da un danno a carico del sistema nervoso periferico somatico o vegetativo. È correlata ai disordini biochimici causati dal diabete ed è definita come "la presenza di sintomi e/o di segni di disfunzione dei nervi periferici in soggetti affetti da diabete, dopo aver escluso altre cause" [1].

La malattia diabetica rappresenta, nei paesi occidentali, la causa più frequente di neuropatia.

L'incidenza della neuropatia diabetica è strettamente correlata alla durata della malattia diabetica; studi epidemiologici hanno evidenziato che circa il 30% dei soggetti diabetici manifesta segni clinici di neuropatia diabetica dopo oltre 15 anni di malattia [2].

È evidente come la prevalenza della neuropatia sia strettamente correlata al tipo di indagine effettuata per la sua diagnosi. Nei vari studi epidemiologici, infatti, la prevalenza varia dal 10%, quando vengono ricercati solo dei segni clinici o dei sintomi, a oltre l'80% quando la diagnosi viene effettuata mediante esame elettromiografico.

Clinicamente la neuropatia diabetica si manifesta con forme diffuse o focali (Tab. I).

Le forme diffuse sono le più frequenti, hanno un esordio insidioso e risultano spesso progressive.

La polineuropatia sensitivo-motoria simmetrica distale è in assoluto la forma più comunemente riscontrata di neuropatia diabetica [3].

I sintomi sensitivi predominano sull'interessamento motorio, compaiono nelle porzioni più distali degli arti e progrediscono prossimalmente secondo una distribuzione "a guanto" o "a calza".

La sintomatologia clinica è correlata al tipo di fibra nervosa coinvolta [4] e tipicamente si riscontrano sintomi negativi, in cui compare una riduzione della sensibilità, e sintomi positivi, in cui sono presenti alterazioni della sensibilità periferica fino ai quadri di dolore urente difficilmente controllabile farmacologicamente.

La perdita della sensibilità tattile, superficiale e propriocettiva è dovuta all'interessamento delle fibre di grosso calibro e spesso si associano a disturbi della deambulazione fino alla tipica andatura atassica.

L'interessamento delle piccole fibre sensitive determina una riduzione della sensibilità termica e dolorifica causando un aumentato rischio di lesioni, soprattutto ai piedi.

La tipica sintomatologia disestesica e parestesica è correlabile all'interessamento sia delle piccole sia delle grandi fibre sensitive.

Tabella I. *Classificazione della neuropatia diabetica.*

NEUROPATIE DIFFUSE	Polineuropatia sensitivo-motoria simmetrica distale
	Neuropatia autonomica
NEUROPATIE FOCALI	Neuropatia dei nervi cranici
	Radicolopatia
	Plessopatia
	Mononeuropatia/mononeuropatia multipla

Spesso la presenza di una neuropatia sensitiva periferica risulta paucisintomatica, ma un'accurata anamnesi, la ricerca di sintomi soggettivi quali la sensazione di "piedi freddi", in assenza di compromissione vascolare periferica, o di intorpidimento, o la presenza di crampi notturni ci permette di sospettare questa temibile complicanza e iniziare un più accurato iter diagnostico.
La compromissione del sistema nervoso autonomico si manifesta clinicamente a carico di vari apparati in seguito alla rottura di quel sottile equilibrio funzionale tra il sistema nervoso simpatico e parasimpatico.
Le manifestazioni a livello cardiovascolare (alterazioni della frequenza cardiaca di base e in risposta a test standardizzati, ipotensione ortostatica) sono quelle più ricercate per porre una diagnosi di certezza, ma non vanno dimenticati i sintomi a livello gastrointestinale, dell'apparato genito-urinario, che sono molto spesso invalidanti e di difficile gestione clinica.

Patogenesi

La patogenesi della neuropatia diabetica risulta multifattoriale, in accordo con la molteplicità delle alterazioni metaboliche che caratterizzano la malattia diabetica, e quindi è possibile formulare una serie di ipotesi eziopatogenetiche contemporaneamente responsabili delle manifestazioni cliniche.
Bisogna tenere presente che i parametri di conduzione nervosa, nei soggetti affetti da diabete mellito, sono influenzati da una varietà di fattori quali la durata del diabete, l'età, il sesso, il consumo di alcol, la presenza di iperglicemia severa non controllata [5].
Tra le ipotesi eziopatogenetiche più importanti si ricordano:

- *glicosilazione non enzimatica*. Alla base di questa ipotesi è l'osservazione che il glucosio, mediante una reazione non enzimatica, produce composti stabili (*Amadori products*) legandosi a gruppi aminici delle proteine in quantità proporzionali alla concentrazione del glucosio e al tempo di esposizione. Questi composti (chiamati prodotti finali della glicosilazione [AGE]) hanno la proprietà di legarsi a gruppi aminoacidici di proteine della matrice proteica di vari organi, stabilendo dei ponti tra le strutture proteiche. La glicosilazione delle proteine della matrice richiama le cellule macrofagiche con un'accresciuta produzione e secrezione di citochine infiammatorie e del fattore di crescita piastrinico;
- *alterazione del metabolismo dei fosfoinositidi e via dei polioli*. L'iperglicemia è stata chiamata in causa nella genesi della neuropatia diabetica a causa di un meccanismo di competizione nel trasporto del mioinositolo dal comparto extracellulare a quello intracellulare. Ciò determinerebbe una diminuzione del mioinositolo intracellulare e quindi una riduzione della sintesi di fosfatidilinositolo, componente essenziale della mielina e in grado di attivare, attraverso suoi metaboliti, la proteinkinasi C attivatrice, elemento fondamentale di una caduta enzimatica e di proteine regolatorie indispensabili per il normale funzionamento del nervo. Inoltre, l'accumulo del glucosio intracellulare determina l'attivazione della via dei polioli, una via metabolica collaterale che attraverso gli enzimi aldoso-reduttasi e sorbitolo-deidrogenasi porta alla formazione del sorbitolo e del fruttosio, elementi tossici per il nervo;
- *alterazioni vascolari e ipossica del nervo*. Un'alterazione della funzione dei *vasa nervorum* determina una sofferenza ischemica del nervo. Questo meccanismo d'azione è stato chiamato in causa soprattutto nelle mononeuropatie e nella neuropatia prossimale. Numerosi studi hanno evidenziato infatti che l'ipossia del nervo comporta una riduzione della velocità di conduzione, probabilmente anche a causa della formazione di un edema endoneurale che rallenta ulteriormente la diffusione di ossigeno;
- *ruolo del Nerve Growth Factor*. Alcune osservazioni hanno mostrato una correlazione tra la riduzione della velocità di conduzione nervosa e la riduzione del *Nerve Growth Factor* (NGF) nei soggetti diabetici di tipo 2;
- *rallentamento del trasporto assonale*. In molti modelli sperimentali il trasporto assonale nell'animale diabetico risulta essere rallentato in alcune sue componenti con conseguente rallentamento del trasporto di proteine strutturali, enzimi implicati nella sintesi di neuromediatori della trasmissione e fattori di crescita. Non è però chiaro se queste alterazioni siano la causa o la conseguenza del processo neurotossico [6];
- *ruolo dei radicali liberi*. L'aumentata formazione di radicali liberi è alla base dello stress ossidativo, e questo aspetto è stato chiamato in causa nello sviluppo di complicanze vascolari e neurologiche del diabete mellito. I nervi periferici hanno un alto numero di antiossidanti sia citosolici sia lipofilici; gli enzimi *scavenger* ("che ripuliscono") chiave sono le superossido dismutasi, le catalasi, la glutatione-perossidasi e la glutatione-reduttasi. La produzione dei radicali liberi sembra sostenuta, nei soggetti diabetici, dall'ischemia e dalla perossidazione legata all'iperglicemia. I soggetti diabetici risultano infatti più esposti allo stress ossidativo per una minore attività di *scavenger* cellulare, per l'accumulo di elevate quantità di idrossiperossidi e per una riduzione delle concentrazioni di vitamina E e C.

Lo stress ossidativo agisce nel nervo con un meccanismo che induce ipossia endoneurale e conseguente alterazione della funzione nervosa.

Quali sono le principali manifestazioni della neuropatia diabetica?

La polineuropatia diabetica può sostanzialmente interessare la componente somatica e/o quella autonomica del sistema nervoso periferico, determinando nella maggior parte dei casi manifestazioni cliniche a carattere progressivo [7-9].

Neuropatia somatica

La complicanza neurologica più frequentemente riscontrata nei soggetti diabetici è la polineuropatia sensitivo-motoria simmetrica distale: la compromissione neurologica inizia tipicamente a livello delle estremità nella quasi totalità dei pazienti, estendendosi prossimalmente lungo gli arti superiori e inferiori. Le manifestazio-

ni della polineuropatia simmetrica distale variano a seconda che quest'ultima interessi prevalentemente le piccole fibre sensitive, le fibre sensitivo-motorie di grande calibro oppure entrambe.
Il coinvolgimento delle piccole fibre sensitive determina in un primo tempo la diminuzione della soglia alle stimolazioni tattili, termiche e dolorifiche, accompagnata da parestesie e dolori muscolari profondi in sede distale (a riposo e spesso a insorgenza notturna); nelle fasi avanzate si verifica invece una progressiva compromissione esterocettiva responsabile dell'insensibilità ai traumi.
Il coinvolgimento delle grandi fibre afferenti è responsabile della riduzione della sensibilità di posizione, movimento, pressione e vibrazione, determinando al limite una vera e propria atassia con difettoso coordinamento dei movimenti e instabilità posturale.
Il coinvolgimento delle grandi fibre motorie, responsabile dell'ipostenia anche invalidante della muscolatura distale, è piuttosto raro e comunque insorge tardivamente; la riduzione dei riflessi tendinei, e in particolare del riflesso achilleo, è al contrario rilevabile nelle fasi precoci della malattia diabetica.

Neuropatia autonomica

La neuropatia diabetica autonomica, caratterizzata da un decorso insidioso, coinvolge più frequentemente le ghiandole sudoripare, l'apparato urogenitale, il tubo digerente, la midollare surrenale e il sistema cardiocircolatorio.
La disfunzione diabetica delle ghiandole sudoripare si manifesta più frequentemente con un'anidrosi delle estremità inferiori, talvolta associata a un'iperidrosi compensatoria del torace e del volto; è stata inoltre descritta una "sudorazione gustativa", vale a dire un'iperidrosi molto fastidiosa che sembra accompagnare l'ingestione di alcuni alimenti.
La neuropatia autonomica riduce la sensazione di pienezza vescicale e costringe il paziente a sforzarsi per poter urinare (cistopatia diabetica); la diminuzione della frequenza minzionale, spesso confusa con un miglioramento del controllo glicemico, favorisce pertanto l'insorgenza di cistiti recidivanti. Particolare attenzione meritano infine le disfunzioni sessuali che, dovute alla compromissione selettiva dell'innervazione genitale parasimpatica, comportano nel sesso femminile una ridotta lubrificazione vaginale con dispareunia e nel sesso maschile un deficit erettile con risparmio della sensibilità peniena e dell'eiaculazione (è tuttavia possibile un'eiaculazione retrograda, con eventuale riscontro di spermatozoi nelle urine).
La compromissione dell'innervazione parasimpatica gastroenterica comporta l'inibizione della motilità del tubo digerente, con conseguente atonia gastrica (gastroparesi), stasi biliare, diarrea e/o stipsi; la gastroparesi, contraddistinta da anoressia, nausea, sazietà precoce e gonfiore addominale postprandiale, è spesso associata al riscontro di marcate ipoglicemie postprandiali e conseguenti iperglicemie tardive, nonostante la terapia insulinica (diabete instabile o *brittle diabetes*): il ritardato svuotamento dello stomaco è infatti responsabile di uno scoordinamento temporale dell'assorbimento calorico che, soprattutto in seguito all'ingestione di alimenti solidi, avviene in modo episodico, ritardato e imprevedibile rispetto all'azione insulinica.
La compromissione dell'innervazione ortosimpatica surrenale potrebbe contribuire alla mancata percezione dell'ipoglicemia da parte dei pazienti con neuropatia autonomica diabetica: in tali pazienti, infatti, a causa del deficit di secrezione di catecolamine, l'ipoglicemia si manifesta con sintomi da neuroglicopenia (confusione mentale, perdita di coscienza, convulsioni), non preceduti dai tipici segni premonitori che invece dipendono dall'ipertono ortosimpatico compensatorio (tremori, sudorazione, tachicardia).
L'interessamento dell'innervazione cardiaca è responsabile di ischemia silente e infarti asintomatici; in fase avanzata la frequenza cardiaca a riposo raggiunge inoltre valori non modificabili dall'esercizio fisico, dallo stress e dal sonno (80-90 battiti/minuto). Le possibili conseguenze della denervazione cardiaca comprendono aritmie, spasmo coronarico, morte improvvisa e aumentato rischio anestesiologico, nonché ipotensione ortostatica.

