

Aggiornamento e Formazione in Diabetologia e Malattie Metaboliche

Direttori Scientifici

M. Comaschi, G. Medea

Comitato di Redazione

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

Presidente AMD

A. Arcangeli

Presidente SIMG

C. Cricelli

Direttore Responsabile

Patrizia Alma Pacini

© Copyright by Pacini Editore S.p.A. - Pisa

Edizione

Pacini Editore S.p.A.
Via Gherardesca 1 • 56121 Ospedaletto (Pisa)
Tel. 050 313011 • Fax 050 3130300
E-mail: info@pacinieditore.it
www.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

Audit e miglioramento della qualità dell'assistenza del paziente diabetico: primi risultati del Progetto Governo Clinico ASL di Brescia - Rete UNIRE SIMG

G. Medea, O. Brignoli, F. Lonati, M. Magoni, A. Rossi, C. Cricelli,
A. Indelicato, C. Scarcella..... 1

Sezione di formazione per l'autovalutazione

Epatopatie e diabete mellito di tipo 2. Un'associazione sempre più attuale
V. Borzi 10

Articoli di aggiornamento

Rapporto dati del progetto DAWN (*Diabetes Attitudes, Wishes and Needs*)
P. Pisanti, M. Abis, M.A. Comaschi, M. Massi Benedetti, U. Valentini,
F. Serra 18

La Medicina Generale e le moderne politiche vaccinali per i pazienti diabetici adulti. La vaccinazione antinfluenzale e antipneumococcica
M. Ruggeri, C. Cricelli..... 30

Caso clinico

Un ginocchio gonfio e dolente. Artrite gottosa in un paziente affetto da diabete: alcune considerazioni diagnostiche e terapeutiche
I. Paolini..... 33

Report Congressi e Convegni

XVI Congresso Nazionale AMD (Sorrento, 21-24 novembre 2007)
Ridurre il rischio coronarico nel paziente diabetico: oggi si può grazie alla doppia inibizione di entrambe le fonti di colesterolo
A. Corsini, A. Comaschi 39

Notizie dal web

L'osteoporosi
M.A. Comaschi..... 43

Pagina per il paziente

Iperuricemia e gotta
I. Paolini..... 45

Notizie dal mondo del farmaco

I farmaci ipoglicemizzanti: analisi comparativa della loro azione sul controllo glicemico e sul rischio cardiovascolare
R. Trevisan, A.R. Dodesini, A. Corsi..... 48

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.

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: *, †, ‡, §, ¶, **, ††, ††† ...

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).

Gli Autori sono invitati ad inviare i manoscritti secondo le seguenti norme:

Modalità di invio: CD-ROM o DVD (evitare di utilizzare Dischetti da 3 1/2"); è anche possibile utilizzare pen-drives USB o dischi esterni USB-Firewire [Pacini Editore S.p.A., Lucia Castelli, Ufficio Editoriale, via Gherardesca 1, 56121 Ospedaletto (PI)]; posta elettronica (Castelli@pacinieditore.it); FTP (concordare con il personale Pacini le modalità).

Testo: software: preferibilmente Microsoft Word, salvando i file in formato .RTF. Possono essere utilizzati anche altri programmi, anche open source, avendo accortezza di salvare sempre i file in formato .RTF; non utilizzare in nessun caso programmi di impaginazione grafica quali Publisher, Pagemaker, Quark X-press, Indesign; non formattare il testo in alcun modo (evitare stili, bordi, ombreggiature ...); utilizzare solo gli stili di carattere come corsivo, grassetto, sottolineato; non inviare il testo in formato .PDF; *nome del/i file/s:* il testo e le singole tabelle devono essere salvati in files separati.

Illustrazioni: inviare le immagini in files separati dal testo e dalle tabelle; *software e formato:* inviare immagini preferibilmente in formato TIFF o EPS, con risoluzione minima di 300 dpi e formato di 100 x 150 mm; altri formati possibili: JPEG, PDF; evitare nei limiti del possibile .PPT (file di Powerpoint) e .DOC (immagini inseriti in file di .DOC); *nome del/i file/s:* inserire un'estensione che identifichi il formato del file (esempio: .tif, .eps).

Norme specifiche per le singole rubriche

Editoriali: sono intesi come considerazioni generali e pratiche su temi d'attualità, sollecitati dal Direttore o dai componenti il Comitato di Redazione. Per il testo sono previste circa 15 cartelle da 2000 battute. Sono previste inoltre al massimo 3 figure e 5 tabelle. Bibliografia: massimo 15 voci.

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. Il testo deve essere corredato dal riassunto in italiano e dalle parole chiave. 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 parole chiave, 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. 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.

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.pacini medicina.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: Parma

Finito di stampare presso le Industrie Grafiche della Pacini Editore S.p.A. - Pisa - Marzo 2008

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.

Audit e miglioramento della qualità dell'assistenza del paziente diabetico: primi risultati del Progetto Governo Clinico ASL di Brescia - Rete UNIRE SIMG

Gerardo Medea*,
Ovidio Brignoli*,
Fulvio Lonati**,
Michele Magoni**,
Angelo Rossi*,
Claudio Cricelli***,
Annamaria Indelicato**,
Carmelo Scarcella**

* SIMG Brescia; ** ASL Brescia;
*** SIMG Firenze

Premesse e rationale

Il termine "governo clinico" o *clinical governance* (CG) viene usato¹⁻³ per indicare tutte le attività (*evidence-based practice, education and training, clinical effectiveness, clinical audit, risk management, research and development, openness*) che hanno come scopo finale il miglioramento dell'organizzazione e della qualità dell'assistenza sanitaria erogata.

Tra esse spicca per peso e importanza l'*audit* clinico, che attraverso il monitoraggio continuo di indicatori di processo e di esito già "di per sé" è in grado di innescare il "circolo virtuoso" del miglioramento, stimolando i professionisti verso l'*accountability* e l'aggiornamento continuo delle conoscenze (*education and training*).

Il processo di *clinical audit* può coinvolgere anche un singolo professionista (*self-audit*), benché esso trovi la sua naturale allocazione all'interno di gruppi di medici (reti, *practice* di Medicina Generale): infatti, in questo modo, è possibile confrontare i propri dati con quelli dell'intero gruppo e con quelli amministrativi forniti dalla ASL (*benchmarking* interno ed esterno).

Fin dal 2002 un gruppo di Medici di Medicina Generale (MMG) operanti nell'ASL di Brescia (aggregati nella Rete UNIRE = Utenti millewIn In REte) ha intrapreso un progetto di CG centrato sull'*audit* clinico con l'obiettivo di monitorare i percorsi diagnostico-terapeutici (diabete, broncopneumopatia cronica ostruttiva [BPCO], ipertensione) condivisi e attivati localmente per gestire i pazienti affetti da tali patologie secondo criteri di appropriatezza e di buona pratica clinica.

Il meccanismo di raccolta dati, pur richiedendo un gruppo di coordinamento molto efficiente e organizzato, è semplice: una *query* in SQL (*Structured Query Language*) viene inviata via posta elettronica ai medici delle rete; essi la installano e la lanciano sul proprio computer, reinviando poi il report così ottenuto al centro di raccolta dati, come allegato di posta elettronica.

Il processo, che all'inizio coinvolgeva solo un esiguo numero di medici (25), si è progressivamente esteso: relativamente alla patologia diabetica, ha coinvolto nella rilevazione del luglio 2007 (sui 695 operanti nell'ASL) 170 MMG della Rete UNIRE, ma anche ad altri 38 che utilizzano differenti sistemi informatici.

Questo articolo ha l'obiettivo di tracciare un primo bilancio del "Progetto Governo Clinico ASL di Brescia - Rete UNIRE" relativamente alla patologia diabetica e di presentare i risultati fino a oggi ottenuti.

Metodi e strumenti

Ogni 6 mesi, i MMG (con adesione volontaria, supportata dal 2007 da un progetto aziendale) estraggono un report informatico (anonimizzato) contenente tutti gli elementi informativi previsti e lo inviano al Dipartimento Cure Primarie dell'ASL in forma criptata, mediante il Sistema Informatico Socio Sanitario della regione Lombardia (SISS). Per i MMG della Rete UNIRE il processo è facilitato in quanto possono avvalersi di una *query* in SQL (predisposta dal *board* scientifico del progetto) che viene inviata a tutti gli aderenti (circa 360) tramite posta elettronica.

Successivamente, a ogni MMG viene inviato un ritorno informativo personalizzato commentato con il confronto dei propri indicatori rispetto a quelli dell'intero gruppo per consentire l'ana-

CORRISPONDENZA

GERARDO MEDEA
medea.gerry@numerica.it

Tabella I. Evoluzione temporale della partecipazione dei Medici di Medicina Generale al progetto.

	2006		2007	
	GENNAIO	LUGLIO	GENNAIO	LUGLIO
MMG partecipanti	25	42	73	208
Popolazione assistita	36.578	61.297	109.145	302.686
Diabetici	2228	3706	6272	17.154
Prevalenza diabetici	6,09%	6,05%	5,75%	5,67%

lisi e la valutazione secondo i principi generali del *clinical audit* (*benchmarking* interno).

È in corso un processo di formazione continua sull'appropriatezza e l'*audit*, coordinato dall'ASL e condotto dal *board* scientifico del progetto. In particolare, presso i 12 distretti dell'ASL, si effettuano incontri periodici di confronto tra pari in piccoli "gruppi di miglioramento", anche con l'obiettivo di estendere a tutti i MMG la partecipazione al processo di governo clinico. Inoltre, per gli aderenti alla Rete UNIRE, è stata attivata una mailing-list per commenti, valutazioni e confronti.

Il numero di MMG che inviano i report di CG congruenti è progressivamente aumentato (Tab. I), estendendosi come si è detto anche a MMG non aderenti alla Rete UNIRE: dai 25 MMG nella rilevazione del gennaio 2006 ai 208 nel luglio 2007.

La coorte di pazienti diabetici osservata varia quindi a ogni estrazione, anche perché ogni MMG diagnostica nuovi soggetti e/o ne perde altri, per trasferimenti o decessi. Ciò tuttavia non impedisce di analizzare il trend temporale globale e delle sottopopolazioni di ciascun MMG.

Sulla base dei dati estratti e trasmessi da ciascun MMG vengono dedotti indicatori (i principali sono desumibili dalle prime due colonne di sinistra della Tabella II), scelti secondo un razionale scientifico che è stato discusso in precedenti pubblicazioni^{4,5} e organizzati in 4 sezioni:

1. inquadramento (relativi a prevalenza e incidenza del diabete);
2. processo (relativi all'effettuazione di controlli clinici documentati dalla registrazione del corrispondente dato);
3. terapia (relativi al trattamento messo in atto);
4. risultato (relativi all'esito delle indagini e a condizioni di salute documentate dal riscontro di eventi clinici negativi quali ricoveri o incidenti cardiovascolari).

La Figura 1 mostra l'immagine esemplificativa del ritorno informativo personalizzato di un MMG, ove è chiaramente desumibile, anche mediante l'evidenziazione grafica con istogrammi, la posizione del singolo MMG, per ciascun indicatore, rispetto sia alla media dei colleghi sia a specifici obiettivi definiti all'inizio del progetto dal *board* scientifico.

Risultati

Dalla rilevazione del luglio 2007 (Tab. II) risulta che i diabetici assistiti dai 208 MMG che hanno trasmesso dati utilizzabili (che hanno in carico 302.686 pazienti, pari al 27,6% dell'intera popolazione dell'ASL di Brescia), sono 17.154, con una prevalenza del 5,7% e un'incidenza annua dello 0,8%.

In merito agli indicatori di processo, il dato risulta registrato approssimativamente in metà dei diabetici per fumo, pressione e colesterolemia totale e in un terzo per gli altri indicatori; per l'albuminuria, è particolarmente basso (7,7%), a causa di problemi tecnici nell'estrazione informatica, in via di risoluzione.