Piede diabetico

La neuropatia somatoautonomica, insieme all'altrettanto importante e frequente arteriopatia periferica, favorisce inoltre lo sviluppo del cosiddetto piede diabetico, definito come l'insieme delle alterazioni anatomo-funzionali determinate dall'arteriopatia occlusiva periferica e/o dalla neuropatia diabetica a carico delle estremità inferiori. Sebbene sia possibile distinguere il piede diabetico neuropatico dal piede diabetico vascolare, nella pratica clinica si incontra molto più frequentemente un ampio spettro di situazioni nelle quali le due componenti sono simultaneamente presenti, pur presentando ruoli patogenetici quantitativamente differenti. È stato calcolato che il 15% dei pazienti diabetici tende a sviluppare nel corso della vita ulcerazioni in sede podalica: l'incidenza annuale delle ulcere ai piedi è più precisamente compresa tra il 2 e il 10%, mentre l'incidenza annuale delle amputazioni varia tra lo 0,2 e il 2% (il rischio di una seconda amputazione nei soggetti già amputati può addirittura raggiungere il 50%).
L'iniziale contributo neuropatico alla genesi del piede diabetico consiste in una denervazione funzionale della muscolatura distale, con prevalenza delle masse contrattili plantari su quelle dorsali, accentuazione della cavità plantare e deformazione ad artiglio ("griffe") delle dita: il piede tende pertanto ad appoggiare prevalentemente sulla regione calcaneale e sulle teste metatarsali, dove si formano ipercheratosi o vere e proprie callosità, favorite dall'anidrosi cutanea; in corrispondenza delle callosità, il deficit della sensibilità distale facilita infine la lesione dei piani profondi sui quali agiscono continui microtraumi non percepiti (ad es. corpi estranei o calzature troppo strette), con conseguente formazione di raccolte di materiale ematico e/o colliquato. Le callosità sottominate, sempre per effetto di traumi non percepiti, vanno facilmente incontro a ulcerazione e infezione, dando origine a ulteriori e più gravi lesioni (tragitti fistolosi, raccolte ascessuali, flemmoni, gangrena, osteomieliti): l'evoluzione peggiorativa di tali lesioni è facilitata ed enormemente accelerata dalla coesistente arteriopatia obliterante periferica che, nei soggetti diabetici, interessa prevalentemente i vasi distali di piccolo calibro; un ruolo causale sembra essere inoltre svolto dalla comparsa di *shunts* arterovenosi, che si attivano per effetto della disfunzione neuroautonomica, compromettendo ulteriormente l'irrorazione delle regioni distali.

Quali sono le ragioni dell'importanza di una diagnosi precoce delle neuropatia diabetica?

La diagnosi precoce della neuropatia diabetica permette la prevenzione del piede diabetico e l'individuazione dei soggetti a rischio per patologie cardiovascolari (ipotensione ortostatica, cardiopatia ischemica silente): i diabetici neuropatici sono inoltre caratterizzati da un'alterata risposta alle ipoglicemie (necessità di automonitoraggio intensivo), da una maggiore velocità di progressione delle complicanze microangiopatiche (soprattutto la nefropatia) e da un maggior rischio operatorio per una più accentuata depressione dei centri cardiorespiratori durante la narcosi [1].

Con quali modalità è possibile diagnosticare e stadiare la neuropatia somatica?

La diagnosi della neuropatia somatica si avvale di tecniche strumentali (elettromiografia) e di test clinici standardizzati: i risultati di tali indagini possono essere interpretati quantificando con specifici punteggi o *score* la gravità della compromissione neurologica e le sue caratteristiche evolutive.

Elettromiografia

L'elettromiografia o EMG permette di valutare la funzionalità delle fibre nervose sulla base di due fondamentali parametri che, costituiti dalla velocità di conduzione e dall'ampiezza del potenziale nervoso, sono rispettivamente influenzati dai processi di demielinizzazione e dalla degenerazione assonale; è importante ricordare che lo studio della conduzione nervosa non è in grado di evidenziare alterazioni a carico delle piccole fibre e può essere quindi negativo nelle neuropatie dolorose: una diagnosi di neuropatia dolorosa a piccole fibre, suggerita dall'anamnesi e dall'esame clinico, può essere confermata soltanto con l'ausilio della biopsia cutanea, che evidenzia una rarefazione delle terminazioni nervose superficiali.

Test clinici

La valutazione dell'obiettività neurologica può avvenire con procedure standardizzate, che permettono di calcolare particolari punteggi o *score* (Tabb. II e III): tali punteggi, ampiamente usati nella pratica clinica e correlati con la gravità della compromissione neurologica, comprendono il *Michigan Diabetic Neuropathy Index* (DNI) e il *Michigan Diabetic Neuropathy Score* (DNS), rispettivamente utilizzati come test di primo e secondo livello. Tra i vari strumenti impiegati per lo screening del piede diabetico, particolare attenzione merita inoltre il monofilamento di Semmes-Weinsten (SWMF), un filamento di nylon che, applicato di punta sulla cute fino a fletterlo, permette di testare la sensibilità fine: nonostante la sensibilità e specificità del SWMF risultino variabili (rispettivamente dall'86 al 100% e dal 68 al 100%) in rapporto al numero e alla sede dei punti da testare, è ormai accertato che un'insensibilità all'applicazione del monofilamento sulla cute podalica rappresenta nei pazienti diabetici un fattore di rischio per lo sviluppo di ulcere neuropatiche (rischio da 3 a 5 volte rispetto alla popolazione generale); utilizzando in particolare quattro soli siti (superficie plantare del I dito, I, III e V testa metatarsale), si individua il 90% dei pazienti con positività dei test basati su un numero maggiore di applicazioni del monofilamento.

Con quali modalità è possibile diagnosticare e stadiare la neuropatia autonomica?

Sostanzialmente, i test autonomici proposti da Ewing nel 1970 e validati in più occasioni verificano la presenza di significative variazioni della frequenza cardiaca o della pressione arteriosa in risposta a specifiche manovre, come la respirazione profonda, il passaggio clino-ortostatismo e la manovra di Valsalva: la frequenza cardiaca può essere sia valutata a posteriori sul tracciato elettrocardiografico, sia misurata con apparecchiature per il monitoraggio in tempo reale (Cardionomic, Neurotester). Per esempio, nel *deep breathing test* la compromissione parasimpatica è tanto maggiore quanto meno accentuata risulta l'aritmia respiratoria durante sei consecutivi cicli di inspirazione-espirazione.

Quali parametri clinici tenere sotto controllo per una corretta prevenzione?

Il percorso diagnostico può partire nello studio del Medico di Medicina Generale (MMG), che ha la possibilità di formulare doman-

Tabella II. *Michigan Diabetic Neuropathy Index (DNI).*

ISPEZIONE DEI PIEDI (MAX 4 PUNTI)	Secchezza cutanea, callosità, deformità, infezioni	Se presente almeno un segno, 1 punto per lato
	Lesioni ulcerose	Se presenti, 1 punto ulteriore per lato
RIFLESSO ACHILLEO	Paziente inginocchiato: 0,5 punti per lato se presente con rinforzo; 1 punto se assente (max 2 punti)	
SENSIBILITÀ VIBRATORIA	Valutata in clinostatismo mediante diapason 125 Hz (dorso I dito): 0,5 per lato se ridotta; 1 punto se assente (max 2 punti)	

Max 8 punti: se DNI > 2, la neuropatia deve essere confermata con ulteriori esami.

Tabella III. *Michigan Diabetic Neuropathy Score (DNS clinico).*

ESAME OBIETTIVO (BILATERALMENTE)		TIPO DI RISPOSTA E RELATIVO PUNTEGGIO
SENSIBILITÀ SOMATICA ESTEROCETTIVA (STIMOLI APPLICATI SUL DORSO DEL I DITO DEL PIEDE)	Vibrazione (diapason 128 Hz) Monofilamento 10 g Puntura di spillo	Normale sensibilità/dolore alla puntura: 0 Sensibilità attenuata: 1 Sensibilità assente/non dolore alla puntura: 2
FORZA MUSCOLARE (VALUTATA IN BASE ALLA RESISTENZA A SPECIFICHE MANOVRE)	Divaricazione dita delle mani Flessione dorsale I dito piede Flessione dorsale della caviglia	Forza muscolare normale: 0 Moderata ipostenia: 1 Grave ipostenia: 2 Assenza di forza muscolare: 3
RIFLESSI	Bicipitale Tricipitale Rotuleo o patellare Achilleo	Presente: 0 Presente con rinforzo: 1 Assente: 2

Max. 46 punti (non neuropatia ≤ 6; lieve/moderata neuropatia 7-12/13-29; grave neuropatia ≥ 30).

de atte a far emergere sintomi spesso non osservati dal paziente, poiché di lieve entità: semplici domande sono già state predisposte dalla Società Italiana di Diabetologia (SID) (Gruppo di Studio Neuropatia Diabetica [Tab. IV]) come questionario a punteggio che ci permette di evidenziare una sintomatologia di tipo neuropatico [10]. Come già esposto, il piede è un bersaglio delle alterazioni neuropatiche e nello stesso tempo rappresenta una spia clinica di un evento già in fase evolutiva: la presenza anche di una sola tra le alterazioni riportate nella Tabella V rappresenta un elemento di iniziale sospetto, meritevole di ulteriore approfondimento (con DNI, DNS e/o EMG) presso un centro diabetologico ospedaliero.

Cosa viene fatto oggi nella fase di screening nei soggetti a rischio di insorgenza e cosa sarà possibile migliorare in termini di prevenzione?

Il MMG è stato più volte individuato come il primo anello della catena di diagnosi e cura, anche per una patologia così complessa e multiorgano quale il diabete. Numerosi studi sono stati intrapresi dalle società scientifiche di settore tra cui SID, Associazione Medici Diabetologi (AMD), Società Italiana di Medicina Generale (SIMG), in accordo con l'Istituto Superiore di Sanità, per valutare le migliori opportunità di un intervento precoce che aiuti a prevenire o quantomeno ritardare l'insorgenza delle complicanze del diabete. La formulazione di percorsi diagnostico-terapeutici assistenziali (PDTA) è stata dettata dall'esigenza di un'azione preventiva di complicanze invalidanti per il singolo e costose per la società. Quindi, l'obiettivo del medico non dovrà essere limitato alla diagnosi del diabete al primo approccio terapeutico e all'invio presso il centro specialistico per il follow-up di approfondimento diagnostico per lo studio delle complicanze.
Attualmente esistono notevoli diversità di approccio a seconda delle indicazioni regionali. Un elemento cardine di cura del diabete è anche l'educazione terapeutica (o terapia educazionale) che viene svolta attualmente (ma purtroppo non sempre) nei centri di secondo livello con sedute singole e/o di gruppo ma spesso in modo casuale e su richiesta del singolo paziente. Non tutti i centri, poi, sono attrezzati per svolgerla a causa di problemi sia logistici sia di cronica carenza di organico.
Il coinvolgimento del MMG è sicuramente in grado di aggiungere e spesso di anticipare pillole di saggezza somministrate nel momento più utile e idoneo, ed è anche in grado di prevenire problematiche che l'attesa di una visita specialistica, talvolta eccessiva, può aggravare.

Tabella IV. *Questionario SID.*

DISTURBI SENSITIVO-MOTORI SOMATICI	
1.	Ha mai notato la presenza di formicolio, intorpidimento e/o addormentamento alle mani o alle gambe?
2.	Ha mai avuto bruciori, trafitture, dolori e/o crampi alle mani o alle gambe?
3.	Ha la sensazione di appoggiare i piedi su uno strato di ovatta o di gommapiuma e di non avvertire le irregolarità (asperità) del terreno su cui sta camminando?
4.	Le succede di non avvertire dolore quando si taglia o si scotta?
5.	Ha mai avvertito debolezza alle gambe durante la salita o la discesa delle scale?

DISTURBI NEUROAUTONOMICI	
6.	Ha mai avuto una sensazione di svenimento o di giramento di testa, alzandosi dal letto?
7.	Ha difficoltà nei rapporti sessuali?
8.	Ha difficoltà a iniziare a urinare, o le succede di perdere involontariamente le urine?
9.	Soffre di scariche di diarrea, specialmente notturne?
10.	Ha mai avvertito sudorazione abbondante al volto, in assenza di sudorazione agli arti inferiori?

Possibili risposte: mai (0); qualche volta (1); spesso (2). Punteggio totale < 4: non compatibile con polineuropatia.

Tabella V. *Esame obiettivo del piede.*

PIEDE	DESTRO		SINISTRO	
	SÌ	NO	SÌ	NO
Secchezza cutanea (xerosi/anidrosi)				
Callosità da appoggio/ipercarico				
Valgismo				
Dita a martello o incrociate/griffe				
Ispessimento ungueale (onicomicosi)				
Stravasi (ematomi) subungueali				
Ipotrofia interossei dorsali				
Termotatto comparativo piede/piede (indicare con frecce ⌧⌧)				
Termotatto comparativo piede/gamba (indicare con frecce ⌧⌧)				
Polso pedidio rilevabile				

Come intervenire per rallentare l'evoluzione?

Un certo numero di studi prospettici, che hanno coinvolto pazienti affetti da diabete mellito insulino-dipendente (IDDM) (*Stockholm Diabetes Intervention Study* [di oltre 7 anni], *Oslo Study* [di oltre 8 anni], e *Diabetes Control and Complications Trial* [7-10 anni], sponsorizzato dal *National Institutes of Health* [NIH]), ha dimostrato che una glicemia quasi nei limiti della norma può, a lungo termine, prevenire lo sviluppo e la progressione della neuropatia diabetica [11 12].

Data questa relazione tra lo sviluppo di complicazioni e il compenso glicemico, i medici dovrebbero incoraggiare i loro pazienti a raggiungere il migliore controllo metabolico possibile.

Il dolore, una volta stabilitasi una polineuropatia sensitiva, risulta spesso difficile da controllare e si accompagna frequentemente a depressione secondaria.

Questi pazienti costituiscono un'importante sfida clinica in quanto i normali analgesici risultano solitamente inefficaci e spesso anche il ricorso agli oppioidi non permette di ottenere brillanti risultati clinici [13].

Quale contributo può provenire dal trattamento con acido lipoico?

L'acido α-lipoico è un potente *scavenger* lipofilico dei radicali liberi, e lo stress ossidativo derivante dall'aumentata produzione di radicali liberi o da un difetto nelle difese antiossidanti è stato identificato come uno dei fattori responsabili della neuropatia diabetica. È evidente, quindi, che vi è un razionale nell'utilizzo di tale principio.

Il trattamento con acido α-lipoico, soprattutto se iniziato nelle fasi precoci della neuropatia diabetica, ossia alla prima comparsa di sintomi sia irritativi che deficitari (disestesie, crampi notturni, parestesie agli arti) può aiutare, in associazione alla ricerca del miglior compenso metabolico, a ottenere un controllo della sintomatologia e soprattutto a rallentare l'evoluzione della neuropatia.

Quali sono gli studi clinici che supportano l'uso dell'acido lipoico nella prevenzione/ trattamento della neuropatia diabetica?

Esistono numerosi studi di efficacia riguardanti l'uso dell'acido α-lipoico nel controllare la sintomatologia correlata alla presenza della neuropatia diabetica.

Particolarmente interessante risulta il Sydney 2 (*Symptomatic Diabetic Neuropathy*), uno studio multicentrico, randomizzato, controllato in doppio cieco, in cui sono stati arruolati 181 soggetti affetti da diabete mellito di tipo 2 con polineuropatia sintomatica (suddivisi in tre bracci di trattamento con acido α-lipoico al dosaggio di 600-1200 e 1800 mg/die per os per 5 settimane), confrontati con un gruppo di controllo trattato con placebo.

I soggetti trattati con acido α-lipoico hanno mostrato una significativa riduzione della sintomatologia soggettiva valutata mediante il TTS (*Total Symptom Score*) rispetto al gruppo di controllo ($p < 0,005$ *vs.* placebo) e, all'interno del gruppo trattato, la somministrazione di 600 mg/die è risultato il dosaggio con il miglior rapporto costo-beneficio [13].

Altro studio di riferimento è il trial ALADIN II (*Alpha-Lipoic Acid in Diabetic Neuropathy*), in cui non vi è stata una valutazione dei sintomi soggettivi, ma una valutazione oggettiva attraverso l'esecuzione di un esame elettrofisiologico [14].

Sessantacinque soggetti diabetici di tipo 1 e 2, affetti da neuropatia sintomatica, sono stati randomizzati in tre gruppi, il primo trattato con acido α-lipoico al dosaggio di 600 mg due volte al di, il secondo con acido α-lipoico a 600 mg/die

più placebo, il terzo con due somministrazioni di placebo giornaliere.
Lo studio, che prevedeva la somministrazione dei principi per os, è stato condotto per 2 anni.
Il grado di neuropatia diabetica è stato valutato con il *Neuropathy Disability Score* (NDS) e con esame elettrofisiologico.
I risultati, a distanza di 2 anni, hanno evidenziato come i soggetti trattati con acido α-lipoico al dosaggio sia di 600 mg che di 1200 mg mostravano un'aumentata velocità di conduzione sensitiva *vs.* placebo ($p < 0,05$) e un aumentato potenziale d'azione del nervo sensitivo surale ($p < 0,076$ per i trattati con 1200 mg *vs.* placebo e $p < 0,05$ per i trattati con 600 mg *vs.* placebo).

Qual è il protocollo terapeutico per l'uso dell'acido lipoico nella neuropatia diabetica (posologia/die; durata del trattamento)?

Il trattamento con acido α-lipoico dovrebbe essere iniziato molto precocemente, già alla comparsa dell'iniziale sintomatologia clinica caratterizzata da parestesie, crampi muscolari notturni, disestesie agli arti inferiori.
Infatti, come dimostrato dai vari studi clinici, l'acido α-lipoico è in grado, in un'alta percentuale di casi, di controllare tale sintomatologia.
Il trattamento dovrebbe essere continuato per almeno due mesi, con una formulazione farmaceutica che garantisca un rilascio rapido del principio attivo.
Per quanto riguarda i dosaggi, sembra ormai consolidato che i 600 mg/die in monosomministrazione possano garantire i risultati clinici più favorevoli, riducendo al minimo il rischio di effetti collaterali che sono principalmente l'intolleranza gastrointestinale e la cefalea.

Bibliografia

1. Boulton AJ, Gries FA, Jervell JA. *Guidelines for the diagnosis and outpatient management of diabetic peripheral neuropathy*. Diabet Med 1998;15:508-14.
2. Fedele D, Comi G, Coscelli C, Cucinotta D, Feldman EL, Ghirlanda G, et al. *The Italian Diabetic Neuropathy Committee: a multicenter study on the prevalence of diabetic neuropathy in Italy*. Diabetes Care 1997;20:836-43.
3. Melton LJ, Dyck PJ. *Epidemiology*. In: Dyck PJ, Thomas PK, Asbury AK, Winegrad AI, Porte Jr D, eds. *Diabetic neuropathy*. Philadelphia: WB Saunders 1987: 27-35.
4. Greene DA, Sima AAF, Albers JW, Pfeifer MA. *Diabetic neuropathy*. In: Rifkin H, Porte D, eds. *Diabetes mellitus*. New York: Elsevier 1990: 710-55.
5. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. *Factors in the development of diabetic neuropathy: baseline analysis for neuropathy in the feasibility phase of the The Diabetes Control and Complications Trial (DCCT)*. Diabetes 1988;37:476-81.
6. Brimijoin S, Dyck PJ. *Axonal transport of dopamine-beta-hydroxylase and acetylcholinesterase in human peripheral neuropathy*. Exp Neurol 1979;66:467-78.
7. Freeman R. *Autonomic peripheral neuropathy*. Lancet 2005;365:1259-70.
8. Boulton AJ, Malik RA, Arezzo JC, Sosenko JM. *Diabetic somatic neuropathies*. Diabetes Care 2004;27:1458-86.
9. Vinik AI, Maser RE, Mitchell BD, Freeman R. *Diabetic autonomic neuropathy*. Diabetes Care 2003;26:1553-79.
10. SID. *Linee guida pratiche SID sul trattamento e la prevenzione del piede diabetico*. Edizione 1999 (link: http://www.siditalia.it/DownLoad/Gruppi_di_Studio/Pubblicazioni/vademecum.pdf).
11. 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.
12. Ziegler D, Mayer R, Mtihlen H, Gries FA. *The natural history of somatosensory and autonomic nerve dysfunction in relation to glycaemic control during the first 5 years after diagnosis of type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus*. Diabetologia 1991;34:822-9.
13. Ziegler D, Ametov A, Barinov A, Dyck PJ, Gurieva I, Low PA, et al. *Oral treatment with alpha-lipoic acid improves symptomatic diabetic polyneuropathy. The SYDNEY 2 trial*. Diabetes Care 2006;29:2365-70.
14. Reljanovic M, Reichel G, Rett K, Lobisch M, Schuette K, Moller W, et al. *Treatment of diabetic polyneuropathy with the antioxidant thioctic acid (alpha-lipoic acid): a two year multicenter randomized double-blind placebo-controlled trial (ALADIN II). Alpha Lipoic Acid in Diabetic Neuropathy*. Free Radic Res 1999;31:171-9.

LADA d'atleta. Una presentazione non tipica di una forma di diabete dell'adulto

Corrado Artale
Medico di Medicina Generale, Diabetologo, Responsabile Area Metabolica SIMG, Animatore di formazione, Azienda Sanitaria 8, Siracusa

OBIETTIVI

1. **Saper riconoscere precocemente una forma non usuale di diabete che, insorgendo negli adulti, assume presto o tardi le caratteristiche del diabete tipo 1.**
2. **Saper individuare la malattia anche senza l'ausilio dei dati immunologici necessari alla diagnosi, partendo dai peculiari dati clinici.**
3. **Saper gestire la malattia nelle fasi iniziali, contestualizzandola nei vissuti e nelle condizioni psicofisiche degli ammalati.**

CORRISPONDENZA

CORRADO ARTALE
c.artale1@virgilio.it

Un LADA d'atleta

Enrico non è un mio assistito ma il fidanzato storico (15 anni) di Elisa, una mia affezionata cliente.
Avendola curata sin dall'infanzia da medico di famiglia, faccio fatica a ravvisare ora, in quella che era una bambina aggraziata, una patologa di pregio e già affermata professionista.
Mi avvisa che dovrà disturbarmi per un'emergenza che la preoccupa assai. Il suo fidanzato, un "fusto" muscoloso e prestante, ha effettuato per caso una glicemia con il sensore del padre, diabetico tipo 2, trovando un valore esageratamente alto.
La fidanzata lo ha indotto a un controllo di laboratorio che conferma sostanzialmente il dato glicemico (330 mg/dl), svelando una glicosuria notevole.
Enrico si presenta da me spaventato e afferma di non avvertire malesseri, tranne una sete abnorme da diverse settimane e un discreto dimagramento.
Ha trentacinque anni, è alto 1,78 cm, pesa 72 kg, ha un colorito bruno per l'abbronzatura, una muscolatura ipertrofica e tonica per la sua dedizione pluriennale a vari tipi di sport e alla pratica quotidiana della palestra.
Da qualche mese è particolarmente soddisfatto di aver trasformato la sua condizione di precario, pur con una bella laurea in Economia, in quella di funzionario di banca, con un contratto definitivo.
Non ricorda nessuna malattia degna di nota, anzi proclama di aver goduto sempre di ottima salute.
All'esame obiettivo si nota che il tessuto sottocutaneo è di spessore ridotto in tutti i distretti e vi sono lievi segni clinici di disidratazione; la pressione arteriosa è di 110/75, la frequenza cardiaca di 68 battiti al minuto.
Nessuna anomalia emerge dall'esame dei vari apparati, se non i segni di un recente e rapido dimagramento.
Tutti i parametri comuni di laboratorio, tranne la glicemia, la glicosuria e l'emoglobina glicosilata (9,00 mg), sono normali. Non c'è chetonuria.
Enrico afferma di aver attribuito il dimagramento all'intensa attività fisica di preparazione atletica. Ricorda anche di aver avuto una cattiva qualità di sonno a causa di frequenti risvegli notturni per urinare nelle ultime settimane.
Quando lo informo che tutte queste condizioni sono attribuibili a una situazione di scompenso metabolico che risale certamente a qualche mese, si preoccupa ulteriormente.

Domande

1. È questo l'esordio tipico di un diabete dell'adulto?
2. Questo tipo di persona assomiglia a quella che manifesta un diabete tipo 2?

Risposte

1. Difficilmente un diabete dell'adulto si manifesta con glicemie così elevate e glicosuria a questa età, a meno che la malattia non sia stata presente e ignorata per molti anni e non vi sia stata una riduzione di peso progressiva in qualche anno, come conseguenza dello scompenso e dell'insulino-carenza relativa.

2. Enrico è uno sportivo, non è stato mai in sovrappeso. Non si può certo dire che sia tipicamente un candidato al tipo 2, nonostante la familiarità paterna.

Caso clinico: 1° step

Con garbo cerco di preparare Enrico al fatto che dovrà iniettarsi, da subito, quattro dosi d'insulina al dì e che, soprattutto, dovrà imparare a redigere un diario glicemico per studiare l'evoluzione dello scompenso e la titolazione delle dosi insuliniche.
Egli conosce il diabete e il modo di curarlo per l'esperienza domestica di seguire la malattia paterna, un diabete tipo 2, che si è complicato drammaticamente di recente con una severa cardiopatia ischemica, uno scompenso cardiaco e una preoccupante aritmia che non sa precisare.
Era precedentemente convinto che una dieta ipocalorica e ipoglucidica, qualche compressa di ipoglicemizzante orale, avrebbero potuto controllare facilmente anche la sua malattia.
Vedo la sua sorpresa nell'apprendere che non dovrà assolutamente ridurre né le calorie né la quota dei carboidrati, ma solo modificare qualche abitudine voluttuaria alimentare, abolendo lo zucchero e i dolci, i gelati e le merendine preconfezionate.
Una repentina resistenza si manifesta quando consiglio di interrompere il training atletico intensivo per dieci giorni, poi si rassicura quando gli garantisco lo stesso tenore di allenamenti dopo la temporanea sospensione.
In attesa di studiare meglio la situazione, suggerisco di fare le pratiche con il proprio medico di famiglia per avere i presidi diagnostici per la malattia e di procurarsi un'esenzione per diabete.
Ecco però che, incoraggiato dalla fidanzata, finalmente Enrico vince le ultime remore e mi confida che il motivo principale per cui mi consulta è proprio il fatto che non vuole informare il suo medico di famiglia di questa sua nuova condizione.
A suo dire il medico, intimo amico dei suoi genitori, potrebbe tradirsi rivelando a qualcuno di loro la sua condizione di diabetico, cosa che egli vuole evitare in maniera assoluta. Il fatto è che è stato allevato con mille ansie per la sua salute fin dall'infanzia e, pur sano, fatto oggetto per anni di eccessive attenzioni e divieti fino all'epoca attuale.
In ogni caso le cattive condizioni cardiache del padre lo persuadono a tener nascosta la sua nuova malattia.
Per questo motivo vuole acquistare anonimamente i presidi, le insuline e quanto necessario per le cure.
Prescrivo una terapia intensiva con tre dosi di rapida ai pasti principali e un bolo di insulina ritardata prima di andare a letto, mi assicuro della capacità di Enrico di maneggiare una penna per la somministrazione di insulina e faccio somministrare davanti a me la prima dose nel sottocute dell'addome.
Dopo aver raccomandato un'assunzione di liquidi superiore alle abitudini, una dieta di 2600 kcal, normoglucidica-lipidica-proteica, consegno un diario glicemico e lo invito a contatti telefonici quando necessario e a un nuovo colloquio dopo 4 giorni.