La sezione delle terapie mostra che circa un quarto dei diabetici è trattato senza farmaci, circa un sesto con metformina isolata, mentre con insulina, da sola o in associazione, il 12,9%.

Tra i risultati di salute, documentati ovviamente solo per i diabetici con dato registrato, spicca il 53% per l'emoglobina glicosilata (HbA_{1c}) < 7% e percentuali tra il 30 e 40% per pressione e colesterolo LDL (lipoproteine a bassa densità) adeguatamente controllati. È tuttavia elevata la percentuale di soggetti con indici clinici francamente negativi: quasi il 40% con obesità franca e più del 30% con pressione e LDL inadeguati.

Il 52,3% dei diabetici ha il dato sul fumo registrato e il 18,2% di essi risulta essere fumatore. Come si può notare nella Tabella III, il dato sul fumo è maggiormente assente per le classi d'età più giovani, e ciò ne compromette l'attendibilità. A ogni modo, la prevalenza del tabagismo sembra essere particolarmente elevata tra i 20 e i 59 anni, ed è più del doppio nei maschi rispetto alle femmine, risultando del 24% vs. l'11% (dato non riportato in Tabella).

La variabilità tra i diversi MMG circa gli indicatori di processo risalta nella Tabella IV, che ripartisce i MMG a seconda della completezza della registrazione di fumo, indice di massa corporea (*Body Mass Index* [BMI]), pressione arteriosa, colesterolo totale, emoglobina glicosilata, *fundus* ed ECG: per il BMI, ad esempio, a fronte di un 13% dei MMG che hanno registrato il dato per più del 75% dei pazienti diabetici, c'è un 11% che non l'ha registrato per alcun paziente e un 26% per meno del 15%. Si ricorda che l'assenza del dato registrato non necessariamente coincide con la sua mancata rilevazione, ma nel nostro processo tale dissociazione crea criticità nella rilevazione e interpretazione dei dati.

Particolarmente interessante è, comunque, verificare se si è innescato un reale processo di miglioramento. In Tabella V è riportato il confronto a distanza di 6 mesi (gennaio-luglio 2007) di alcuni indicatori di processo e di risultato per i 70 MMG che hanno effettuato sia la terza sia la quarta rilevazione: ciascun MMG è stato confrontato con se stesso ed è stato effettuato un test statistico per dati appaiati. Tutti gli indicatori di processo sono significativamente migliorati ($p < 0,001$), a eccezione dell' HbA_{1c} , che è rimasta sostanzialmente stabile attorno al 50%. Particolarmente rilevante il miglioramento della registrazione del BMI: a luglio la percentuale è quasi triplicata, passando dal 18,3% al 45,2%.

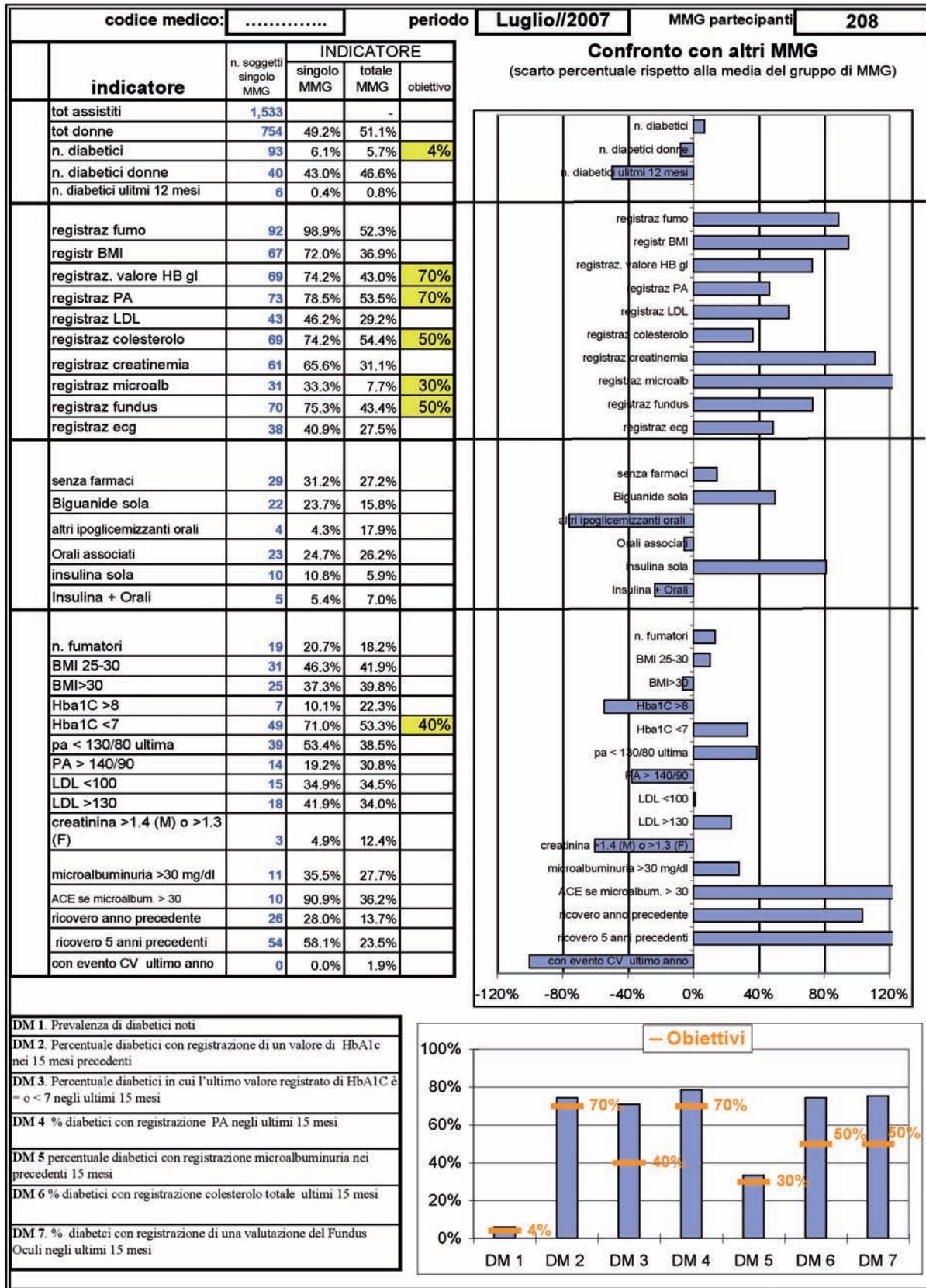


Figura 1. Esempio di ritorno informativo personalizzato al Medico di Medicina Generale sul diabete.

Tabella II. Dati riscontrati nella rilevazione luglio 2007 e relativi indicatori.

	INDICATORE	N. SOGGETTI CHE SODDISFANO LA CONDIZIONE	INDICATORE %	OBIETTIVI
Inquadramento	MMG aderenti (% riferita al totale dei MMG)	208	29,9%	
	Totale assistiti (% riferita alla popolazione totale)	302.686	27,6%	
	Totale donne (% riferita al totale assistiti)	154.530	51,1%	
	Diabetici (% riferita al totale assistiti)	17.154	5,7%	4%
	Diabetici donne	7989	46,6%*	
	Diabetici diagnosticati negli ultimi 12 mesi (% riferita al totale degli assistiti)	2354	0,8%	
Processo	Registrazione anamnesi fumo	8980	52,3%*	
	Registrazione BMI	6337	36,9%*	
	Registrazione valore HbA _{1c} negli ultimi 15 mesi	7369	43,0%*	70%
	Registrazione pressione arteriosa negli ultimi 15 mesi	9175	53,5%*	70%
	Registrazione LDL negli ultimi 15 mesi	5003	29,2%*	
	Registrazione colesterolemia negli ultimi 15 mesi	9326	54,4%*	50%
	Registrazione creatinemia negli ultimi 15 mesi	5329	31,1%*	
	Registrazione microalbuminuria negli ultimi 15 mesi	1317	7,7%*	30%
	Registrazione <i>fundus oculi</i> negli ultimi 24 mesi	7451	43,4%*	50%
	Registrazione ECG negli ultimi 15 mesi	4710	27,5%*	
Terapie	Senza farmaci	4666	27,2%*	
	Solo biguanide	2706	15,8%*	
	Altri ipoglicemizzanti orali	3069	17,9%*	
	Ipoipoglicemizzanti orali associati	4491	26,2%*	
	Solo insulina	1018	5,9%*	
	Insulina + orali	1204	7,0%*	
Risultati (% sui pazienti con dato registrato)	Fumatori	1636	18,2%†	
	BMI 25-30 (nell'ultima registrazione)	2655	41,9%†	
	BMI > 30 (nell'ultima registrazione)	2522	39,8%†	
	HbA _{1c} < 7% (nell'ultima registrazione)	3929	53,3%†	40%
	HbA _{1c} > 8% (nell'ultima registrazione)	1643	22,3%†	
	PA < 130/80 ultima (nell'ultima registrazione)	3528	38,5%†	
	PA > 140/90 (nell'ultima registrazione)	2823	30,8%†	
	LDL < 100 (nell'ultima registrazione)	1724	34,5%†	
	LDL > 130 (nell'ultima registrazione)	1699	34,0%†	
	Creatinina > 1,4 (M) o > 1,3 (F) (nell'ultima registrazione)	659	12,4%†	
	Microalbuminuria > 30 mg/dl (nell'ultima registrazione)	365	27,7%†	
	ACE se microalbuminuria > 30 (nell'ultima registrazione)	132	36,2%†	
	Ricovero nell'anno precedente	2356	13,7%*	
	Ricovero nei 5 anni precedenti	4030	23,5%*	
	Evento cardiovascolare nell'ultimo anno	327	1,9%*	

* Le percentuali si riferiscono al totale dei diabetici; † Le percentuali si riferiscono al totale dei diabetici con dati registrati.

Tabella III. Distribuzione del tabagismo per classe d'età nei diabetici.

CATEGORIE ETÀ	N. DIABETICI	CON DATO FUMO RILEVATO		FUMATORI		EX FUMATORI	
		N.	%	N.	%	N.	%
0-19 anni	22	7	32%	1	14%	1	14%
20-29 anni	66	20	30%	6	30%	1	5%
30-39 anni	315	115	37%	33	29%	14	12%
40-49 anni	990	482	49%	168	35%	107	22%
50-59 anni	2741	1522	56%	465	31%	451	30%
60-69 anni	5234	2910	56%	554	19%	901	31%
70-79 anni	5030	2724	54%	340	12%	827	30%
80 anni e più	2667	1200	45%	69	6%	269	22%

Tabella IV. Distribuzione dei Medici di Medicina Generale in base alla % di diabetici con dato registrato.

	NESSUN DATO REGISTRATO	MENO DEL 15% DEGLI ASSISTITI CON DATO REGISTRATO	15-50% DEGLI ASSISTITI CON DATO REGISTRATO	50-75% DEGLI ASSISTITI CON DATO REGISTRATO	PIÙ DEL 75% DEGLI ASSISTITI CON DATO REGISTRATO
Dato fumo registrato	3%	21%	26%	17%	33%
Dato BMI registrato	11%	26%	28%	23%	13%
Dato PA registrato	3%	8%	39%	28%	22%
Dato colesterolemia totale registrato	2%	6%	34%	40%	18%
Dato HbA _{1c} registrato	2%	25%	33%	25%	15%
Dato <i>fundus</i> registrato	3%	8%	53%	30%	6%
Dato ECG registrato	4%	27%	59%	9%	1%

Miglioramenti significativi si sono notati anche per alcuni indicatori di salute: la percentuale di soggetti con HbA_{1c} < 7% è passata dal 47,4 al 52,7%, quella dei soggetti con pressione arteriosa ≤ 130/80 mmHg dal 24,4 al 34,6%.