Domande

1. Quale ipotesi diagnostica ho formulato?
2. Perché un approccio terapeutico così aggressivo?
3. Perché ho prestato una massima attenzione empatica alla comunicazione?

Risposte

1. Dalla presentazione clinica la diagnosi più probabile mi sembra quella di un diabete tipo 1, insorto in un adulto.
2. Valori superiori a 300 mg di glicemia, la disidratazione e l'ipotesi diagnostica iniziale di tipo 1 impongono questo tipo di approccio.
3. La prescrizione di una terapia insulinica intensiva in un soggetto che si riteneva sano fino ad allora presuppone un'abilità di comunicazione che va al di là del "saper fare" del buon medico. Fondamentale l'attenzione al controllo dei messaggi di ritorno.

Caso clinico: 2° step

Enrico è ancora preoccupato della gestione di questa sua impegnativa malattia; ancor di più lo stressa il dover praticare le iniezioni e il monitoraggio glicemico, senza che i genitori, con i quali coabita, se ne accorgano. Anzi, qualche appuntamento importante per le determinazioni glicemiche viene mancato sia per questo motivo sia per il fatto che, durante le ore del nuovo e sospirato lavoro, non è agevole appartarsi per fare una glicemia capillare.
Afferma di sentirsi meglio ed è meravigliato come le quattro piccole dosi insuliniche praticate lo abbiano portato in pochi giorni alla piena normalità dei profili glicemici quotidiani.
Dopo averlo rassicurato che presto avverrà un miglioramento generale e che le glicemie torneranno ad avvicinarsi a quelle normali, ritengo sia arrivato il momento per approfondire con lui alcuni aspetti di questa manifestazione morbosa e, dopo aver ridotto le dosi insuliniche, tolto il bolo serale e averlo invitato a nuovo controllo dopo una settimana, gli manifesto le mie impressioni cliniche.
Giacché ritengo improbabile che la malattia paterna possa essersi manifestata in lui in queste modalità alla sua età, lo invito a fare qualche indagine che potrà confermare i miei sospetti di una forma non usuale di diabete mellito dell'adulto.
Prescrivo il dosaggio degli anticorpi antidecarbossilasi dell'acido glutammico (GAD) e del peptide C a digiuno e dopo stimolo glucagonico, la ricerca degli anticorpi anti-tirosin-fosfatasi (IA2), antitireoglobulina, antiperossidasi tiroidea (TPO) e anticitoplasmatici delle cellule insulari (ICA) [3 4].
Nel successivo incontro a cadenza settimanale, si ottiene un controllo sempre più accurato del diabete. Enrico riferisce qualche episodio sporadico di ipoglicemia che mi induce a riconsiderare l'uso dell'insulina.
Le condizioni generali sono soddisfacenti, le performance sportive sono addirittura migliorate. Così si comincia a introdurre la repaglinide progressivamente ai pasti, nella convinzione che la funzione insulare spontanea sia sufficientemente ripristinata, lasciando un bolo serale di insulina ritardata.
I risultati sono così soddisfacenti che la settimana successiva cade anche l'ultima somministrazione serale di insulina
Negli incontri settimanali chiedo più volte se ha effettuato gli esami richiesti, ma riferisce che non è stato possibile eseguire la

maggior parte degli anticorpi antipancreatici perché nessun laboratorio in città è in grado di eseguirli. Avrebbe dovuto recarsi a Catania, ma sia per il recente impegno lavorativo sia per la sua volontà di non allarmare i familiari, rimanda di volta in volta.
Cinque mg al giorno di repaglinide sembrano influenzare proficuamente i profili glicemici. Dopo una settimana aggiungo 500 mg di metformina due volte al dì in aggiunta ai pasti principali.
A compenso raggiunto, credo sia arrivato il momento di richiedere il dosaggio del peptide C e la sua risposta al glucagone, gli anticorpi antitireoglobulina e antiperossidasi, gli unici praticabili nei laboratori della città.

Domanda

Perché, nonostante un'ipotesi di diabete tipo 1 insorto in età adulta, si abbandona così presto il trattamento insulinico?

Risposta

Il pronto rientro all'equilibrio dei valori glicemici, la frequente comparsa di ipoglicemie con dosi molto basse di insulina, a pochi giorni dalla diagnosi, fanno propendere per una ripresa rapida dell'insulino-secrezione spontanea. Nonostante le sensazioni iniziali, Enrico risponde bene agli ipo-orali per un anno e mezzo; anche il supporto di un bolo serale di cinque unità d'insulina si dimostra in grado di indurre ipoglicemia nelle prime ore del mattino e viene presto abbandonato.
Se si fosse trattato realmente di un diabete giovanile, la terapia insulinica avrebbe avuto indicazione per tutto il periodo della "luna di miele", perché non c'è miglior tutela della residua capacità della beta-cellula.

Caso clinico: 3° step

Enrico ora è veramente sollevato, sta bene, ha una visione del suo futuro più ottimistica, solo per il fatto di non praticare più insulina.
Porta gli esami concordati: il peptide C è di 2,02 ng e risponde adeguatamente allo stimolo glucagonico, negativi gli anticorpi antitireoglobulina e antiperossidasi.
Nel congedarlo, ritengo utile istruirlo su un accurato monitoraggio della malattia e lo invito a contattarmi appena si manifestino alterazioni dei profili glicemici.
In effetti, per sei mesi sia il monitoraggio glicemico sia le determinazioni dell'emoglobina glicosilata sono rassicuranti. Il peptide C a digiuno e dopo glucagone presenta valori di poco superiori a quelli minimi.
Il paziente è di certo altamente compliante sia per lo stile di vita sia per l'adesione alla dieta. Pesa 76 kg, ha una grande massa muscolare e ha ridotto di poco spontaneamente il surmenage atletico.
Unico problema, la non esecuzione della batteria di esami volti a definire l'attività autoanticorpale verso la glutammico-deidrogenasi GAD e IA2, da una parte per le difficoltà contingenti prima esposte, dall'altra, credo, per una resistenza psicologica legata alla paura di una conferma che avrebbe contribuito a pregiudicare le sue sicurezze e l'immagine di sé.
Per altri sei mesi ha un buon controllo della malattia e l'emoglobina glicosilata varia da 5,8 a 6,5. Qualche sospetto desta il verificarsi di rialzi glicemici transitori che rientrano nel giro di poche ore.
Un lunedì si presenta allarmato in studio: le glicemie si sono tutte elevate progressivamente nelle ultime settimane e, spesso, al mattino superano i 200 mg/dl.
Propongo di aumentare a 6 mg la repaglinide e a 2,5 g al dì la metformina.
Per circa un mese il controllo delle glicemie si ripristina.
Il mese successivo Enrico porta un diario glicemico: vi è una maggiore irregolarità della glicemia con picchi di poco inferiori ai 200 mg nel postprandiale che si fanno più frequenti. L'emoglobina glicosilata è di 7,2 mg/dl. Il peso è stabile e non avverte alcun sintomo.
Il mese successivo vede un progressivo deteriorarsi del compenso. La comparsa di glicemie a digiuno alterate, insieme a una maggiore irregolarità dei valori postprandiali, si accompagnano a uno stato d'allarme di Enrico. La prescrizione di un bolo serale di insulina isofano che propongo gli sembra una conferma delle sue preoccupazioni.
Malgrado quest'ultimo aggiustamento il compenso rimane scadente, l'emoglobina glicosilata sale a 8,2, è dimagrito di 2 kg in due mesi. Il peptide C a digiuno è di 1,1 ng. Dopo glucagone si eleva di un valore inferiore al minimo.
Nel giro di alcune settimane, con grande disillusione di Enrico, che aveva sperato in una remissione più lunga, si ritorna alla terapia insulinica intensiva e si sospendono gli ipoglicemizzanti orali.

Domande

1. Era prevedibile questa evoluzione verso l'insulino-dipendenza?
2. Non è stato un errore usare gli ipoglicemizzanti orali?

Risposte

1. Considerato l'esordio e le caratteristiche del paziente francamente sì.
2. Non ci sono evidenze, in casi come questo, che l'uso degli ipoglicemizzanti orali possa accelerare l'apoptosi delle beta-cellule. In ogni caso ai primi segni di peggioramento della situazione si è prontamente introdotta una terapia insulinica intensiva.

Epilogo

La delusione di Enrico per essere tornato insulino-dipendente, in un periodo abbastanza breve dalla diagnosi, di certo comporta una serie di alterazioni delle sue relazioni personali, lavorative e familiari. Il suo nervosismo si percepisce sensibilmente.
Nel redigere il diario glicemico, molte volte non sa spiegarsi perché compaiano valori elevati, anche a parità di regime calorico, attività fisica e di unità insuliniche. Conosce sommariamente i concetti di "indice glicemico" degli alimenti, ma non sa correlarli ai picchi glicemici.

Decidiamo di rivederci dopo tre settimane…
Non si è mai più ripresentato da allora.
Pensando di averlo deluso come medico, approfitto della visita di un amico comune, informatore scientifico del farmaco, per chiedere sue notizie.
Un altro colpo di scena!
Dopo 15 anni di fidanzamento Enrico ha lasciato per sempre la sua ragazza, quando già si profilava il matrimonio.
Farsi curare ancora per amicizia dal medico della fidanzata forse non gli sembra opportuno.

Considerazioni diagnostiche

Seppure con i limiti di non aver documentato con gli autoanticorpi la condizione della secrezione insulinica, non ho mai dubitato, fin dall'inizio, che in questo specifico caso l'ultima possibilità diagnostica sarebbe stato il diabete tipo 2 [5].
Anzi, la presentazione clinica richiamava da vicino il diabete tipo 1. Io stesso mi sono meravigliato della repentina ripresa della secrezione insulinica e dalla risposta agli agenti ipoglicemizzanti che, per un anno e mezzo, hanno controllato l'omeostasi metabolica del paziente.
La storia clinica si chiarisce definitivamente negli ultimi quattro mesi, confermando l'ipotesi iniziale di un LADA (*Latent Autoimmune Diabetes in the Adult*) [8].
Se il periodo di controllo della malattia con la terapia orale si fosse protratto per meno di sei mesi, la diagnosi più appropriata sarebbe stata quella di un diabete tipo 1, insorto in età adulta, con una "luna di miele" più lunga del normale [1].
Un tipico LADA [7] ha in genere un periodo più lungo di intervallo libero da terapia insulinica, una presentazione meno eclatante, non necessita di terapia insulinica alla diagnosi, ha una sensibilità alla terapia orale che può estendersi fino a cinque o sei anni [2 6].
D'altronde, spesso l'esperienza ci fornisce le prove che le condizioni della pratica clinica non coincidono con le schematizzazioni che pur ci aiutano a distinguere le varie forme di diabete.
La mancanza di tutti i correlati fenotipici e clinici del diabete tipo 2, il dimagramento, l'assenza di storia di sovrappeso o obesità precedente, l'intensa attività fisica abituale, insieme all'età giovanile, mi hanno fatto escludere fin dall'inizio che questa malattia potesse diagnosticarsi come un diabete tipico dell'adulto. Per la verità, ho contribuito io stesso qualche volta a incrementare gli aspetti ansiogeni del vissuto psichico della malattia di Enrico, prospettandogli più volte, ed a ragione, i miei timori per una ripresa dei segni di insulino-carenza, anche quando apparentemente il controllo con gli agenti ipoglicemizzanti orali era ottimale.
Infatti, un esordio con dimagramento in un normopeso atletico e molto attivo dal punto di vista muscolare, i valori glicemici superiori a 300 mg all'esordio, mi hanno fatto temere non poco che la malattia di Enrico fosse un diabete tipo 1, e la scelta degli ipoglicemizzanti è stata fatta con timore, proprio perché temevo di accelerare l'apoptosi beta-cellulare con i secretagoghi.
Per quanto riguarda la correttezza dell'approccio terapeutico iniziale non nutro dubbi. Non era possibile mantenere il trattamento insulinico a causa della precoce comparsa di ipoglicemia anche con dosi di 4 unità a pranzo e il successivo buon controllo delle glicemie con la repaglinide lo conferma. Proprio in un caso come questo la dimostrazione di una GAD e IA2 positività, un HLA-DR3 o DR4 positivi, insieme al monitoraggio semestrale del peptide C, avrebbero dato ulteriore conferma ai dubbi iniziali.
Mi sembra corretto affermare che nulla, come queste forme di diabete, LADA o NIRAD (*Non Insulin Requiring Autoimmune Diabetes*), dimostri maggiormente la condizione di contiguità tra i diabetici tipo 1 e una significativa quota di diabetici tipo 2 che, più velocemente di altri, si avviano all'insulino-dipendenza.
Nella fattispecie della malattia di Enrico, le somiglianze con il diabete giovanile sono state più spiccate e, secondo alcuni, potrebbe essere classificato come un LADA 1, per contrapporlo all'altro estremo del LADA 2, che vede diabetici più fenotipicamente vicini al tipo 2 con insulino-resistenza e che si avviano all'insulino-dipendenza in tempi molto più lunghi [1 7].
Se fossero meno costose e più disponibili, le determinazioni degli anticorpi anti-insulari potrebbero identificare anticipatamente le coorti di pazienti che, più presto di altre, andranno incontro al trattamento insulinico, anche nell'ambito di forme tipiche di diabete tipo 2, dove la presenza di attività autoanticorpale è pur tuttavia possibile, anche se più rara [5].
Resta consolidato che a volte un po' di "fiuto clinico" può sostituire il ricorso al laboratorio.