Il confronto diretto degli indicatori riferiti alla popolazione totale dei diabetici dei 70 MMG di gennaio con quelli di luglio forniva risultati (non riportati) sovrapponibili.

Discussione

Adesione al Progetto Governo Clinico e registrazione dei dati

La progressiva estensione della partecipazione dei MMG è da ritenersi già un primo successo del "Progetto Governo Clinico ASL Brescia - Rete UNIRE SIMG". I motivi sono a nostro avviso da ricercare non solo in un crescente interesse da parte dei MMG per la valenza scientifica e politica del progetto, ma anche e soprattutto nella capacità del *board* scientifico di sostenere una metodica che consenta un *audit* clinico semplice, coinvolgente ed efficace.

L'ampia variabilità tra i MMG circa la completezza nella registrazione dei dati è una delle principali criticità del processo. Ai report

ricevuti, tuttavia, non viene applicata alcuna procedura di verifica della qualità e completezza dei dati con l'obiettivo di selezionare quelli più completi e affidabili sul modello, per esempio, del data base GPRD (*General Practice Research Database*, cui afferiscono i dati dei *General Practitioners* dell'intero Regno Unito) o di *Health Search* (il data base degli utenti Millewin in Italia). A ogni paziente contenuto nel GPRD, per esempio, viene assegnata la cosiddetta "data-UTS" (*data "up-to-standard"*) che definisce il momento in cui i dati registrati possono essere considerati di qualità. Il nostro database non ha, però, obiettivi di tipo epidemiologico, ma mira a innescare un circolo virtuoso e continuo di miglioramento della qualità.

Nessun report, dunque, è escluso dall'elaborazione dei dati complessivi. Ciò comporta qualche svantaggio (per esempio il risultato per alcuni indicatori può essere molto deludente), ma anche qualche vantaggio (si possono osservare sensazionali trend temporali positivi degli stessi). A conferma di ciò, abbiamo osservato che mentre nella "prima" rilevazione la qualità e completezza dei dati sono in genere mediocri, per l'assenza di confronto esterno, successivamente si innesca un miglioramento progressivo, generato proprio dal *feedback* dei ritorni personalizzati e dal confronto con altri colleghi.

Relativamente alla qualità del dato registrato c'è da considerare, infine, un altro importante problema: vale a dire la possibile tendenza dei MMG a registrare i dati solo quando sono patologici, con una sottostima, pertanto, dei pazienti con valori degli esami a target. Anche questo problema, tuttavia, tende a essere progressivamente corretto mediante il confronto indotto dai ritorni informativi personalizzati e per le precise indicazioni che il *board* scientifico fornisce agli utenti della Rete UNIRE.

Prevalenza e incidenza del diabete

La prevalenza dei diabetici risulta essere più elevata di almeno un punto percentuale rispetto a quanto rilevato con la Banca Dati Assistito (BDA) 2006 dell'ASL di Brescia^{6,7} (calcolata individuando i diabetici mediante le esenzioni per patologia, i farmaci antidiabetici e le diagnosi ospedaliere). Ciò è dovuto al fatto che la maggior parte dei diabetici non in trattamento farmacologico non può essere identificata col metodo della BDA. Come evidenziato in Tabella I, la prevalenza, comunque sempre superiore al 5,6%, tende a ridursi nelle rilevazioni successive, come effetto dell'ingresso di un numero crescente di nuovi MMG, con gestione della popolazione diabetica inizialmente meno sistematica e congruente.

Indicatori del processo di gestione clinica

Tutte le linee guida sottolineano l'importanza di un follow-up attento e regolare dei diabetici al fine di migliorarne i risultati di salute. A tal proposito, il progressivo miglioramento degli indici di processo documentato in Tabella V evidenzia le potenzialità del CG. Il riposizionamento degli indicatori di processo in ordine decrescente (Tab. VI) mostra la diversa propensione a registrare e

quindi verosimilmente a utilizzarli nella pratica clinica. Va sottolineata la bassa percentuale di registrazione del BMI, indicatore di facile rilievo e di strategica rilevanza clinica. Peraltro, proprio tale indicatore subisce il maggior miglioramento una volta attivato il processo di *audit*.

La bassa prevalenza del colesterolo LDL è, invece, presumibilmente legata alla scarsa propensione nell'utilizzo della formula di Friedewald, *utility* presente nella cartella clinica Millewin.

Terapia

La quota di soggetti presumibilmente trattati solo con terapia dietetica (27,2%) è alta. È possibile che in questa quota di pazienti siano compresi non solo i soggetti metabolicamente stabili, soprattutto neodiagnosticati, che non necessitano di trattamento farmacologico, ma anche una certa quota di pazienti non *compliant* alla terapia comunque assegnata. Con la nostra *query*, infatti, un paziente si considera in terapia con antidiabetici se è stato prescritto un farmaco della categoria ATC 10 (anche una sola volta) entro 12 mesi dal momento dell'estrazione.

In merito alla terapia farmacologica, va ricordato che la metformina, farmaco di riferimento e di prima scelta nei diabetici di tipo 2 obesi o normopeso, dovrebbe attestarsi al 50-60%. Nella nostra coorte risulta invece leggermente più bassa se si considerano anche i diabetici in trattamento senza farmaci (46,8%: 8037 pazienti su 17.154), mentre è più elevata se si considerano solo coloro in trattamento farmacologico (64,4%).

Tutti i soggetti diabetici dovrebbero presentare un colesterolo LDL < 100 mg/dl⁸. La dislipidemia (soprattutto l'aumento dei trigliceridi e un basso HDL [lipoproteine ad alta densità]) è spesso presente nei diabetici, che perciò dovrebbero essere in un'ele-

Tabella V. Evoluzione degli indicatori di processo e di esito nei 70 Medici di Medicina Generale che hanno effettuato correttamente entrambe le rilevazioni di gennaio e luglio 2007.

INDICATORI	PERCENTUALE MEDIA TRA I MMG		P (T TEST SU MMG APPAIATI)
	GENNAIO 2007	OTTOBRE 2007	
Con dato fumo registrato	57,6%	62,3%	0,0026
Con dato BMI registrato	18,3%	45,2%	< 0,0001
Con dato LDL registrato	29,8%	36,3%	< 0,0001
Con dato PA registrato	58,7%	61,7%	0,001
HbA _{1c}	51,0%	48,6%	0,2
<i>Fundus</i>	40,3%	51,9%	< 0,0001
In terapia con statine	36,3%	39,9%	< 0,0001
In terapia con metformina	69,9%	69,9%	0,96
HbA _{1c} < 7 (% sui registrati)	47,4%	52,7%	0,008
HbA _{1c} > 8 (% sui registrati)	20,8%	19,1%	0,3
PA < 130/80 (% sui registrati)	24,4%	34,6%	< 0,0001
PA > 140/90 (% sui registrati)	44,2%	33,6%	< 0,0001
LDL < 100 (% sui registrati)	34,6%	33,4%	0,3
LDL > 130 (% sui registrati)	34,3%	33,8%	0,7

Tabella VI. Indicatori di processo nella rilevazione luglio 2007 in ordine decrescente.

Registrazione colesterolemia negli ultimi 15 mesi	54,4%
Registrazione pressione arteriosa negli ultimi 15 mesi	53,5%
Registrazione anamnesi fumo	52,3%
Registrazione <i>fundus oculi</i> negli ultimi 24 mesi	43,4%
Registrazione valore HbA _{1c} negli ultimi 15 mesi	43,0%
Registrazione BMI	36,9%
Registrazione creatinemia negli ultimi 15 mesi	31,1%
Registrazione LDL negli ultimi 15 mesi	29,2%
Registrazione ECG negli ultimi 15 mesi	27,5%

vata percentuale in terapia con farmaci ipolipemizzanti. Nella nostra casistica la prevalenza di diabetici in trattamento con statine è aumentata in modo significativo (dal 36,3 al 39,9%, $p < 0,0001$), ma probabilmente essa è suscettibile di ulteriore miglioramento data l'elevata quota di pazienti con LDL non a target (sia pur tenendo conto che tale esame è registrato solo nel 36,6% dei pazienti).

Obiettivi di salute

Le linee guida nazionali e internazionali ⁹ sottolineano l'assoluta necessità di raggiungere nei pazienti diabetici tre obiettivi clinici (LDL < 100 mg/dl, HbA_{1c} < 7%, pressione arteriosa < 130-80 mmHg) poiché ciò riduce in modo significativo l'incidenza di complicanze micro e macrovascolari. A tal proposito:

- per il colesterolo LDL, solo il 34,6% dei soggetti con referto registrato è sotto il valore considerato target, mentre il 34,3% di essi presenta addirittura valori > 130 mg/dl;
- il 53,5% ha registrato il dato della pressione arteriosa e, tra questi, il 30,8% risulta avere valori superiori a 140/90 mmHg e il 38,5%, viceversa, raggiunge l'obiettivo ottimale $\leq 130-80$ mmHg;
- per l'HbA_{1c} il dato è registrato nel 43% degli assistiti e, tra questi, oltre la metà presenta valori < 7%, indicativi di controllo metabolico adeguato. A tal proposito, i nostri risultati appaiono abbastanza sovrapponibili a quelli di altri studi osservazionali italiani. Lo studio QuADRI (Qualità dell'Assistenza alle persone Diabetiche nelle Regioni Italiane) ¹⁰, indagine conoscitiva realizzata nel 2004 sulla qualità dell'assistenza percepita dai pazienti, ha evidenziato che un dosaggio dell'HbA_{1c} era stato eseguito negli ultimi 4 mesi dal 65% dei diabetici. Nello studio DAI (*Diabetes And Informatics*) ¹¹ (anno 2001) il 74% dei diabetici presentava valori di HbA_{1c} $\geq 7\%$ e, più di recente, il 41,4% dei diabetici nel database dell'AMD (Associazione Medici Diabetologi), che raccoglie dati clinici di oltre 135.000 assistiti in 75 servizi di diabetologia distribuiti su tutto il territorio nazionale.

Per l'HbA_{1c} e la pressione arteriosa registriamo comunque un trend progressivo di miglioramento.

Al fine di individuare ulteriori aree di possibile criticità su cui intervenire, va inoltre rimarcato che:

- solo il 36,9% dei pazienti che ha registrato il dato sul BMI e, di questi, meno del 20% risulta normopeso;

- solo poco più di un terzo dei pazienti con microalbuminuria patologica è in terapia con un ACE-inibitore o un sartano (secondo le indicazioni derivanti da numerose evidenze cliniche ^{12 13}), anche se per questo esame bisogna tenere conto del basso dato di registrazione di cui si è discusso;
- il monitoraggio nel tempo della frequenza di eventi cardiovascolari e di ricoveri consentirà di valutare risultati di salute maggiori.

Conclusioni

I primi provvisori risultati del "Progetto Governo Clinico ASL di Brescia - Rete UNIRE" sono complessivamente positivi sia dal punto di vista clinico, sia per l'estensione e il progressivo incremento del numero di MMG partecipanti, sia per la metodica coinvolgente messa in atto dal *board* di progetto.

Il processo di CG, per la prima volta, ha permesso ai MMG di vedere il loro operato tradotto in indicatori e informazioni quantificate, offrendo l'opportunità di individuare in modo sistematico i diabetici da seguire con un più attento follow-up e/o da ricondurre al corretto controllo pressorio, metabolico, clinico.

Risulta inoltre possibile identificare con precisione le aree di eventuale miglioramento: ciò ha permesso al *board* scientifico di meglio definire, tra l'altro, le strategie del piano di formazione dell'ASL.

Alcuni problemi certo devono essere ancora risolti, come la qualità e una maggiore omogeneità nella registrazione dei dati, alcuni problemi tecnici relativi all'estrazione automatica dagli archivi informatici del MMG e le procedure di coinvolgimento dei MMG nel *clinical audit*, ma il processo messo in atto è già ben avviato e si sta radicando nella pratica professionale dei MMG dell'ASL di Brescia.

Questa fase di lavoro letta secondo i criteri della CG ci suggerisce che ²:

- l'*audit* clinico inteso come analisi sistematica e critica della qualità dell'assistenza, comprese le procedure, la diagnosi, la terapia e la cura, l'uso delle risorse necessarie e gli *outcomes* che ne derivano, è strumento privilegiato per lo sviluppo professionale continuo anche se richiede che i MMG siano disposti al confronto, al cambiamento e siano forniti di adeguati sistemi informativi;

- il processo di CG si innesca e si mantiene se coinvolge i MMG in prima persona con una procedura tipo *bottom-up*;
- i dati clinici, la loro puntuale, sistematica e rigorosa registrazione sono elementi indispensabili sia per il MMG sia per il paziente;
- il requisito preliminare indispensabile per costruire indicatori di processo e di esito molto solido è avere riferimenti basati su solide prove di efficacia (*Evidence-Based Medicine* [EBM]);
- è possibile, attraverso il *clinical audit*, ridurre la variabilità (inappropriata) dei comportamenti prescrittivi e gestionali.

Bibliografia

- Rosen R. *Clinical governance in primary care. Improving quality in the changing world of primary care*. BMJ 2000;321:551-4.
- Department of Health. *A first class service: quality in the new National Health Service*. London: Department of Health 1998.
- Brignoli O. *Clinical governance. A che punto siamo?* MeDia 2006;6:19-26.
- Medea G. *Indicatori di qualità e standard nell'assistenza al paziente con diabete mellito tipo 2 in Medicina Generale*. MeDia 2005;5:53-64.
- Medea G, Samani F. *Indicatori di qualità e qualità dell'assistenza ai diabetici in Medicina Generale*. SIMG 2003;4-5:10-5.
- Lonati F, Saleri N, Magoni M, Buzzetti R, Indelicato A. *La Banca Dati Assistito. Le persone con patologia cronica prese in carico nell'ASL di Brescia - 2002-2004*. ASL Brescia 2006.
- Indelicato A, Lonati F, Saleri N, Buzzetti R. *La Banca Dati Assistito. Le persone con patologia cronica prese in carico nell'ASL della provincia di Brescia nell'anno 2002*. ASL Brescia 2004.
- Grundt SM, Cleeman JI, Merz CN, Brewer HB Jr, Clark LT, Hunninghake DB, et al.; National Heart, Lung, and Blood Institute; American College of Cardiology Foundation; American Heart Association. *Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III guidelines*. Circulation 2004;110:227-39.
- American Diabetes Association. *Standard of medical care in diabetes - 2006*. Diabetes Care 2006;28:S8-17.
- http://www.diabeteitalia.it/pdf/AMD_SID.pdf<http://www.epicentro.iss.it/quadri/>
- DAI Study Group. *The DAI prospective study on macrovascular complications in patients with type 2 diabetes. Characteristics of the study population*. Ann Ist Super Sanità 2001;37:229-96.
- Microalbuminuria Captopril Study Group. *The captopril reduces the risk of nephropathy in IDDM patients with microalbuminuria*. Diabetologia 1996;39:587-93.
- Chaturvedi N, Sjolie AK, Stephenson JM, Abrahamian H, Keipes M, Castellarin A, et al. *Effects of lisinopril on the progression of retinopathy in normotensive subjects with type 1 diabetes*. Lancet 1998;351:28-31.

GLUCOCARD™ Gmeter

LIBERA LA TUA ENERGIA.

io sto con

Per un autocontrollo della glicemia
di **ultima generazione.**



Comunicazione riservata esclusivamente ai professionisti sanitari.

©- Firenze

Servizio Clienti
800-869110

servizioclienti@menarini.it

www.menarinidiagnostics.it

A.MENARINI
diagnostics

Epatopatie e diabete mellito di tipo 2 Un'associazione sempre più attuale

Riassunto

Il diabete mellito e le epatopatie sono associati con una frequenza che va al di là della semplice casualità e tale associazione costituisce un significativo rischio di morbilità e mortalità. Il diabete può condurre alla cirrosi attraverso la steatosi e la successiva steatoepatite, così come il diabete può essere una tardiva complicanza della cirrosi. Inoltre esiste un'associazione tra virus dell'epatite C (HCV) e diabete, probabilmente per un'azione diretta del virus sull'azione insulinica. Tale associazione comporta seri problemi terapeutici legati all'eventuale epatotossicità dei farmaci o al loro alterato metabolismo, per cui le scelte terapeutiche sono influenzate dalla gravità delle due patologie e dipendono da un'attenta valutazione del rapporto rischio/beneficio.

Introduzione

Il fegato è l'organo più importante per il catabolismo degli ormoni, e in special modo dell'insulina, del glucagone e del somatotropo; più avanza la malattia, più si riduce la massa del parenchima funzionante. Un meccanismo deficitario di *clearance* è responsabile di un'aumentata concentrazione plasmatica di questi ormoni e quindi di una loro aumentata azione periferica. Le alterazioni del metabolismo dei carboidrati presenti nelle epatopatie acute e croniche variano da un'ipoglicemia a digiuno nell'epatite acuta fino all'intolleranza al glucosio o al diabete manifesto nella cirrosi e nell'emocromatosi. I pazienti con diabete di tipo 2 hanno una prevalenza elevata di epatopatie e viceversa; infatti, la prevalenza della loro associazione è notevolmente superiore rispetto a quella di una casuale associazione tra le due malattie, anche se così comuni. Le epatopatie sono un'importante causa di morte nel diabete di tipo 2; infatti, nel *Verona Diabetes Study*, la cirrosi era la quarta causa di morte ed era responsabile del 4,4% dei decessi correlati al diabete, tanto che l'SMR (*Standardized Mortality Ratio*), cioè il rapporto standardizzato di morte era addirittura superiore a quello per le malattie cardiovascolari (2,52 vs. 1,34)¹. In un altro studio prospettico di coorte, la cirrosi era addirittura responsabile del 12,5% dei decessi nei pazienti con diabete di tipo 2². Il diabete è oggi la causa più frequente di epatopatie. La cirrosi criptogenetica, di cui il diabete è la causa più frequente, è diventata la terza indicazione per il trapianto di fegato negli Stati Uniti³. D'altra parte, il ruolo chiave giocato dal fegato nel controllo glicemico e l'influenza delle epatopatie sul metabolismo periferico dell'insulina contribuiscono all'insorgenza del diabete mellito in presenza di epatopatie in stadio avanzato. Quindi, in sintesi, il diabete mellito di tipo 2 può essere secondario a una cirrosi epatica oppure può essere esso stesso causa di epatopatie, attraverso la *Non Alcoholic Fatty Liver Disease* (NAFLD) e la *Non Alcoholic SteatoHepatitis* (NASH), con evoluzione verso la cirrosi epatica e il carcinoma epatocellulare. Inoltre, dati degli ultimi anni hanno evidenziato che il virus C è correlato al diabete mellito di tipo 2, in cui sembrerebbe addirittura avere un diretto effetto diabetogeno, e che il diabete, secondario al trapianto epatico, sia una delle maggiori cause di morbilità e mortalità in questi pazienti.

Vito Borzi

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

PAROLE CHIAVE

Diabete mellito tipo 2 • Epatopatie •
Epatite virale C

CORRISPONDENZA

VITO BORZI
vitoborzi@interfree.it

Diabete secondario a epatopatie

Circa l'80% dei pazienti con cirrosi epatica evidenzia un'insulino-resistenza. È stato infatti dimostrato che l'utilizzazione del glucosio mediata dall'insulina si riduce di circa il 50% nei pazienti cirrotici. Una percentuale tra il 20 e il 63% di questi svilupperà diabete mellito. Questa ampia variabilità dipende soprattutto dai criteri diagnostici usati, dall'eziologia e dal tempo trascorso dalla diagnosi di cirrosi. Una volta che la cirrosi si è sviluppata, l'iper-glicemia si manifesta in circa il 20% dei soggetti entro 5 anni, ma le caratteristiche cliniche e il decorso del diabete stesso sono diverse da quelle osservate in assenza dell'epatopatia. Infatti, questo gruppo di pazienti ha una minore prevalenza di familiarità per diabete e un più basso rischio di sviluppare complicanze micro e macroangiopatiche. Marchesini ha dimostrato che la prevalenza di queste complicanze e della malattia coronarica nei soggetti cirrotici era paragonabile a quella dei controlli e significativamente più bassa rispetto a quella osservata in pazienti con diabete di tipo 2 selezionati in maniera random. La più elevata mortalità dei pazienti con diabete era dovuta non alle classiche complicanze diabete-correlate, ma a un aumentato rischio di insufficienza epatica⁴⁻⁶. La prognosi di questi pazienti dipende quindi soprattutto dalla primitiva malattia del fegato e dalle complicanze secondarie, piuttosto che dalle complicanze del diabete. La bassa prevalenza di queste ultime potrebbe essere dovuta alla più breve durata del diabete, alla più bassa aspettativa di vita oppure anche alle alterazioni indotte dalla cirrosi (basso colesterolo, piastrinopenia ecc.), che avrebbero un effetto anti-aterosclerotico. La cirrosi epatica può evolvere in epatocarcinoma (HCC), e il diabete è una delle più comuni complicanze osservate in questi pazienti; ancora pochi dati esistono però sull'impatto che il diabete può avere sulla sopravvivenza dei pazienti con HCC. Nei pazienti con HCC sottoposti a terapia (chirurgica e non), la presenza del diabete comporta una peggiore prognosi a lungo termine. E questo non perché il diabete sia responsabile di un'accelerata progressione dell'HCC o della sua recidiva, ma perché esso è il *marker* di una peggiore funzionalità epatica e quindi di un suo più rapido declino⁷.

Diabete come cause di epatopatia

Il diabete mellito di per sé può generare una malattia epatica su base metabolica (la cosiddetta NAFLD), che può essere considerata come la manifestazione epatica della sindrome metabolica (Fig. 1). Essa consiste in uno spettro di malattia epatica che va dalla semplice steatosi alla steatoepatite non alcolica (NASH), che consiste in steatosi più infiammazione, necrosi e fibrosi. La prevalenza della NAFLD nel diabete è stimata tra il 34 e il 74%, e se è presente obesità la prevalenza è quasi del 100%^{8,9}. In passato la NAFLD era considerata un processo benigno e di scarsa rilevanza clinica, ma in effetti la progressione da semplice steatosi a steatoepatite, a cirrosi e, in alcuni pazienti, anche a epatocarcinoma nell'arco di alcuni anni, è stata ampiamente documentata. Il 50% dei pazienti con NAFLD evolve verso la NASH e il 19% circa in cirrosi¹⁰ (Fig. 2). Non esistono ancora criteri che ci permettano

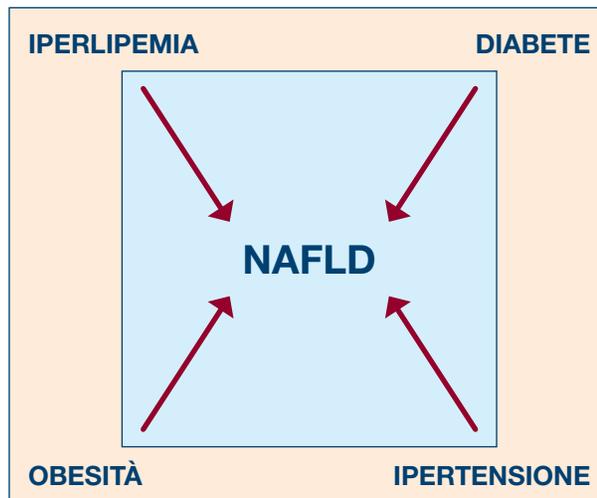


Figura 1. NAFLD come manifestazione di sindrome metabolica.