Bibliografia

1. Pozzilli P, Di Mario U. *Autoimmune diabetes not requiring insulin at diagnosis (latent autoimmune diabetes of the adult): definition, characterization, and potential prevention*. Diabetes Care 2001;24:1460-7.
2. Buzzetti R, Capizzi M, Tuccinardi D. *Il diabete autoimmune dell'adulto (LADA): stato attuale delle conoscenze*. G It Diabetol Metab 2007;27:23-8.
3. Zimmet PZ, Tuomi T, Mackay IR, Rowley MJ, Knowles W, Cohen M, et al. *Latent autoimmune diabetes mellitus in adults (LADA): the role of autoantibodies to glutamic acid decarboxilase in diagnosis and prediction of insulin dependency*. Diabet Med 1994;11:299-303.
4. Turner R, Stratton I, Horton V, Manley S, Zimmet P, Mackay IR, et al. *UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group: UKPDS 25: autoantibodies to islet-cell cytoplasm and glutamic acid decarboxylase for prediction of insulin requirement in type 2 diabetes*. Lancet 1997;350:1288-93.
5. Leslie RD, Williams R, Pozzilli P. *Type 1 diabetes and latent autoimmune diabetes in adults: one end of the rainbow*. J Clin Endocrinol Metab 2006;91:1654-9.
6. Fourlanos S, Dotta F, Greenbaum CJ, Palmer JP, Rolandsson O, Colman PG, et al. *Latent autoimmune diabetes in adults (LADA) should be less latent*. Diabetologia 2005;48:2206-12.
7. Buzzetti R, Locatelli M, Giaccari A, Petrone A, Di Pietro S, Suraci C, et al. *Identification of two subtypes of adult-onset autoimmune diabetes (The NIRAD Study)*. Diabetologia 2006;49(Suppl.1):180.
8. Vatay A, Rajczy K, Pozsonyi E, Hosszufalusi N, Prohaszka Z, Fust G, et al. *Differences in the genetic background of latent autoimmune diabetes in adults (LADA) and type 1 diabetes mellitus*. Immunol Lett 2002;84:109-15.

MeDia 2007;7:251-252

XVI Congresso Nazionale Associazione Medici Diabetologi (Sorrento 21-24 novembre 2007)

Antonino Cimino
U.O. Diabetologia, Spedali Civili, Brescia

Dal 21 al 24 novembre si è tenuto a Sorrento il XVI Congresso Nazionale dell'AMD. Il congresso ha avuto come tema "La Diabetologia Italiana tra Ricerca ed Istituzioni".
Nello splendido scenario del golfo di Sorrento le aule, sede delle numerose tavole rotonde, incontri con gli esperti, simposi satelliti, sono state sempre riempite dagli oltre 1600 congressisti, che hanno partecipato all'evento.
Durante il congresso è stata fatta una sintesi delle attività svolte dalla società scientifica negli ultimi anni per favorire la crescita dell'assistenza diabetologica in Italia. Nelle numerose sedute congressuali, a cui hanno partecipato numerosi esperti nazionali ed internazionali, si è discusso sulla problematiche della prevenzione della malattia, sulla importanza degli stili di vita, sulle complicanze del Diabete e sulle prospettive offerte dai nuovi farmaci per prevenirle e curarle. Inoltre, con la partecipazione di rappresentanti del Ministero della Salute e dell'Istituto Superiore della Sanità, sono state affrontate numerosi aspetti organizzativi e di politica sanitaria per ottimizzare la cura delle persone con diabete.
Nella cerimonia inaugurale il dott. U. Valentini ed il dott. A. Arcangeli, nuovo Presidente Nazionale AMD, hanno fatto il bilancio dell'attività svolte da AMD negli ultimi anni, individuando nel Percorso Assistenziale il modello organizzativo per una moderna diabetologia, che miri all'efficacia ed all'efficienza, sottolineando come i vari corsi realizzati dai vari gruppi AMD ed i prodotti (Standard di Cura Italiani, Annali AMD, Manuale dei Percorsi Assistenziali, Manuale accreditamento Professionale, ecc.) venuti alla luce, abbiano dato importanti strumenti ad i soci per la implementazione locale dei Percorsi Assistenziali. Queste tematiche saranno ulteriormente sviluppate nei prossimi anni.
Durante la tavola rotonda dedicata "all'epidemia Diabete" è stato presentato lo stato dell'arte in tema di prevenzione della malattia, con particolare attenzione alla reale applicabilità clinica dell'intervento sullo stile di vita e all'eventuale ruolo dell'intervento farmacologico ed ai provvedimenti di salute pubblica che possono/devono essere adottati in questo campo.
Un'altra interessante tavola rotonda è stata dedicata alle complicanze Microangiopatiche, soffermandosi sui meccanismi patogenetici e sulla individuazione di marcatori dei soggetti a maggior rischio, per poter permettere un intervento preventivo precoce, individualizzato ed efficace.
In un'altra tavola rotonda a cui hanno partecipato, accanto a degli esperti diabetologi, anche uno Chef di fama mondiale ed un rappresentante di Slow Food si è discusso di come sia possibile conciliare gusto e salute, privilegiando i prodotti mediterranei e difendendo le tradizioni ed i prodotti regionali.
Fra le letture va segnalata quella dove il prof. A. Secchi ha fatto il punto per quanto riguarda il trapianto di pancreas e la terapia cellulare ed il possibile sviluppo di nuove tecniche.
Una delle novità del congresso sono state le sedute degli incontri con l'esperto. Durante tali incontri, in cui sono state discusse numerose tematiche inerenti la terapia, le complicanze della malattia, l'educazione, la qualità e l'organizzazione dell'assistenza diabetologica, dopo una puntualizzazione fatta da esperti, sono stati presentati e discussi i lavori scientifici accettati come presentazione orale, attinenti al tema.
Una intera mattina è stata dedicata alle attività interdisciplinari con altre società scientifiche, sottolineando la rete di collaborazione sviluppata negli anni da AMD, per migliorare la cura delle persone con diabete.
In quello con l'Associazione Nazionale Medici Cardiologi Ospedalieri (ANMCO) si è fatto il

CORRISPONDENZA
ANTONINO CIMINO
cimino@spedalicivili.brescia.it

punto sulla stratificazione del rischio di cardiopatia nei pazienti diabetici, diagnostica precoce della cardiopatia ischemica e dello scompenso e sul trattamento delle sindromi coronariche acute.
In quello con la Società Italiana Ipertensione Arteriosa (SIIA) si è discusso delle nuove Linee Guida ESH/ESC (2007) e dei risultati dello studio ADVANCE.
Lo spazio dedicato all'incontro con l'Associazione Medici Endocrinologi (AME) è stato dedicato ad illustrare i rapporti del diabete con altre endocrinopatie. in quello con l'Associazione Dietologi Italiani (ADI) dei problemi della nutrizione artificiale nei pazienti diabetici
Con Federfarma si è discusso del ruolo della farmacia nel percorso formativo della persona con diabete. Infine nell'incontro realizzato con la Società Italiana Endocrinologia Diabetologia Pediatrica (SIEDP), si è discusso dei problemi del passaggio del giovane con diabete di tipo 1 dal diabetologo pediatra a quello dell'adulto e sui problemi di nutrizione clinica nel diabete di tipo 1 in età evolutiva.
Spazio del congresso è stato dedicato alle problematiche inerenti l'organizzazione dell'assistenza diabetologica in Italia, a cui hanno partecipato rappresentanti del Ministero e dell' Istituto Superiore di Sanità.
La Tavola rotonda dedicata al progetto IGEA ha permesso di fare il punto sulla struttura del progetto e, grazie ai dati raccolti dai presidenti delle sezioni regionali di AMD, quale sia lo stato reale di finanziamento ed applicazione e di poter discutere sulle criticità esistenti. Durante il Simposio di Diabete Italia, una rappresentante del ministero ha potuto fare il punto per quanto riguarda l'inquadramento legislativo dell'assistenza diabetologica e dei possibili sviluppi. Nell'ambito di un incontro sulla formazione in ambito sanitario la segretaria della commissione nazionale ECM, ha potuto illustrare, finita la fase sperimentale, l'avvio a regime del programma di educazione continua in medicina con le nuove regole ed opportunità formative per l'aggiornamento continuo degli operatori sanitari.
Infine numerosi Simposi satelliti sono stati dedicati alle problematiche inerenti il trattamento del diabete e delle sue complicanze, permettendo di poter conoscere nuovi farmaci che presto arricchiranno il bagaglio terapeutico per la cura del diabete ed un più corretto ed adeguato uso di quelli a disposizione.

24° Congresso Nazionale SIMG. La sfida possibile Firenze 22-24 novembre 2007

Gerardo Medea
Medico di Medicina Generale, SIMG
Brescia

Un congresso da record: 24 anni di vita, oltre 1700 iscritti, la partecipazione di un nutrito e qualificato gruppo di autorità politiche (tra cui il ministro della salute Livia Turco), sindacali e di rappresentanti delle società scientifiche, sessioni cliniche di altissimo livello qualitativo. Così la SIMG ha celebrato nel modo migliore il suo 24° Congresso, con un titolo "La sfida possibile" che è non solo uno slogan ma una vera propria dichiarazione programmatica.-

Tra gli interventi più significativi quelli del ministro Livia Turco che così ha esordito: "Cari medici, grazie: è in gran parte merito vostro se oggi, a trent'anni dalla nascita, più nessuno mette in discussione il valore di un servizio sanitario pubblico, universalistico e solidale", scatenando nell'auditiorium, pieno in ogni ordine di posti, un applauso forte e sincero.

"Perché – ha sottolineato ancora il ministro – voi rappresentate il punto di incontro della storia e del radicamento del nostro Servizio Sanitario Nazionale (SSN) e allo stesso tempo il motore del cambiamento".

La "sfida al cambiamento" è stata con piacere accolta dal presidente Claudio Cricelli che nel suo intervento programmatico ha elencato i sei punti della svolta possibile e la chiave di volta per cambiare marcia alla Medicina Generale (MG) italiana (beneficialità, qualità professionale, affidabilità/eticità professionale, Accountability/verificabilità, completezza dell'informazione, autonomia/responsabilità). La SIMG è pronta a fare la sua parte e chiede a tutti di impegnarsi a costruire un SSN fondato sulla condivisione dei valori fondamentali e sulla trasparenza. La MG infatti possiede già in larga parte gli strumenti per analizzare le attività, effettuare le scelte più appropriate e misurare l'impatto clinico ed economico dei comportamenti dei Medici sui processi di cura .

Gli strumenti del "nuovo" sistema di cure primarie saranno le UMG (Unità di Medicina Generale), unità operative funzionali in grado di risolvere la frammentazione specialistica del Sistema attraverso l'offerta di percorsi, la continuità delle cure e la clinical governance dei processi di cura.

L'area metabolica della SIMG ha curato nel congresso tre sessioni cliniche: una sullo studio DECOR (*Diabetes and Evaluation of Care: Observational Research*) e due sull'appropriato uso di farmaci (nuovi antidiabetici orali e statine), oltre a una sessione pratica di addestramento alla misurazione dell'indice caviglia-braccio, molto gradita dai medici che vi hanno partecipato (il materiale didattico è disponibile su richiesta).

L'area metabolica ha dato, infine, il suo contributo ad un originale progetto centrato sulla comunicazione ("Entriamo in Sintonia") che si propone di promuovere la salute attraverso il miglioramento della comunicazione medico-paziente e di creare una nuova figura di specialista in Salute e Benessere, con l'obiettivo di consolidare e rimarcare la supremazia della Medicina di Famiglia nell'area della medicina che si vuole occupare della salute e del benessere delle persone.

CORRISPONDENZA

GERARDO MEDEA
medea.gerry@numerica.it

European Association of Study on Diabetes (EASD) (Amsterdam, settembre 2007)

Marco A. Comaschi
U.O. Medicina Interna,
Dipartimento di Emergenza
e Accettazione, Azienda Ospedale
Università "S. Martino",
Genova

Il congresso europeo di quest'anno si è tenuto ad Amsterdam dal 17 al 21 settembre. Amsterdam conosce l'estate, come molte città del Nord Europa, nel mese di luglio e per la prima quindicina del mese d'agosto. Poi è inverno. Il freddo a settembre era pungente, e la necessità di lunghi spostamenti in treno dagli alberghi alla prestigiosa Convention Center RAI non ha per nulla aiutato a superarlo. Per fortuna, poi, la città è bella, amichevole e accogliente, e nei rari momenti in cui i lavori congressuali lasciavano lo spazio per qualche giro nel centro del Joordan, a patto di non essere travolti da spericolati ciclisti o abbordati da venditori di erba, il piacere di muoversi tra i canali in un'atmosfera silenziosa e quasi priva di auto è stato notevole. Non sono stati pochi i colleghi di ogni nazionalità che hanno approfittato di questa occasione per visitare i musei di Rembrandt o di Van Gogh, delle vere e proprie perle.

L'interesse scientifico del congresso è stato rilevante: pur essendo da sempre considerato come un congresso più idoneo a ricercatori di base e fisiopatologi che non ai clinici, quest'anno gli spunti di discussione con immediate ricadute sui comportamenti clinici sono stati numerosi. Un focus di grandissimo interesse è stato dedicato alla validità dell'emoglobina glicosilata (HbA_{1c}) e alla necessità di insistere molto sull'automonitoraggio in contemporanea della glicemia domiciliare, per valutare anche le escursioni glicemiche pre e postprandiali. Ritorna di moda il vecchio indice MAGE (*Mean Average Glucose Excursion*), che fino all'avvento dell'HbA1c era considerato un buon parametro di valutazione della stabilità della condizione glicemica nel diabetico.