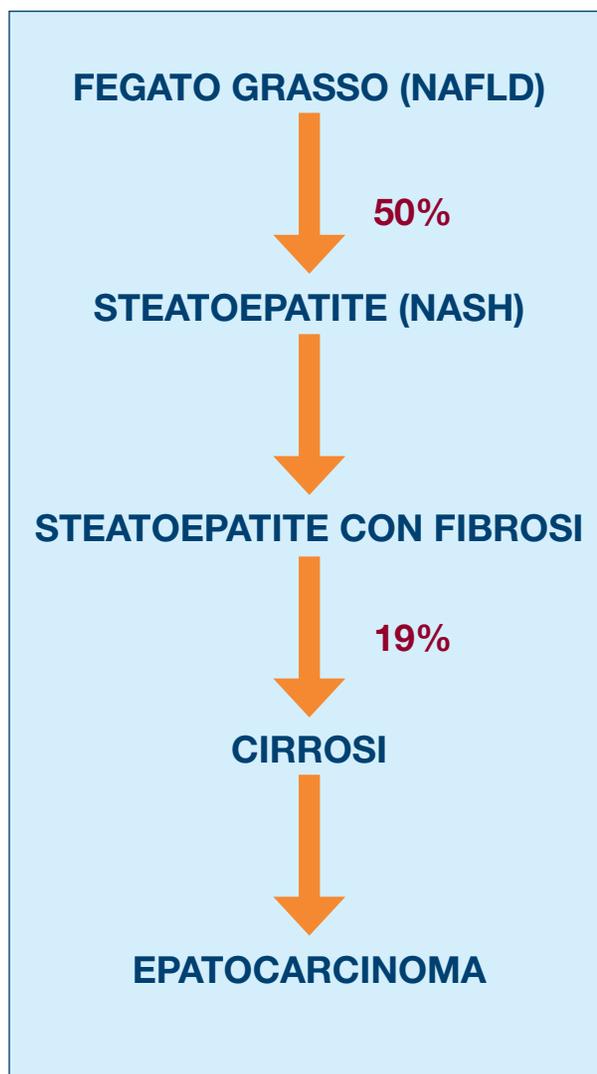


Figura 2. Stadi nella progressione della NAFLD.

Tabella I. Caratteristiche cliniche, laboratoristiche e istologiche della NAFLD.

DATI CLINICI	Generalmente asintomatica Associazione con diabete, obesità, dislipidemia (ipertrigliceridemia, basso HDL), sindrome metabolica Assunzione di alcol < 140 g/settimana (donne) o 140-210 g/settimana (uomini) Esclusione di epatopatie di origine virale, autoimmune o genetica
DATI DI LABORATORIO	Aumento di ALT e AST, GGT (2-5 volte) ALT/AST > 1 Iperinsulinemia e insulino-resistenza Dislipidemia
DATI ISTOLOGICI	Steatosi (infiltrazione grassa > 5% degli epatociti) Infiammazione globulare o portale (già NASH) Fibrosi (già NASH)

di predire quali pazienti progrediranno nella loro malattia. Infatti, le transaminasi possono essere normali anche in presenza di lesioni istologiche severe, pertanto l'unico modo sicuro per determinare questa progressione è la biopsia epatica, che diventa così un esame fondamentale nella gestione dei pazienti con diabete di tipo 2 e NAFLD (Tab. I). La patogenesi della NAFLD è compresa ancora solamente in parte. La steatosi riflette uno squilibrio tra la captazione e la sintesi degli acidi grassi da parte del fegato da una parte e la loro ossidazione e secrezione dall'altra, in parte conseguenza della dislipidemia caratteristica del diabete (alti trigliceridi, basse HDL [lipoproteine ad alta densità] e LDL [lipoproteine a bassa densità] piccole e dense) e in parte dell'insulino-resistenza, che causa lipolisi con aumento dei NEFA (*Nonesterified Fatty Acids*). Ma altri fattori, tra cui le adipochine, sembrano avere un ruolo nell'insorgenza e nella progressione della NAFLD. Il *Tumor Necrosis Factor alpha* (TNF- α), interferendo con il segnale insulinico, favorisce la steatosi; esso è infatti elevato nell'epatopatia da grassi e nella sindrome metabolica. Inoltre favorisce l'infiammazione e quindi può giocare un ruolo patogenetico nell'evoluzione verso la NASH e la cirrosi. L'adiponectina, al contrario del TNF- α , possiede un'azione antilipogenica e antinfiammatoria e quindi avrebbe un'azione protettiva sul fegato contro l'accumulo di lipidi, ma i suoi valori sono ridotti in condizioni di obesità e insulino-resistenza. Pertanto, queste due adipoproteine hanno effetti opposti, ma le loro variazioni in senso negativo in corso di sindrome metabolica possono essere responsabili della storia naturale di questa patologia. Nella NAFLD la presenza di diabete costituisce un fattore di rischio per la progressione della malattia. In 103 pazienti che si sono sottoposti a biopsie epatiche seriate, il diabete era associato a una più veloce progressione della fibrosi. E i pazienti diabetici con più elevato BMI erano particolarmente a rischio per una più rapida progressione della fibrosi. Quindi anche l'obesità di per sé costituisce un fattore di rischio aggiuntivo per la progressione dell'epatopatia ¹¹.

Epatite C e diabete

La prevalenza del virus dell'epatite C nei pazienti diabetici è più elevata rispetto alla popolazione generale (4,2% vs. 1,6%) ¹². I

pazienti con HCV hanno maggiori probabilità di sviluppare il diabete rispetto ai pazienti con epatite B (21% vs. 10%) e i soggetti HCV positivi hanno una prevalenza maggiore (tre volte) di anomalie della tolleranza glucidica molto prima dell'insorgenza della cirrosi ¹³. Inoltre, i pazienti HCV positivi che sono stati trapiantati di fegato hanno maggiori probabilità di sviluppare diabete rispetto ai trapiantati per altre patologie ¹⁴. Ciò indica che è l'HCV e non l'epatopatia a predisporre i pazienti al diabete e che l'HCV ha un ruolo patogenetico ben specifico, probabilmente legato al fatto che la proteina del *core* dell'HCV altera il segnale dell'insulina, con conseguenti effetti metabolici. Il *link* tra infezione da HCV e diabete potrebbe essere la steatosi, e in questo senso il genotipo virale gioca un ruolo rilevante. Infatti, la steatosi è presente nel 73% dei pazienti che sono stati infettati dal genotipo 3, mentre è presente solo nel 50% dei pazienti infettati dagli altri genotipi. In una metanalisi con 3068 pazienti con epatite C confermata istologicamente, la steatosi era associata in maniera indipendente con il genotipo 3, la fibrosi e il diabete ¹⁵. Infine, vi è un'associazione tra diabete e trattamento con interferone-alfa nei pazienti HCV positivi. Il diabete di tipo 1 si manifesta più frequentemente nei pazienti con HCV rispetto ad altri pazienti trattati con interferone per altre condizioni ¹⁶. Il corollario clinico che ne consegue è che tutti i pazienti con diabete di tipo 2 e transaminasi sieriche elevate siano sottoposti a screening per HCV.

Insufficienza epatica acuta e diabete

Uno studio di coorte, usando il database del *Veteran Affair*, ha indicato che il diabete aumenta il rischio di insufficienza epatica acuta. Lo studio includeva 173.643 pazienti con una diagnosi di diabete effettuata alla dimissione dall'ospedale (99,5% con diabete di tipo 2) e 650.620 pazienti senza diabete. Lo studio è stato eseguito prima dell'introduzione del troglitazone escludendo i pazienti con diagnosi pregressa o intercorrente di epatopatie. Il rischio di insufficienza epatica acuta era significativamente più elevato nei diabetici (incidenza di 2,31/10.000 persone per anno vs. 1,44/10.000 persone per anno) ¹⁷.

Diabete post-trapianto

I dati dei registri dei trapianti mostrano una prevalenza del 16% di diabete già presente nei pazienti che devono essere sottoposti a trapianto epatico. In questi soggetti l'alterazione metabolica può essere anche dovuta alla patologia epatica sottostante, all'eventuale trattamento steroideo per epatiti autoimmuni o all'associazione dell'epatopatia con la sindrome metabolica. In ogni caso, la presenza di questa alterazione metabolica può costituire una controindicazione assoluta o relativa al trapianto di fegato¹⁸. Da notare anche che la NAFLD associata alla sindrome metabolica si ripresenta dopo il trapianto. Di converso, un diabete preesistente al trapianto peggiora la prognosi. Infatti, la sopravvivenza dei pazienti o dell'organo a 5 anni era più bassa nei diabetici riceventi di tipo 1 rispetto a quelli di tipo 2, e nei diabetici di tipo 2 rispetto ai non diabetici¹⁹. Con il trapianto di fegato, il diabete epatogeno scompare nel 67% dei pazienti, perché migliora la sensibilità insulinica, ma in un terzo dei casi l'ormai raggiunta insufficienza secretoria delle cellule beta ne impedisce la scomparsa. Ma il trapianto, e non solo di fegato, può anche far sviluppare un successivo diabete chiamato NODM (*New Onset Diabetes Mellitus*). L'incidenza del diabete secondario a trapianto è nell'ordine del 15% circa, anche se dati precisi non possono essere raccolti a causa della non uniformità dei criteri di valutazione nei vari studi. Anche questa forma di diabete aumenta il rischio di mortalità, soprattutto per le complicanze infettive²⁰. Numerosi fattori di rischio sono stati associati con lo sviluppo del NODM. Di questi, alcuni sono gli stessi del diabete classico, come l'età, la familiarità, la razza, altri comprendono la positività per HCV, la presenza di NAFLD, che come già detto ritorna dopo il trapianto o la terapia immunosoppressiva. I corticosteroidi sono associati con il maggior rischio di NODM, in relazione sia al dosaggio sia alla durata del trattamento. Tra gli inibitori della calcineurina, il tacrolimus è il più diabetogeno della ciclosporina²⁰.

Implicazioni terapeutiche

Il paziente con epatopatia cronica avanzata e diabete è un malato che presenta due patologie che incidono sinergicamente, peggiorando sia lo stato nutrizionale sia quello metabolico. In genere è un paziente non obeso, malnutrito e con una ridotta massa muscolare. L'obiettivo terapeutico è quello di ottenere non solo un compenso metabolico, ma anche un miglioramento dello stato nutrizionale e degli altri metabolismi. Per questo motivo la dieta

deve essere ricca di carboidrati, anche semplici e, se il paziente non è in fase di insufficienza epatica grave, costituita da tutti quegli alimenti che è capace di digerire. Bisogna tendere al raggiungimento del peso ideale, quindi anche con una dieta ipercalorica. Diverso invece è l'approccio dietetico in caso di NAFLD; in questo caso sembrano ottimali diete che abbiano un basso contenuto glucidico e calorico e che determinino un calo ponderale di 1-2 kg a settimana. Alcuni autori consigliano di evitare le diete a basso contenuto di grassi, per cui la dieta mediterranea è da preferire nei diabetici con NAFLD.

Per quanto riguarda il trattamento farmacologico, è più utile separare la gestione del diabete nei pazienti con epatopatia rispetto a quelli con NAFLD; infine, vorrei fare qualche considerazione sui problemi terapeutici dei trapiantati.

Terapia del diabete secondario a epatopatie

Ogni intervento terapeutico effettuato in pazienti con diabete e cirrosi deve essere valutato in termini di rischio/beneficio. Il relativo basso impatto del diabete e delle sue complicanze sulla prognosi può essere una ragione valida per non adottare un approccio aggressivo al controllo metabolico. Anche se esistono preoccupazioni riguardo all'alterato metabolismo dei farmaci in corso di epatopatie o di una loro "epatotossicità", se si guarda la letteratura non si evidenziano dati concordanti e conclusivi sul trattamento ipoglicemizzante di questi malati. L'uso degli ipoglicemizzanti orali va valutato in base alla gravità della patologia epatica. Proprio per questo i pazienti vanno classificati secondo la scala di Child (Tab. II). Per valutare la possibilità di una terapia con ipoglicemizzanti orali il valore delle transaminasi (< X 2 dei valori normali) può andare bene solo se non è già presente una cirrosi. In caso di cirrosi, allorché il parenchima epatico è fortemente ridotto, le transaminasi diminuiscono; infatti, una riduzione progressiva dei valori di transaminasi in corso di cirrosi ha un significato prognostico negativo.

La metformina può andare bene in una prima fase, soprattutto nei pazienti obesi, ma presenta una relativa controindicazione in caso di epatopatia avanzata o nei bevitori, in quanto favorisce l'acidosi lattica.

Le sulfaniluree possono essere utilizzate con relativa tranquillità in caso di epatopatia non in fase avanzata, ma spesso non riescono a mantenere un buon controllo metabolico a causa dell'aumentata insulino-resistenza propria dell'epatopatia o per il deficit secretorio osservato soprattutto nei pazienti con epatopatia alcolica e concomitante interessamento pancreatico. In corso di cirrosi, le sulfaniluree vanno usate con molta cautela e solo nei pazienti in classe A di Child, perché questi farmaci, accumu-

Tabella II. Classificazione di Child.

	1 PUNTO	2 PUNTI	3 PUNTI
Encefalopatia	Assente	Primo-secondo grado	Terzo-quarto grado
Ascite	Assente	Trattabile	Refrattaria
Bilirubinemia (mg %)	1-2	2-3	> 3
Attività protrombinica (%)	75-100	50-75	< 50
Albumina (g %)	> 3,5	2,8-3,5	< 2,8

Gruppo A: 5-6 punti; Gruppo B: 7-9 punti; Gruppo C: 10-15 punti

landosi nel sangue per il ridotto catabolismo epatico, possono facilmente causare ipoglicemie gravi e prolungate; in ogni caso, bisogna usare sulfoniluree a breve emivita. Non ci sono in letteratura trial clinici sull'efficacia delle glicidi in pazienti epatopatici. La farmacocinetica e la tollerabilità della nateglinide nei pazienti cirrotici è quasi sovrapponibile a quella dei soggetti normali e, insieme alla repaglinide, non è associata a epatotossicità²¹. I tiazolidinedioni (TZD) sono raramente usati, dopo la disastrosa esperienza con il troglitazone, e la *Food and Drug Administration* (FDA) ne sconsiglia l'uso in pazienti con acclarata epatopatia. Gli inibitori dell'alfa-glucosidasi possono essere particolarmente utili grazie alla loro diretta azione sul tratto gastrointestinale, dove riducono l'assorbimento dei carboidrati e quindi l'iperglicemia post-prandiale. Un trial randomizzato e in doppio cieco ha dimostrato un migliore controllo della glicemia a digiuno e post-prandiale in diabetici cirrotici e diabetici trattati con insulina. E recentemente gli stessi autori hanno testato l'acarbose in diabetici cirrotici e con un lieve grado di encefalopatia. L'acarbose migliorava il controllo glicemico, soprattutto post-prandiale, e riduceva l'emoglobina glicosilata (HbA_{1c}), ma anche i valori dell'ammoniemia, e aumentava la frequenza delle defecazioni, contribuendo in tal modo al miglioramento dell'encefalopatia²².

I pazienti in classe A costituiscono solamente una piccola percentuale di tutta la popolazione diabetica epatopatica, per cui il trattamento insulinico diventa presto necessario. In genere il trattamento insulinico del diabete con cirrosi non comporta particolari difficoltà per raggiungere e mantenere un buon compenso metabolico.

Per condurre una terapia razionale, si deve fare ricorso all'insulina regolare e a quella NPH (*Neutral Protamine Hagedorn*), con gli schemi a tre o quattro somministrazioni. Ma particolare attenzione deve essere posta nell'evitare le ipoglicemie, specie notturne, e per questo è necessario mantenere una glicemia a digiuno intorno a 140-160 mg/dl; cercare infatti di normalizzare a ogni costo la glicemia a digiuno espone al rischio di severe ipoglicemie tardive. Un aiuto a risolvere questo problema può essere fornito dagli analoghi ad azione pronta, che per la loro azione più breve ci permettono di controllare meglio l'iperglicemia post-prandiale, senza la coda di azione tardiva. Se poi il fenomeno dell'insulino-resistenza non è molto accentuato, e se è conservata una residua funzione beta-cellulare, a volte nei diabetici cirrotici può essere sufficiente la somministrazione di sola insulina regolare o degli analoghi rapidi ai pasti principali, riuscendo così a mantenere un buon compenso anche durante le ore notturne.

Terapia della NAFLD

La maggior parte dei soggetti con NAFLD non necessita di trattamento farmacologico. Solamente i pazienti con NASH, diagnosticata biotpicamente, o che presentano fattori di rischio di progressione (come per esempio rapporto alanina aminotransferasi/aspartato aminotransferasi [ALT/AST] invertito, ipertrigliceridemia, trombocitemia), devono essere sottoposti a trattamento. Il trattamento farmacologico della NAFLD è tuttora in evoluzione. Anche se molti studi hanno evidenziato un miglioramento della steatosi, non esistono studi a lungo termine che stabiliscano se il trattamento alteri la storia naturale della malattia. Gli unici farmaci che hanno i presupposti teorici per svolgere un'efficace azione

terapeutica sono gli insulino-sensibilizzanti, in quanto potrebbero rimuovere l'accumulo di grasso con benefici effetti sulla necrosi, infiammazione e fibrosi. I TZD hanno dimostrato di essere efficaci nel ridurre i livelli di ALT e in alcuni studi si è evidenziato pure un miglioramento istologico, probabilmente perché aumentano i livelli di adinopeptina²³. Il rischio di insufficienza epatica acuta con il rosiglitazone è molto più basso rispetto a quello con troglitazone. Sono stati riportati 68 casi con il rosiglitazone e 37 con il pioglitazone. Comunque, in molti di questi casi erano presenti fattori confondenti come farmaci concomitanti ed eventi cardiovascolari. La metformina ha evidenziato risultati incerti nei trial su esseri umani, con miglioramento dei valori dell'ALT, ma non dell'istologia²⁴. Sono in corso dei grossi trial sponsorizzati dal *National Institutes of Health* (NIH) che dovrebbero rispondere meglio sull'utilità di questo farmaco in questa particolare situazione patologica. I valori delle ALT ritornano però elevati appena si sospende il trattamento farmacologico con entrambi gli insulino-sensibilizzanti, suggerendo quindi l'ipotesi che esso debba essere continuato indefinitamente per evitare la progressione della malattia²⁵. Al momento, quindi, il trattamento della NAFLD deve essere ancora definito; sembra però ragionevole trattare i pazienti con diabete e steatoepatite (NASH) con i TZD, dopo aver escluso steatoepatiti di altra natura (Tab. III). In assenza di diagnosi istologica di NASH, si devono trattare solamente i soggetti con fattori di rischio per la progressione della patologia.

Tabella III. Condizioni associate alla steatoepatite.

1. Alcolismo
2. Insulino-resistenza
 - a) sindrome X (obesità, diabete, ipertrigliceridemia, ipertensione)
 - b) lipoatrofia
 - c) sindrome di Mauriac
3. Disordini del metabolismo lipidico
 - a) abetalipoproteinemia
 - b) ipobetalipoproteinemia
 - c) malattia di Andersen
 - d) sindrome di Weber-Christian
4. Nutrizione parenterale totale
5. Severa perdita ponderale
 - a) bypass digiuno ileale
 - b) bypass gastrico
 - c) digiuno prolungato
6. Iatrogena
 - a) amiodarone
 - b) diltiazem
 - c) tamoxifene
 - d) steroidi
 - e) terapia antiretrovirale
7. Rialimentazione
8. Esposizione a tossici
 - a) ambientali
 - b) posti di lavoro

Terapia del diabete post-trapianto

Un corretto approccio alla dieta e all'attività fisica può risultare difficile da raggiungere in questi soggetti, che stanno sperimentando una nuova vita dopo essere stati così vicini alla morte: comunque, ogni sforzo deve essere effettuato per cercare di prevenire l'obesità. I pazienti ad alto rischio per sviluppo di NODM dovrebbero ricevere un regime immunosoppressivo il meno diabetogeno possibile, anche se sempre compatibile con la soppressione del rigetto. Il che significa limitare i corticosteroidi e privilegiare il trattamento con ciclosporina. Se il paziente è in terapia con tacrolimus e sviluppa NODM, si dovrebbe prendere in considerazione il passaggio a ciclosporina. Non esistono allo stato attuale protocolli *evidence-based* per il controllo della glicemia nel diabete post-trapianto, ma comunque ogni sforzo deve essere fatto per normalizzare i profili glicemici con l'uso attento e critico sia degli ipoglicemizzanti orali sia dell'insulina ²⁰.