Un altro argomento di estrema importanza è stato quello esposto nella lettura magistrale dalla nostra collega italiana Paola Fioretto sulla nefropatia diabetica: una *review* di assoluto valore, che le è valso il premio Morgagni. Da citare infine l'interessante sessione su Diabete e Depressione, che ha ribadito come queste due patologie siano sempre più frequentemente appaiate. L'anno prossimo l'EASD Meeting sarà a Roma: meno freddo e più caos, ma certamente sempre un grandissimo evento.

CORRISPONDENZA

MARCO A. COMASCHI
marco.comaschi@hsanmartino.it

L'*American Diabetes Association* (ADA) *Scientific Meeting* (Chicago, giugno 2007)

Marco A. Comaschi
U.O. Medicina Interna,
Dipartimento di Emergenza
e Accettazione, Azienda Ospedale
Università "S. Martino",
Genova

L'organizzazione dell'ADA *Scientific Meeting* diventa ogni anno sempre più complessa: più di 15.000 partecipanti da tutto il mondo, la presenza di molteplici figure professionali, la necessità di porre in linea numerose sessioni contemporanee su temi clinici e di ricerca di base, il bisogno, sentito da tutti, di confrontarsi su problematiche farmacologiche emergenti in contesti diversissimi, fanno sì che ormai solo poche città americane siano in grado di sostenere il peso di un simile congresso. Chicago è una di queste. È una splendida città sulle rive del lago Michigan, attraversata da un canale navigabile con ponti levatoi, e attraversabile con la più strana delle metropolitane, sospesa per aria invece che sottoterra. Ma soprattutto è l'inno all'architettura americana del XX secolo, con gli splendidi grattacieli liberty e un po' gotici del *Chicago Chronicle* accanto alle più ardite torri come la Sears Tower, e con il primo impianto di pompaggio dell'acqua risalente agli inizi del secolo scorso posto proprio in mezzo al *magnificent mile* della strada più elegante della città. È una città molto piacevole, in cui si può passeggiare, a differenza di molte altre città degli Stati Uniti, in cui si possono passare tranquille sere all'aperto nei molti ristoranti del centro. Il Convention Center è uno dei più spaziosi di tutti gli States, proprio in riva al lago, poco lontano dall'enorme stadio di football e dall'immancabile memoriale per i caduti delle innumerevoli guerre sostenute dagli Stati Uniti.

Il congresso di quest'anno, come sempre, ha avuto sessioni di grandissimo interesse, e un vasto spazio è stato inoltre dedicato alle problematiche dell'organizzazione dell'assistenza alle persone affette da diabete. Negli Stati Uniti esiste da sempre questo paradosso: il sistema sanitario praticamente non esiste, perché quasi il 60% dei costi è sostenuto dai cittadini, direttamente o indirettamente attraverso le compagnie assicurative, ma nel contempo si sperimentano modelli avanzatissimi di organizzazione e qualità delle cure. Nel Minnesota la realizzazione di sistemi di *chronic care model*, con standard di qualità valutati da precisi indicatori di processo ed esito, è una bellissima realtà; la Kaiser Permanente in California ha costruito e realizzato un modello di *disease management* che oggi dispone del più ampio *database* clinico al mondo.

Ma il *clou* del congresso di giugno non poteva che essere la discussione sollevata dalla famosa metanalisi di Nissen, pubblicata il mese precedente dal *New England Journal of Medicine*, secondo la quale uno dei farmaci più promettenti dell'ultimo decennio, il rosiglitazone, molto utilizzato sul mercato americano più che su quello europeo, avrebbe provocato nei pazienti trattati una significativa maggiore incidenza di episodi di infarto del miocardio. Gli organizzatori del meeting hanno provveduto a mettere in scena un dibattito nella sala plenaria con lo stesso Nissen, autore della metanalisi citata, e l'inglese Philip Home, coordinatore dello studio RECORD (*Rosiglitazone Evaluated for Cardiac Outcomes and Regulation of glycemia in Diabetes*), tuttora in corso, finalizzato proprio a identificare gli effetti del rosiglitazone sulla cardiopatia ischemica. Il *match* si è chiuso in pareggio: se infatti la metanalisi non ha convinto i partecipanti proprio per la metodologia usata da Nissen, che di fatto ha mescolato casistiche molto differenti e scarsamente valutabili, la "difesa" di Home, per quanto brillante, come è abitudine del personaggio, non ha sciolto dubbi severi. La *Food and Drug Administration* americana, che in realtà era e resta il vero imputato della diatriba, si è poi successivamente espressa in più riprese per un mantenimento sul mercato del farmaco, con modificazioni più restrittive per l'impiego nella scheda tecnica e il cosiddetto *black box*, ovvero l'indicazione, sulla confezione, del rischio di cardiopatia ischemica. Le polemiche non sono finite, tuttora continuano, e l'impressione del mondo scientifico è che solo un grande trial disegnato *ad hoc* possa mettere la parola fine alla vertenza.

CORRISPONDENZA

MARCO A. COMASCHI
marco.comaschi@hsanmartino.it

Slide da scaricare: i migliori siti

Marco A. Comaschi
U.O. Medicina Interna, Dipartimento di Emergenza e Accettazione, Azienda Ospedale Università "S. Martino", Genova

Ci sono diversi siti web da cui è possibile scaricare un numero notevole di *slides* per presentazioni scientifiche sulla malattia diabetica o comunque sulle problematiche del metabolismo glicolipidico.
Il più ricco è senza dubbio il sito www.ndei.org, del *National Diabetes Education Initiative*.

CORRISPONDENZA
MARCO A. COMASCHI
marco.comaschi@hsanmartino.it

Iscrivendosi gratuitamente è possibile scaricare più di trecento *slides* sui più vari argomenti: dall'epidemiologia agli studi fisiopatologici, ai grandi trial, alle complicanze macro e microvascolari. Le *slides* sono abbastanza curate, ma, soprattutto, molto aggiornate sui risultati degli studi, in particolare quelli farmacologici.
Un altro sito da cui è possibile recuperare *slides* è www.lipidhealth.com, che al suo interno ha anche una bellissima sezione di ECM americani costruiti molto bene, con casi clinici commentati. Le *slides* riguardano praticamente tutti gli studi sui lipidi e sui farmaci ipolipemizzanti. Anche in questo caso l'accesso è gratuito previa registrazione.
A pagamento, invece, è possibile scaricare tutte le diapositive di ogni articolo pubblicato sul *New England Journal of Medicine* in formato powerpoint. Se si è abbonati basta accedere con il proprio numero di iscrizione, altrimenti si deve acquistare almeno un mese di accesso libero a tutti i numeri del *New England*. La cifra è modesta: solo 29 dollari. Il sito è www.nejm.org

L'emoglobina glicosilata

Corrado Artale
Medico di Medicina Generale, Diabetologo, Responsabile Area Metabolica SIMG, Animatore di formazione, Azienda Sanitaria 8, Siracusa

Se siete diabetici, quando il vostro medico vi prescrive gli esami di laboratorio, spesso troverete la voce emoglobina glicosilata, o Hb glicosilata o HbA_{1c}. È molto importante sapere che cosa voglia dire, soprattutto cosa significhi per il vostro diabete e per la vostra salute in genere.

Cos'è?

L'emoglobina si trova dentro i globuli rossi ed è quella sostanza che dà il colore al vostro sangue. La ricerca ha dimostrato che l'emoglobina ha la caratteristica di impregnarsi di zucchero (il glucosio, che voi dosate con le glicemie) se nel vostro sangue è presente una quantità superiore ai livelli normali.
Scoprire, con un aumento dell'emoglobina glicosilata nel vostro sangue, una maggiore impregnazione di glucosio vuol dire che anche in altre parti del corpo avviene una cosa simile. Già il fatto che un diabetico mal curato abbia un valore di emoglobina glicosilata più alto rispetto alla media significa che il suo sangue non può ossigenare bene i tessuti come avviene nel corpo delle persone non diabetiche. Peraltro è già accertato che più alta è l'emoglobina glicosilata più si verificheranno le complicanze tipiche del diabete. Sicuramente c'è una relazione diretta tra questo esame e l'evoluzione della malattia a tutti i livelli (occhi, arterie, cervello, reni, nervi).
Un globulo rosso vive due o tre mesi, poi viene distrutto. Così la determinazione dell'emoglobina glicosilata dà notizie sull'andamento delle glicemie negli ultimi due o tre mesi.

A cosa serve?

Essa è un'importantissima spia di come è curata la malattia diabetica, sia per voi sia per il vostro medico.
Molti diabetici credono che avere delle accettabili glicemie a digiuno significhi essere ben curati. Ciò è noto essere un errore grave, e molti degli stessi diabetici hanno infatti imparato a redigere un diario glicemico dove grande importanza rivestono le glicemie dopo mangiato. Questi diabetici hanno scoperto che molto spesso, dopo mangiato, i livelli di glicemia si alzano, senza che si presenti alcun sintomo di avviso.
Un efficace avviso di pericolo è il ritrovarsi con un valore elevato di emoglobina glicosilata: essa è infatti il frutto dei miliardi di valori glicemici diversi che una persona ha nel corso dei due o tre mesi della vita del suo globulo rosso. Se il valore è elevato vuol dire che la media di questi valori è alta.
Il concetto di media può fuorviare chi non ama la matematica (un reddito medio di 20.000 euro per persona in una città può comprendere sia chi ha un reddito di 0 euro, sia chi ne ha uno di 40.000), per cui non si avrà mai la conoscenza dei singoli valori glicemici, ma solo del loro valore medio (Tab. I).
Così se si hanno sporadiche glicemie alte, perché si commette qualche errore alimentare, non se ne troverà traccia nell'emoglobina glicosilata; se questi abusi sono frequenti, invece, l'esame ne porterà notizia.

CORRISPONDENZA
CORRADO ARTALE
c.artale1@virgilio.it

Tabella I. *Correlazione fra emoglobina glicosilata e glicemie medie.*

SE AVETE QUESTO VALORE DI EMOGLOBINA GLICOSILATA	QUESTA È LA VOSTRA GLICEMIA MEDIA
6	135
7	170
8	205
9	240
10	275
11	310
12	345

Il diario glicemico resta, perciò, insostituibile per documentare il vostro stato di salute e l'effetto della dieta e delle cure. L'emoglobina glicosilata è una conferma importante per studiare la qualità del vostro monitoraggio: essa coglie, infatti, tutte quelle glicemie che nessuno mai potrà determinare. Quando l'esame presenta valori alti, il diabete è fuori controllo in maniera stabile.

Chi deve fare il prelievo?

Tutti i diabetici. Più spesso i diabetici tipo 1, mediamente ogni tre/sei mesi secondo il compenso per i diabetici tipo 2.

Quali sono i valori ottimali?

Premesso che ogni medico decide dei valori adeguati alle esigenze di un singolo paziente, valori intorno a 6,5% sono considerati indice di un buon controllo della glicemia, mentre valori superiori rappresentano un motivo per consultare il proprio medico.

È un metodo perfetto?

No, è solo molto utile ma non sostituisce il diario glicemico. Se, per assurdo, una persona trascorresse, ogni giorno, 12 ore in ipoglicemia e 12 ore in iperglicemia, la sua emoglobina glicosilata risulterebbe perfetta.
L'emoglobina glicosilata non descrive le variazioni all'interno di una giornata e non fornisce informazioni sulla frequenza delle ipoglicemie né sui rialzi glicemici dopo mangiato.

Cause d'errore

- *Valori aumentati*: se il prelievo è effettuato quando la glicemia è eccessivamente alta, se il rene non funziona bene, assumete troppo alcol, farmaci (antibiotici, aspirina), anemia per mancanza di ferro.
- *Valori diminuiti*: anemie ereditarie con distruzione dei globuli rossi e con secondaria perdita di emoglobina, gravidanza, emotrasfusioni recenti.

Razionale di utilizzo della metformina in combinazione ai tiazolidinedioni nella terapia del diabete di tipo 2

Gianluca Perseghin
Facoltà di Scienze Motorie, Università di Milano; Divisione di Medicina Interna, Istituto Scientifico "San Raffaele", Milano

PAROLE CHIAVE
Metformina • Diabete tipo 2 • Tiazolidinedioni

CORRISPONDENZA
GIANLUCA PERSEGHIN
perseghin.gianluca@hsr.it

Fisiopatologia del diabete di tipo 2

Il diabete è una malattia metabolica cronico-degenerativa caratterizzata dall'insorgenza dell'iperglicemia che si manifesta a seguito degli effetti della contemporanea presenza di 2 difetti endocrino-metabolici: ridotta sensibilità insulinica e ridotta secrezione insulinica [1]. La storia naturale del diabete di tipo 2 non è del tutto definita, ma è verosimile che si caratterizzi per l'esistenza di un periodo di normo-glicemia della durata anche di anni (prediabete) durante il quale l'alterazione metabolica tipica è la ridotta efficacia biologica dell'insulina nello stimolare vie metaboliche sotto il suo controllo a livello del tessuto adiposo, del fegato e del muscolo scheletrico. In questa fase, le cellule β pancreatiche sono ancora capaci di modulare la secrezione di insulina, aumentandola, per compensare l'insulino-resistenza, generando una condizione di iperinsulinemia compensatoria. L'iperglicemia conclamata si manifesta quando la funzione β-cellulare non riesce più a compensare il grado di insulino-resistenza; mano a mano che la malattia peggiora, si verifica un'ulteriore perdita della massa di cellule β almeno in parte causata dalla glucotossicità [2] e lipotossicità.