Bibliografia

- De Marco R, Locatelli F, Zoppini G, Verlatto G, Bonora E, Muggeo M. *Cause-specific mortality in type 2 diabetes: the Verona Diabetes Study*. *Diabetes Care* 1999;22:756-61.
- Balkau B, Eschwege E, Ducimetiere P, Richard JL, Warnet JM. *The high risk of death by alcohol related diseases in subjects diagnosed as diabetic and impaired glucose tolerant: the Paris Prospective Study after 15 years of follow-up*. *J Clin Epidemiol* 1991;44:465-74.
- The US Organ Procurement and Transplantation Network and the Scientific Registry of Transplant Recipients. *OPTN/SRTR annual report*. http://www.optn.org/AR2005/904a_rec-dgn_li.htm
- Holstein A, Hinze S, Thiessen E, Plaschke A, Egberts EH. *Clinical implications of hepatogenous diabetes in liver cirrhosis*. *J Gastroenterol Hepatol* 2002;17:677-81.
- Marchesini G, Ronchi M, Forlani G, Bugianesi E, Bianchi G, Fabbri A, et al. *Cardiovascular disease in cirrhosis - a point prevalence study in relation to glucose tolerance*. *Am J Gastroenterol* 1999;94:655-62.
- Bianchi G, Marchesini G, Zoli M, Bugianesi E, Fabbri A, Pisi E. *Prognostic significance of diabetes in patients with cirrhosis*. *Hepatology* 1994;20:119-25.
- Huo Ti, Lui WY, Huang YH, Chau GY, Wu JC, Lee PC, et al. *Diabetes mellitus is a risk factor for hepatic decompensation in patients with hepatocellular carcinoma undergoing resection: a longitudinal study*. *Am J Gastroenterol* 2003;98:2293-8.
- Pinto HC, Baptista A, Camilo ME, Valente A, Saragoca A, De Moura MC. *Nonalcoholic steatohepatitis: clinico-pathological comparison with alcoholic hepatitis in ambulatory and hospitalized patients*. *Dig Dis Sci* 1996;41:172-9.
- Silverman JF, O'Brien KF, Long S, Leggett N, Caro JF. *Liver pathology in morbidly obese patients with and without diabetes*. *Am J Gastroenterol* 1990;85:1349-55.
- Bacon BR, Farahvash MJ, Janney CG, Neuschwander-Tetri BA. *Non-alcoholic steatohepatitis: an expanded clinical entity*. *Gastroenterology* 1994;107:1103-9.
- Fassio E, Alvarez E, Dominguez N, Landeira G, Longo C. *Natural history of nonalcoholic steatohepatitis: a longitudinal study of repeat liver biopsies*. *Hepatology* 2004;40:820-6.
- Mehta SH, Brancati FI, Strathdee SA, Pankow JS, Netski D, Coresh J, et al. *Hepatitis C virus infection and incident type 2 diabetes*. *Hepatology* 2003;38:50-6.
- Lecube A, Hernandez C, Genesca J, Esteban JI, Jardi R, Simo R. *High prevalence of glucose abnormalities in patients with hepatitis C virus infection: a multivariate analysis considering the liver injury*. *Diabetes Care* 2004;27:1171-5.
- Knobler H, Stagnaro-Green A, Wallenstein S, Schwartz M, Roman SH. *Higher incidence of diabetes in liver transplant recipients with hepatitis C*. *J Clin Gastroenterol* 1998;26:30-3.
- Leandro G, Mangia A, Hui J, Fabris P, Rubbia-Brandt L, Colloredo G, et al. *Relationship between steatosis, inflammation and fibrosis in chronic hepatitis C: a meta-analysis of individual patient data*. *Gastroenterology* 2006;130:1346-62.
- Fabris P, Floreani A, Tositti G, Vergani D, De Lalla F, Betterle C. *Type 1 diabetes mellitus in patients with chronic hepatitis C before and after interferon therapy*. *Aliment Pharmacol Ther* 2003;18:549-58.
- El-Serag HB, Everhart JE. *Diabetes increases the risk of acute hepatic failure*. *Gastroenterology* 2002;122:1822-8.
- Thuluvath PJ. *When is diabetes mellitus a relative or absolute contraindication to liver transplantation?* *Liver Transpl* 2005;11:525-9.
- John PR, Thuluvath PJ. *Outcome of liver transplantation in patients with diabetes mellitus: a case-control study*. *Hepatology* 2001;34:889-95.
- Marchetti P. *New-onset diabetes after liver transplantation: from pathogenesis to management*. *Liver Transpl* 2005;11:612-20.
- Choudhury S, Hirschberg Y, Filipek R, Lassetter K, McLeod JF. *Single-dose pharmacokinetics of nateglinide in subjects with hepatic cirrhosis*. *J Clin Pharmacol* 2000;40:634-40.
- Gentile S, Guarino G, Romano M, Alagia IA, Fierro M, Annunziata S, et al. *A randomized controlled trial of acarbose in hepatic encephalopathy*. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2005;3:184-91.
- Promrat K, Lutchman G, Uwaifo GI, Freedman RJ, Soza A, Heller T, et al. *A pilot study of pioglitazone treatment for non-alcoholic steatohepatitis*. *Hepatology* 2004;39:188-96.
- Uygun A, Kadayifci A, Isik AT, Ozgurtas T, Deveci S, Tuzun A. *Metformin in the treatment of patients with non alcoholic steatohepatitis*. *Aliment Pharmacol Ther* 2004;19:537-44.
- Neuschwander-Tetri BA, Brunt EM, Wehmeier KR, Oliver D, Bacon BR. *Improved non-alcoholic steatohepatitis after 48 weeks of treatment with the PPAR-gamma ligand rosiglitazone*. *Hepatology* 2003;38:1008-17.

- 1. I pazienti con epatopatie acute e/o croniche possono andare facilmente incontro a:**
 - a. ipoglicemie
 - b. iperglicemie
 - c. nessuna delle due
 - d. entrambe

- 2. Nei cirrotici, l'iperglicemia, entro 5 anni, si manifesta:**
 - a. nel 20% dei casi
 - b. nel 40% dei casi
 - c. nel 60% dei casi
 - d. nel 100% dei casi

- 3. Si può predire la progressione da NAFLD a NASH mediante:**
 - a. esame clinico e durata della NAFLD
 - b. aumento delle transaminasi
 - c. ecografia
 - d. biopsia epatica

- 4. La presenza di ipertransaminasemia in pazienti con diabete di tipo 2, può essere dovuta a:**
 - a. NAFLD
 - b. NASH
 - c. presenza di HCV
 - d. a + b
 - e. b + c
 - f. a + b + c

- 5. L'utilizzo degli ipoglicemizzanti orali nei diabetici epatopatici con valori di transaminasi < 2 volte i valori normali è:**
 - a. sempre possibile
 - b. da evitare
 - c. da valutare in base alla funzionalità epatica
 - d. da valutare in base all'età del soggetto
 - e. da valutare in base all'ecografia

- 6. La terapia *evidence-based* della NAFLD è:**
 - a. metformina
 - b. glitazoni
 - c. *lifestyle*
 - d. tutti

GlucoDay[®] S

ABBIAMO CURA DI OGNI VALORE.

Le curve pericolose sono quelle che non si vedono.

GlucoDay[®] S

Preciso e accurato,
garantisce tutte le informazioni
per **evidenziare la reale**
curva glicemica.



Servizio Clienti
800-869110

servizioclienti@menarini.it

www.menarinidiagnostics.it

A.MENARINI
diagnostics

Rapporto dati del progetto DAWN (Diabetes Attitudes, Wishes and Needs)

Lo studio DAWN internazionale

Lo studio DAWN (*Diabetes Attitudes, Wishes and Needs*) è stato promosso dall'*International Diabetes Federation* (IDF) in collaborazione con Novo Nordisk al fine di conoscere compiutamente le percezioni e le attitudini delle persone affette da diabete mellito e degli operatori sanitari relativamente alla gestione e alla cura della malattia. Lo studio è stato condotto tra l'agosto 2000 e il settembre 2001 in 11 paesi o regioni del mondo: Australia, Francia, Germania, India, Giappone, Polonia, Spagna, Olanda, Regno Unito, Scandinavia (Danimarca, Norvegia e Svezia) e negli USA, con lo scopo di indagare gli aspetti principali di un'effettiva autogestione tra oltre 5400 persone con il diabete e oltre 3800 operatori sanitari impegnati nell'assistenza (medici specialisti, generalisti e infermieri). In Australia il progetto DAWN è stato presentato preliminarmente alla Commissione Parlamentare operante nel settore della sanità, e successivamente è stato oggetto di uno specifico incontro con il Primo Ministro per individuare la via migliore di implementazione del progetto. In Germania il progetto è stato presentato al Ministero della Famiglia, che ne ha apprezzato i contenuti e gli obiettivi, mentre nell'Unione Europea il progetto sarà utilizzato dalla *Federation of European Nurses in Diabetes* (FEND). Analogo interesse è stato mostrato in altre nazioni europee, e il progetto è stato presentato ufficialmente ai responsabili della sanità. In particolare, in Danimarca la Commissione del Parlamento danese per il diabete e la *Danish Diabetes Association* hanno garantito l'iter del progetto e la qualità dei dati emersi. L'obiettivo dello studio DAWN era quello di fornire informazioni utili per migliorare l'assistenza del diabete e il benessere delle persone con diabete. I risultati hanno evidenziato, pur con importanti differenze tra i vari paesi interessati allo studio, che sono presenti rilevanti ripercussioni di ordine psicologico e sociale in relazione alla patologia diabetica, e che esistono importanti barriere di comunicazione sia tra i pazienti e gli operatori sanitari, sia tra gli operatori sanitari stessi. Tali fattori si ripercuotono in modo negativo sull'aderenza delle persone alle terapie, farmacologiche e non, necessarie per un adeguato trattamento della malattia e per l'efficace prevenzione delle complicanze, con conseguenti stati di disagio psicologico che coinvolgono molteplici aspetti della vita personale e familiare dei pazienti. La Tabella 1 indica le percentuali di risposte dei soggetti intervistati, per mezzo di questionari strutturati, relative a tali stati di disagio, confrontate con il campione intervistato in Italia.

L'aderenza alle raccomandazioni relative alla dieta, all'esercizio fisico, all'assunzione di farmaci e alla regolarità dei controlli è risultata decisamente bassa: meno di una persona su cinque (il 19,4% di diabetici di tipo 1 e il 16,2% di diabetici di tipo 2) ha risposto di essere totalmente aderente a tutti gli aspetti della cura della malattia. I medici e gli infermieri, richiesti di analoga valutazione, hanno fornito risposte anche peggiori: solo il 7,3% stima che i propri assistiti con diabete di tipo 1 seguano regolarmente le terapie prescritte, e addirittura solo il 2,9% pensa la stessa cosa dei soggetti con diabete di tipo 2. Il disagio psicologico correlato al diabete appare molto alto alla diagnosi della malattia: più dell'85% degli intervistati riferisce di essersi sentito scioccato, colpevole, arrabbiato, ansioso, depresso o assolutamente privo di aiuto. Mano a mano che aumenta il tempo dalla diagnosi, i problemi maggiori sono rappresentati dalla convivenza con la malattia stessa, legati soprattutto alla paura del futuro e delle complicanze e delle possibili disabilità conseguenti. Tre persone su quattro hanno riferito tali paure o difficoltà. Gli operatori sanitari, in grande misura, concordano, valutando che

Paola Pisanti

Direzione Generale della
Programmazione Commissione
Nazionale Diabete Ministero della
Salute

Mario Abis

Makno & Consulting

Marco A. Comaschi

Chairman dello studio DAWN Italia

Massimo Massi Benedetti

Vicepresidente *International
Diabetes Federation*

Umberto Valentini

Presidente Diabete Italia

Federico Serra

Novo Nordisk

PAROLE CHIAVE

Diabete mellito • Qualità di vita •
Gestione della malattia

CORRISPONDENZA

M.A. COMASCHI
marco.comaschi@hsanmartino.it

MEDIA

Tabella I. Confronto delle cause di stress tra lo studio internazionale e quello italiano.

DIABETES-RELATED DISTRESS	PERCENTAGE OF RESPONDENTS WHO AGREE (INTERNATIONAL)	PERCENTAGE OF RESPONDENTS WHO AGREE (ITALIAN)
I feel stressed because of my diabetes	32.7	26.9
I feel burned out because of my diabetes	18.1	15.9
I feel that diabetes is preventing me from doing what I want to do	35.9	15.6
I am constantly afraid of my diabetes getting worse	43.8	48.3
I worry about not being able to carry out my family responsibilities in the future	30.1	15.6
My diabetes causes me worries about my financial future	25.8	8.6
My family and friends put too much pressure on me about my diabetes	14.7	6.1
The community. I live in is intolerant of diabetes	13.6	4.4

più di due terzi dei loro assistiti hanno problemi di ordine psico-sociale. Pressappoco la metà delle persone con il diabete, nello studio DAWN, ha un livello basso di qualità della vita, calcolato sull'indice approvato dall'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) (WHO-5). Lo studio ha prodotto numerosi articoli scientifici pubblicati sulle maggiori riviste internazionali del settore. In una recente pubblicazione su *Diabetes Care*, organo ufficiale dell'*American Diabetes Association*, si è evidenziato come i più importanti fattori predittivi di malessere, o, per converso, di buona qualità della vita delle persone con il diabete, siano rappresentati dal paese di residenza, e quindi dal suo sistema di tutela della salute, dalla presenza di un team specializzato dedicato alla cura e all'assistenza delle persone affette da diabete mellito, e, naturalmente, dalla presenza o meno di complicanze croniche già in atto. Da tutti i risultati rilevati, l'IDF ha ricavato uno specifico documento, indirizzato al mondo dei decisori istituzionali di ogni paese, in cui si propone una vera e propria "chiamata all'azione" (*call to action*) articolata in 5 obiettivi fondamentali per migliorare la qualità di vita delle persone con diabete:

1. migliorare la comunicazione tra le persone con il diabete e gli operatori della sanità;
 2. promuovere una migliore comunicazione e un migliore coordinamento tra gli operatori stessi;
 3. promuovere un'effettiva autogestione;
 4. ridurre le barriere frapposte a un trattamento efficace;
 5. migliorare l'assistenza psicologica alle persone con il diabete.
- Per il raggiungimento di questi cinque punti sono stati indicati sei indirizzi specifici di azione:
1. far crescere la consapevolezza del problema e assicurarne la tutela sociale;
 2. coinvolgere ed educare le persone con il diabete;
 3. formare specifici operatori nel campo della cura della malattia diabetica;
 4. fornire strumenti e sistemi pratici di intervento:
 - strategie di intervento psicologico;
 - linee guida di riferimento;

- abilità nell'ascolto e nel campo della comunicazione;
 - strumenti per la definizione della qualità della vita;
 - cartelle personali, come per esempio il "passaporto del diabete";
5. indirizzare la politica sanitaria verso una modificazione dei sistemi assistenziali (*chronic care model*);
 6. sviluppare maggiormente la ricerca psicosociale in Diabetologia.