Il *position statement* congiunto ADA-EASD

L'*American Diabetes Association* (ADA) e la *European Association for the Study of Diabetes* (EASD) hanno ribadito con un recente documento [3] che, sulla base di studi relativi al rischio dell'insorgenza delle complicanze del diabete, l'obiettivo terapeutico della terapia deve essere di "un valore di emoglobina glicosilata il più possibile vicino al normale (6%) e comunque < 7% (utilizzando il *Diabetes Control and Complications Trial - standardized assay*) senza significative ipoglicemie". Questo documento è stato quindi prodotto per incoraggiare l'utilizzo della terapia farmacologica o la sua pronta modificazione in quei pazienti nei quali l'obiettivo terapeutico non è pienamente ottenuto. Malgrado la carenza di studi di buona qualità che abbiano messo alla prova un ipoglicemizzante contro un altro per compararne l'efficacia terapeutica (studi *head-to-head*), nel documento si è anche cercato di suggerire con quali strumenti questi obiettivi debbano essere raggiunti.
Il caposaldo della terapia ipoglicemizzante rimane l'intervento sullo stile di vita, che si è dimostrato efficace nell'ottenere gli obiettivi terapeutici. Ciononostante, viene ricordato che il diabete di tipo 2 è una malattia progressiva con un graduale peggioramento della glicemia nel tempo, motivo per il quale la necessità di una terapia farmacologica diventa la regola e non l'eccezione, se si vuole raggiungere l'obiettivo. Quindi, se l'intervento sullo stile di vita e la terapia con metformina, considerata il farmaco di prima scelta, non fossero sufficienti a ottenere il raggiungimento dell'obiettivo terapeutico, un altro farmaco deve essere introdotto nell'arco di tempo di 2-3 mesi. Nel documento è dichiarato che non c'è stato un consenso sufficientemente robusto rispetto al secondo farmaco che dovrebbe essere affiancato alla metformina, ma sia i tiazolidinedioni, sia le sulfaniluree sia l'insulina possono essere presi in considerazione.

Meccanismo d'azione dei farmaci insulino-sensibilizzanti

Nel contesto fisiopatologico sopradescritto, i farmaci ipoglicemizzanti orali dovrebbero avere come obiettivo la capacità di modulare positivamente sia l'insulino-resistenza sia la disfunzione β-cellulare o entrambe. L'insulino-resistenza ha un'eziologia complessa con manifestazioni multiple in diversi organi e apparati coinvolti nell'omeostasi del glucosio [4]. I farmaci ipoglicemizzanti orali possono quindi agire con diversi meccanismi d'azione. Attualmente sono disponibili due classi di farmaci insulino-sensibilizzanti: le biguanidi (principalmente la metformina) e i tiazolidinedioni (pioglitazone e rosiglitazone). L'esatto meccanismo d'azione della metformina è ancora poco conosciuto, ma coinvolge la stimolazione della AMPK (*Adenosine Monophosphate-activated Protein Kinase*) a livello del muscolo scheletrico e del fegato [5 6]. AMPK viene considerato un sensore dello stato energetico e gioca un ruolo fondamentale nella regolazione del metabolismo energetico, del peso corporeo, dell'assunzione di cibo e del metabolismo glucidico e lipidico [7]. È stato dimostrato che anche i tiazolidinedioni possono eventualmente attivare indirettamente AMPK, ma il loro meccanismo d'azione ipoglicemizzante coinvolge diverse vie metaboliche. Essi sono agonisti del *Peroxisome Proliferator-Activated Receptor-γ* (PPARγ), il quale controlla l'espressione di molti geni coinvolti nella regolazione del metabolismo degli acidi grassi e del glucosio [8]. Il sito di azione primario dei tiazolidinedioni rimane ancora controverso, ma include effetti sul tessuto adiposo, fegato e muscolo scheletrico.

A livello del tessuto adiposo, i tiazolidinedioni riducono la lipolisi e quindi il flusso di acidi grassi liberi non esterificati (NEFA) verso il fegato e il muscolo, dove possono mediare effetti deleteri sull'insulino-sensibilità [9 10]. I tiazolidinedioni determinano inoltre una redistribuzione del tessuto adiposo dal distretto viscerale a quello sottocutaneo in associazione al miglioramento dell'insulino-sensibilità a livello epatico e muscolare [11 12]. Infatti, a livello del fegato i tiazolidinedioni riducono la produzione endogena di glucosio e stimolano l'*uptake* splancnico di glucosio [11 12]; non si può escludere che questi effetti siano secondari all'azione esercitata a livello del tessuto adiposo, inibendo la lipolisi e riducendo specificatamente l'accumulo ectopico di trigliceridi a livello epatico, la steatosi epatica da intendersi nell'ambito dello spettro delle steatoepatiti metaboliche (*Non-Alcoholic Fatty Liver Disease/Non-Alcoholic SteatoHepatitis* NAFLD-NASH) [9 13-15]. A livello del muscolo scheletrico i tiazolidinedioni aumentano il metabolismo insulino-stimolato del glucosio [9-11], e anche in questo caso l'effetto potrebbe essere mediato dalla capacità di ridurre l'accumulo ectopico di lipidi a livello muscolare [16] tramite l'azione positiva sul flusso lipolitico [9].

La metformina e i tiazolidinedioni agiscono quindi sul metabolismo del glucosio con effetti eterogenei su diversi organi e tessuti, nonché su diverse vie metaboliche. Infatti, è stata recentemente riportata una metanalisi sistematica che ha dimostrato che se da un lato questi farmaci migliorano entrambi la soppressione insulino-mediata della produzione endogena di glucosio e la *clearance* del glucosio in condizioni di digiuno, i tiazolidinedioni, ma non la metformina, migliorano l'insulino-sensibilità periferica a tutti i livelli di insulina circolante presi in considerazione [17].

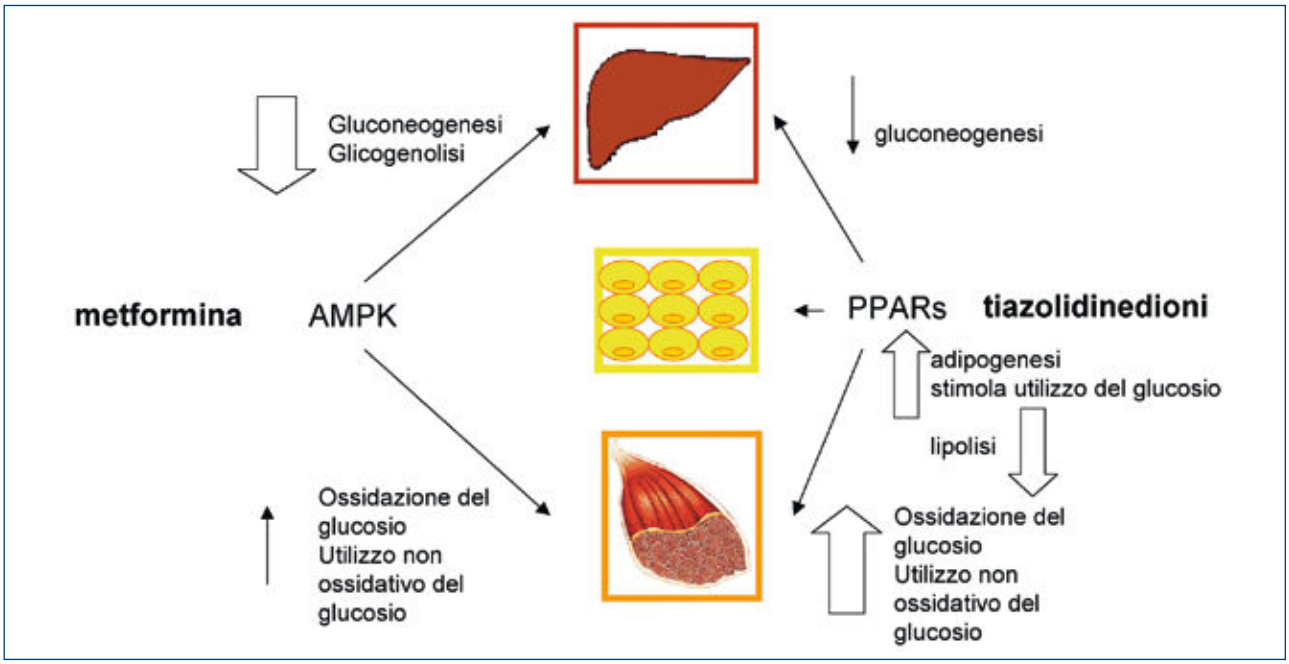

Figura 1.
La metformina e i tiazolidinedioni hanno meccanismi d'azione insulino-sensibilizzati che si giocano a livello di diversi tessuti e su diverse vie metaboliche. La metformina ha effetti più marcati sul metabolismo epatico del glucosio (gluconeogenesi), mentre i tiazolidinedioni hanno effetti più marcati a livello periferico (tessuto adiposo e muscolo scheletrico).

I risultati dei trial clinici randomizzati sugli *end-points* glicemici

A sostegno dell'ipotesi secondo la quale la metformina e i tiazolidinedioni agiscono con meccanismi d'azione diversi e complementari sulla resistenza insulinica, abbiamo i risultati di diversi studi clinici randomizzati che si sono occupati di valutare la risposta terapeutica della somministrazione dei tiazolidinedioni *add-on* alla precedente terapia con metformina. Il risultato dell'introduzione della terapia con tiazolidinedioni alla preesistente terapia con metformina induce, in generale, una riduzione dello 0,5-1,4% del valore dell'emoglobina glicosilata [18 19], e questo risultato è mantenuto almeno fino a 2 anni dall'inizio della terapia combinata [19]. Questi effetti additivi sul compenso glicemico potrebbero essere determinati dagli effetti sui diversi organi e tessuti e sulle diverse vie metaboliche coinvolte nell'utilizzo insulino-stimolato del glucosio, ma non si può escludere che possano essere dovuti anche a effetti sulla funzione β-cellulare [20 21].

Conclusione

I risultati descritti suggeriscono che la metformina e i tiazolidinedioni offrono meccanismi di azione terapeutici diversi e complementari per ridurre l'insulino-resistenza che affligge i pazienti affetti da diabete di tipo 2. La metformina ha effetti più marcati sul metabolismo epatico del glucosio, mentre i tiazolidinedioni hanno effetti più marcati a livello periferico (tessuto adiposo e muscolo scheletrico) (Fig. 1). Quando si ritiene quindi che l'insulino-resistenza costituisca, nel singolo paziente affetto dalla malattia, l'aspetto saliente del quadro clinico, esiste un razionale robusto per intraprendere la somministrazione combinata e ottenere una più efficace terapia. Inoltre, bisogna sottolineare che i vantaggi dell'utilizzo della terapia combinata con metformina e tiazolidinedioni potrebbero essere amplificati quando instaurata precocemente. Infatti, quando un certo grado di funzione β-cellulare è ancora garantito, e non quando compromessa da mesi o anni con compenso precario o francamente insufficiente, la terapia combinata potrebbe massimizzare la capacità di mantenere un efficace controllo glicemico per periodi di tempo più prolungati nella storia del paziente.

Bibliografia

1. DeFronzo RA, Bonadonna RC. *Pathogenesis of NIDDM. A balanced overview*. Diabetes Care 1992;15:318-68.
2. Ferrannini E. *Insulin resistance versus insulin deficiency in non-insulin-dependent diabetes mellitus: problems and prospects*. Endocrine Reviews 1998;19:477-90.
3. Nathan DM, Buse J, 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.
4. Petersen KF, Shulman GI. *Etiology of insulin resistance*. Am J Med 2006;119;10-6.
5. Zhou G, Myers R, Li Y, Chen Y, Shen X, Fenyk-Melody J, et al. *Role of AMP-activated protein kinase in mechanism of metformin action*. J Clin Invest 2001;108:1167-74.
6. Musi N, Hirshman MF, Nygren J, Svanfeldt M, Bavenholm P, Rooyackers O, et al. *Metformin increases AMP-activated protein kinase activity in skeletal muscle of subjects with type 2 diabetes*. Diabetes 2002;51:2074-81.
7. Kahn BB, Alquier T, Carling D, Hardie DG. *AMP-activated protein kinase: ancient energy gauge provides clues to modern understanding of metabolism*. Cell Metab 2005;1:15-25.
8. Yki-Järvinen H. *Thiazolidinediones*. N Engl J Med 2004;351:1106-18.
9. Mayerson AB, Hundal RS, Dufour S, Lebon V, Befroy D, Cline GW, et al. *The effects of rosiglitazone on insulin sensitivity, lipolysis, and hepatic and skeletal muscle triglyceride content in patients with type 2 diabetes*. Diabetes 2002;51:797-802.
10. Miyazaki Y, Mahankali A, Wajcberg E, Bajaj M, Mandarino LJ, DeFronzo RA. *Effect of pioglitazone on circulating adipocytokine levels and insulin sensitivity in type 2 diabetic patients*. J Clin Endocrinol Metab 2004;89:4312-9.
11. Miyazaki Y, Mahankali A, Matsuda M, Mahankali S, Hardies J, Cusi K, et al. *Effect of pioglitazone on abdominal fat distribution and insulin sensitivity in type 2 diabetic patients*. J Clin Endocrinol Metab 2002;87:2784-91.
12. Carey DG, Cowin GJ, Galloway GJ, Jones NP, Richards JC, Biswas N, et al. *Effect of rosiglitazone on insulin sensitivity and body composition in type 2 diabetic patients*. Obes Res 2002;10:1008-15.
13. Bajaj M, Suraamornkul S, Pratipanawatr T, Hardies LJ, Pratipanawatr W, Glass L, et al. *Pioglitazone reduces hepatic fat content and augments splanchnic glucose uptake in patients with type 2 diabetes*. Diabetes 2003;52:1364-70.
14. Tiikkainen M, Häkkinen AM, Korsheninnikova E, Nyman T, Mäkimattila S, Yki-Järvinen H. *Effects of rosiglitazone and metformin on liver fat content, hepatic insulin resistance, insulin clearance, and gene expression in adipose tissue in patients with type 2 diabetes*. Diabetes 2004;53:2169-76.
15. Belfort R, Harrison SA, Brown K, Darland C, Finch J, Hardies J, et al. *A placebo-controlled trial of pioglitazone in subjects with nonalcoholic steatohepatitis*. N Engl J Med 2006;30:2297-307.
16. Rasouli N, Raue U, Miles LM, Lu T, Di Gregorio GB, Elbein SC, et al. *Pioglitazone improves insulin sensitivity through reduction in muscle lipid and redistribution of lipid into adipose tissue*. Am J Physiol Endocrinol Metab 2005;288:930-4.
17. 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.
18. Fonseca V, Rosenstock J, Patwardhan R, Salzman A. *Effect of metformin and rosiglitazone combination therapy in patients with type 2 diabetes mellitus. A randomised controlled trial*. JAMA 2000;283:1695-702.
19. Charbonnel B, Schernthaner 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.
20. Xiang AH, Peters RK, Kjos SL, Marroquin A, Goico J, Ochoa C, et al. *Effect of pioglitazone on pancreatic β-cell function and diabetes risk in hispanic women with prior gestational diabetes*. Diabetes 2006;55:517-22.
21. Ovalle F, Bell DSH. *Effect of rosiglitazone versus insulin on the pancreatic β-cell function of subjects with type 2 diabetes*. Diabetes Care 2004;27:2585-9.

I siti dell'Associazione Medici Diabetologi

www.aemmedi.it

Il portale dell'Associazione è il punto di riferimento per sapere cosa sta facendo AMD e come operano i gruppi di studio e di lavoro che la compongono. Dal portale si accede ai web delle 18 Sezioni regionali ricchi di segnalazioni sulle attività congressuali e sull'evoluzione del progetto Igea.

www.infodiabetes.it

È il sito dell'informazione scientifica. Con le sue news, i report dei congressi nazionali ed internazionali, i link alle riviste ed ai documenti utili è diventato un indispensabile strumento per il diabetologo. Arricchito da un blog e dalla collaborazione con SlowFood si sta trasformando in un punto di dialogo e di scambio.

www.thesaurus-amd.it

Un approccio innovativo e meditato permette di conoscere le evidenze e di approfondire l'evoluzione della ricerca clinica sugli aspetti più importanti dell'assistenza alla persona con diabete. Itinerari ragionati che linkano agli studi chiave e sono completati da una selezione di linee guida e delle novità apparse sulle principali riviste internazionali.

www.diabete.it

Il web dedicato da AMD alle persone con diabete offre un sistema esperto per la 'diagnosi' dei bisogni informativi, una chat per conoscere persone, un magazine per guardare con intelligenza ai problemi, decine di interviste e approfondimenti sugli aspetti 'burocratici'. E altro of course...

www.diabetenograzie.it

Un topino accompagna chi vuole sapere di più per prevenire il diabete: 50 interviste e articoli su definizione del rischio, esercizio fisico, alimentazione e su entusiasmi e difficoltà, successi ed insuccessi. Il topino, lo Psammonius obesus, sviluppa il diabete in cattività e ne guarisce se torna a vivere in modo sano. Se ce ne fosse bisogno, imitiamolo!

AMD comunicAZIONE

Risposte ai precedenti questionari n. 3, vol. 7, 2007

Sezione formativa – Articolo 1
Le nuove insuline - V. Borzì

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

MeDia 2007;7:265-268

Indice per titoli vol. 7, 2007

Editoriale

Scompenso cardiaco e diabete
A. Camerini 3

Diabete e psicosi
C. Fraticelli 61

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. Di Blasi, G. Mazzaglia, U. Valentini, I. Cricelli 141

Migliorare l'assistenza ai pazienti diabetici. Una sfida possibile
A. Arcangeli, C. Cricelli 211

Sezione formativa

Prevenzione e terapia dell'ipoglicemia nel paziente diabetico
G. Perriello, C.G. Fanelli 10

Percorso diagnostico-terapeutico nel diabete mellito tipo 2 dell'ASL di Varese. "Focus on" controllo glicemico e colesterolo LDL
M. Passamonti, P. Marnini, A. Goitan, D. Sinapi, P. Frattini, G. Vegeto, M.B. Prandini, F. Banfi per il "Percorso Diagnostico-Terapeutico Diabete Mellito Tipo 2 ASL Varese" 17

Obesità e diabete mellito tipo 2 in età adolescenziale
R. Lorini, G. D'Annunzio 24

I tiaminozolidindioni (glitazoni): indicazioni all'uso nella pratica clinica. Monoterapia o associazione?
M.A. Comaschi, V. Borzì 69

Le nuove note AIFA 13 e 79
D. Parretti 77

Il percorso assistenziale integrato dell'assistito affetto da diabete tipo 2 non complicato o complicato stabilizzato nell'ASL 3 di Genova
P.C. Brasesco, A. Canepa, P. Scarrone, A. De Micheli, A. Cattaneo, A. Corsi, R. Cordera, I. Valle, M.A. Comaschi 85

Valutazione della modificazione degli indicatori di performance del diabete mellito in Medicina Generale
A. Bozzani, S. Grignani, R. Caldarini, G. Mascheroni, I. Mottadelli, G. Palombi, A. Rossi, G. Strada, G. Usuelli, A. Caimi, C. Vazzoler, F. Selvini 93

Le nuove insuline
V. Borzì 148

Convivere con il diabete: aspetti psicologici
C. Conversano, E. Lensi, L. Cecchi, F. Granchi, G. Giorgi, M. Timpano Sportiello, E. Matteucci, O. Giampietro 215

L'associazione ezetimibe/simvastatina nel trattamento delle ipercolesterolemie
G. Montagna, M.A. Comaschi 220

Spie cutanee e management dermatologico nella malattia diabetica. Cute e diabete
C. Schepis 229

Aggiornamenti

Iperglicemia post-prandiale. Il vero target per "l'ottimizzazione piena" del compenso glicemico
E. Devangelio, A. Consoli 33

Analisi della correlazione tra aspetti strutturali-organizzativi, misure di processo e risultati dell'assistenza diabetologica. Razionale e disegno dello studio QUASAR
M.C. Rossi, A. Nicolucci, M. Comaschi, C. Coscelli, D. Cucinotta, A. Ceriello, S. De Cosmo, C. Giorda, U. Valentini, P. Di Blasi, D. Merante, G. Vespasiani 42

Carboidrati e diabete: pochi o molti?
D. Fedele, R. Toniato 97

L'utilizzo dei protocolli infusionali insulinici negli ospedali del Piemonte e della Valle d'Aosta: indagine conoscitiva
C. Cusaro, M. Gallo, G. Morone, M. Comoglio, D. D'Avanzo, G. Magro, P. Modina, G. Grassi, C.B. Giorda 105

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, a Ludovico, E. Manara, A. Mazzone, R. Mingardi, A. Piaggesi, L. Puccio, F. Romagnoli, U. Rosanna, F. Spinelli, R. Sturniolo, A. Tori, F. Toscanella, C. Vermigli 183

Vaccinazioni e diabete
A. Arcangeli 187

Prevalenza e associazione di microalbuminuria e insufficienza renale cronica in una popolazione di soggetti diabetici seguiti presso il Centro Diabetologico ASL Caserta 1
G.M. Pozzuoli, M. Laudato, A. Olivadese 235

Neuropatia diabetica: attualità sul percorso diagnostico-terapeutico
G. Adda, S. Di Lembo, F. Romagnoli 240

Caso clinico

Uno scompenso inaspettato?
G. D'Ambrosio, A. Filippi, G. Medea 49

Diabete e depressione: questo matrimonio non s'ha da fare
M. Piccinelli, C. Fraticelli 113

L'emoglobina glicosilata di Daniele stenta a raggiungere il target
M. Passamonti 190

LADA d'atleta. Una presentazione non tipica di una forma di diabete dell'adulto
C. Artale 247

Report Congressi e Convegni

Il Congresso dell'IDF a Città del Capo
M.A. Comaschi 54

Report Congresso Nazionale della Società Italiana di Medicina Generale
U. Alecci 55

3° Congresso Regionale 51MG, Gela (CL), 25-26 maggio 2007
U. Alecci 193

9° Congresso Regionale SIMG, Mantova, 29-30 giugno 2007
G. Medea 194

XVI Congresso Nazionale Associazione Medici Diabetologi
(Sorrento 21-24 novembre 2007)
A. Cimino 251

24° Congresso Nazionale SIMG. La sfida possibile
(Firenze 22-24 novembre 2007)
G. Medea 253

European Association of Study on Diabetes (EASD) (Amsterdam, settembre 2007)
M.A. Comaschi 254

L'*American Diabetes Association* (ADA) *Scientific Meeting* (Chicago, giugno 2007)
M.A. Comaschi 255

Notizie dal web

Web e obesità
A. Cimino 56

FAD in Diabetologia per il Medico di Medicina Generale … (… e non solo)
G. Medea 119

I fitosteroli e nutrizione
G. Medea 195

Slide da scaricare: i migliori siti
M.A. Comaschi 255

Pagina per il paziente

L'ipoglicemia
M. Passamonti 57

Controllo domiciliare della pressione arteriosa
I. Paolini 121

Per voi che assumete farmaci che alterano la coagulazione del sangue. TAO e diabete
C. Artale 197

L'emoglobina glicosilata
C. Artale 258

Notizie dal mondo del farmaco

Fisiopatologia delle cellule alfa e beta nel diabete mellito di tipo 2
P. Marchetti, R. Lupi, M. Bugliani, S. Del Guerra 123

Trattamento farmacologico della polineuropatia diabetica sintomatica: efficacia e sicurezza d'uso dell'acido alfa-lipoico (studio SYDNEY 2)
G. Medea 131

Incretine e nuove classi. Aspetti clinico-farmacologici
R. Trevisan, I. Nosari 199

Razionale di utilizzo della metformina in combinazione ai tiazolidinedioni nella terapia del diabete di tipo 2
G. Perseghin 260

Sezione di autovalutazione

Risposte ai precedenti questionari, n. 4, vol. 6 59
Risposte ai precedenti questionari, n. 1, vol. 7 137
Risposte ai precedenti questionari, n. 2, vol. 7 208
Risposte ai precedenti questionari, n. 3, vol. 7 264

MeDia 2007;7:269-270

Indice per autori vol. 7, 2007

Adda G. 240
Alecci U. 55, 193
Antonacci N. 183
Arcangeli A. 187, 211
Artale C. 197, 247, 258
Banfi F. 17
Bertone V. 183
Borzì V. 69, 148
Bossi A.C. 183
Bozzani A. 93
Brasesco P.C. 85
Bugliani M. 123
Caimi A. 93
Caldarini R. 93
Camerini A. 3
Canepa A. 85
Caravaggi C. 183
Cattaneo A. 85
Cecchi L. 215
Ceriello A. 42, 183
Cimino A. 56, 251
Cogo A. 183
Comaschi M.A. 42, 54, 69, 85, 183, 220, 254, 255, 256
Comoglio M. 105, 183
Consoli A. 33
Conversano C. 215
Cordera R. 85
Corsi A. 85
Coscelli C. 42
Cricelli C. 211
Cricelli I. 141
Cucinotta D. 42, 183
Cusaro C. 105
D'Ambrosio G. 49
D'Annunzio G. 24
D'Avanzo D. 105
De Cosmo S. 42
De Feo E. 183
De Micheli A. 85
Del Guerra S. 123
Devangelio E. 33
Di Blasi P. 42, 141
Di Lembo S. 240
Elli P. 183
Fanelli C.G. 10
Fedele D. 97
Filippi A. 49
Fraticelli C. 61, 113
Frattini P. 17
Gallo M. 105
Ghirlanda G. 183
Giampietro O. 215
Giorda C.B. 42, 105
Giorgi G. 215
Goitan A. 17
Granchi F. 215
Grassi G. 105
Grignani S. 93
Gulli G. 183
La Torre D. 161
Laudato M. 235
Lensi E. 215
Lorini R. 24
Ludovico A. 183
Lupi R. 123
Magro G. 105
Manara E. 183
Marchetti P. 123
Marnini P. 17
Mascheroni G. 93
Matteucci E. 215
Mazzaglia G. 141
Mazzone A. 183
Medea G. 49, 119, 131, 141, 177, 194, 195, 253
Merante D. 42
Mingardi R. 183
Modina P. 105
Montagna G. 220
Morone G. 105
Mottadelli I. 93
Nicolucci A. 42
Nosari I. 199
Notarstefano F. 161
Olivadese A. 235
Palombi G. 93
Paolini I. 121
Parretti D. 77
Passamonti M. 17, 57, 190

Perriello G. 10
Perseguin G. 260
Piaggesi A. 183
Piccinelli M. 113
Pozzuoli G.M. 235
Prandini M.B. 17
Puccio L. 183
Romagnoli F. 183, 240
Rosanna U. 183
Rossi A. 93
Rossi M.C. 42
Scarrone P. 85
Schepis C. 229
Scionti L. 161
Secchi A. 166
Selvini F. 93
Sinapi D. 17
Spinelli F. 183
Strada G. 93
Sturniolo R. 183
Timpano Sportiello M. 215
Toniato R. 97
Tori A. 183
Toscanella F. 183
Trevisan R. 199
Usuelli G. 93
Valentini U. 42, 141
Valle I. 85
Vazzoler C. 93
Vegeto G. 17
Vermigli C. 183
Vespasiani G. 42
Viviani G.L. 157