Lo studio DAWN in Italia

Nella primavera del 2006 è iniziato lo studio DAWN anche in Italia, sempre sotto l'egida dell'IDF e con la *partnership* di Novo Nordisk. Tuttavia, nel nostro caso la prima, importantissima, novità rispetto allo studio condotto negli altri paesi è stata la partecipazione attiva, in ogni fase del progetto, del Ministero della Salute. Il Ministero della Salute, a cui è stato affidato il ruolo di osservatore esterno, qualificato e indipendente, attraverso la partecipazione della Direzione Generale della Programmazione, nella persona della dott.ssa Paola Pisanti, svolge il ruolo di garante del progetto mediante la verifica del rispetto e dell'osservanza di tutti i principi di natura sociale, etica e solidaristica. Compito della Direzione è quello di seguire tutti i lavori del *board*, scientifico e sociale, a cominciare dallo *start up* del progetto italiano, che è avvenuto a Firenze in occasione del Congresso internazionale sull'educazione al soggetto affetto da diabete (3rd International DAWN Summit - TPE Congress, Florence, Italy, April 27-30, 2006), organizzato dal *Diabetes Education Study Group* (DESG) sotto gli auspici della *European Association for the Study of Diabetes* (EASD), dell'IDF e di Diabete Italia. Il ruolo della Direzione Generale della Programmazione, impegnata nello stesso periodo nella formulazione di uno specifico Piano Nazionale per l'Assistenza al Diabete, è focalizzato soprattutto sulla verifica che i contenuti e le finalità del progetto siano conformi agli indirizzi nazionali, sull'individuazione della via migliore di implementazione del progetto e sulla definizione di strategie

basate sul dialogo, in grado di migliorare la qualità di vita dei soggetti interessati. Il rilievo di questa presenza istituzionale nella conduzione e valutazione dello studio italiano è ampiamente ripreso e valorizzato dalla stessa IDF, che lo indica come esempio di forte e pragmatica cooperazione tra istituzioni, organizzazioni non profit internazionali e aziende del settore. La possibilità di progettare lo studio in Italia in un periodo successivo agli altri paesi ha rappresentato inoltre un'opportunità per includere nello studio alcuni aspetti specifici precedentemente non indagati. La metodologia è stata la stessa rispetto a quella dello studio internazionale, basata su interviste strutturate a campioni significativi della popolazione da studiare a mezzo di questionari validati e leggermente adattati alla realtà italiana. La prima fase dello studio, svoltasi dal giugno al settembre 2006 con la collaborazione e l'*expertise* di Makno & Consulting, agenzia di primaria importanza nel campo delle ricerche sociali, ha riguardato il campione di persone affette da diabete mellito, in parte di tipo 1 e in parte di tipo 2, secondo proporzioni simili a quelle degli altri paesi. Sono state intervistate più di 500 persone all'interno dei Servizi di Diabetologia e Malattie del Metabolismo presenti nel Servizio Sanitario Nazionale (SSN). La scelta è stata dettata dal particolare modello di assistenza al diabete presente in Italia, dove più del 70% di persone con il diabete sono direttamente seguite, oltre che dal loro Medico di Medicina Generale (MMG), da questa capillare rete di strutture specialistiche (circa 620 in tutto il Paese). La stessa via è stata poi utilizzata per un'indagine accessoria, esclusiva dello studio italiano, rivolta a cittadini extracomunitari immigrati e inseriti in tre comunità urbane (Prato, Genova e Mazara del Vallo), allo scopo di conoscere le problematiche differenziate relative allo stato degli immigrati affetti da diabete mellito residenti nel nostro Paese. Tale indagine

è stata successivamente mutuata anche in un più vasto studio che il Ministero dell'Interno sta svolgendo in Italia sulle condizioni della popolazione immigrata. Successivamente lo studio è proseguito con l'indagine rivolta a campioni significativi di medici e infermieri operanti nel settore delle malattie metaboliche del SSN. Sono state eseguite 151 interviste a medici diabetologi e a 101 infermieri professionali operanti nei servizi. Inoltre, con un aspetto assolutamente peculiare dello studio italiano, è stata eseguita un'indagine specifica su un numero ristretto, ma significativo per distribuzione geografica e sociologica, di manager delle Regioni o di Aziende Sanitarie, con la metodologia dell'intervista diretta "aperta", focalizzata sulle problematiche di carattere organizzativo dell'assistenza al diabete nelle diverse regioni italiane. Il *board* scientifico dello studio DAWN Italia ha poi deciso di svolgere un'indagine specifica, basata sulla tecnica dei *focus groups*, sui familiari delle persone affette da diabete mellito, allo scopo di comprendere quale e quanto possa essere il disagio sociale non solo dei diretti interessati, ma anche di un più ampio contesto come quello dell'ambito della famiglia. Lo studio proseguirà ancora nei prossimi mesi con un obiettivo più settoriale, ma non per questo meno rilevante, dedicato alle problematiche del diabete in gravidanza. La Figura 1 riporta in sintesi la metodologia seguita.

I risultati italiani: qualche possibile confronto con quelli del DAWN internazionale

I risultati del DAWN in Italia rilevano un quadro per certi versi sovrapponibile a quello di altri paesi a noi vicini, in particolare a

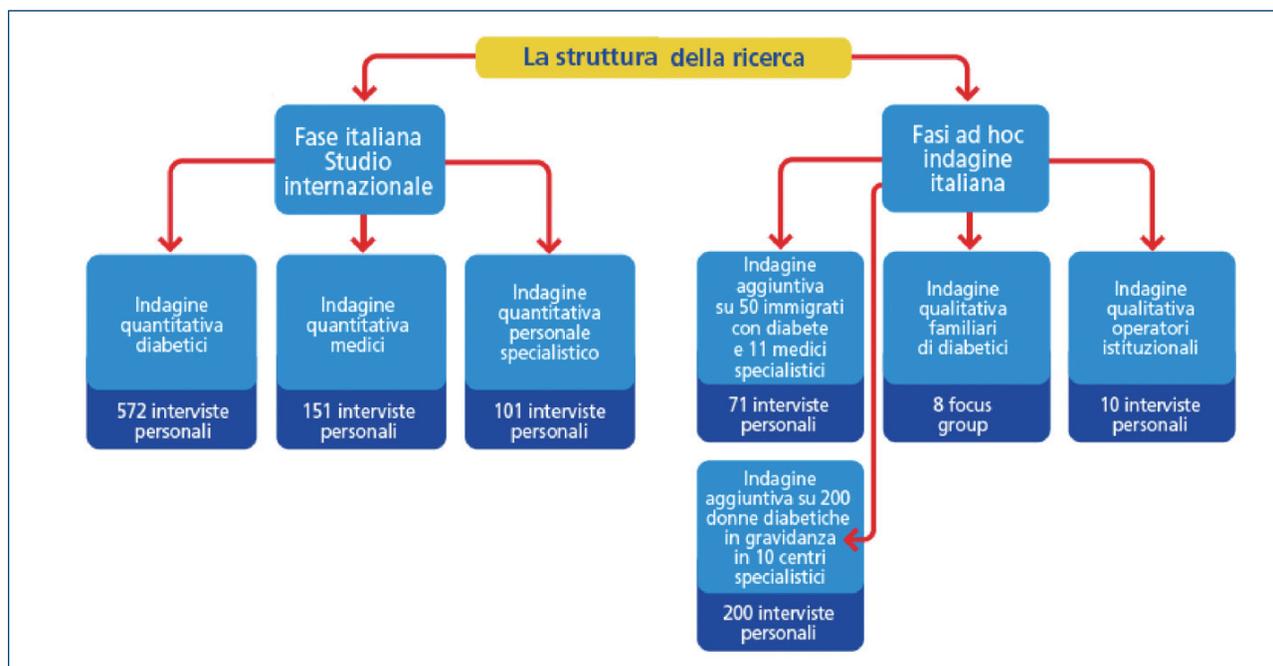


Figura 1.
Lo studio DAWN Italia.

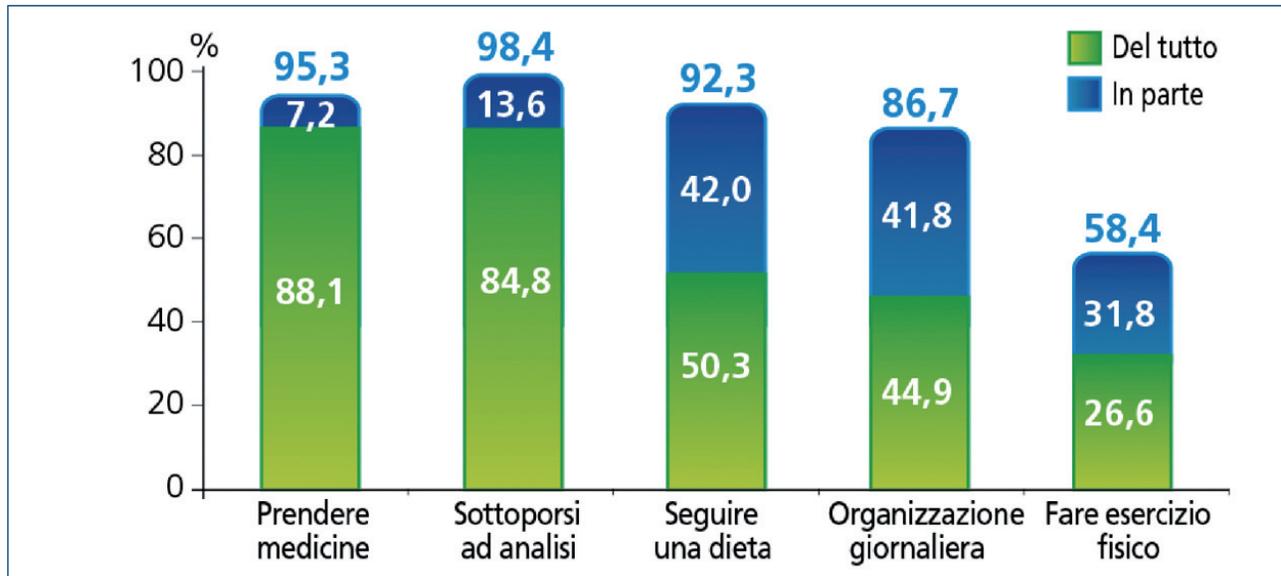


Figura 2.

La *compliance* autodichiarata dai pazienti.

quelli della Comunità Europea, ma evidenziano anche peculiarità del tutto specifiche per il nostro Paese. La più evidente differenza riguarda la riferita aderenza alle cure e alle prescrizioni da parte delle persone con diabete: mentre nella globalità dei risultati di altri paesi, con marcate differenze soprattutto tra Europa e paesi extraeuropei, il grado di *compliance* dichiarata era decisamente basso, in Italia le persone affette da diabete seguite dai servizi specialistici hanno riferito una buona aderenza soprattutto alle cure farmacologiche e alla frequenza dei controlli di follow-up, mentre resta un punto carente l'applicazione dei consigli relativi all'attività fisica o motoria in genere. La Figura 2

chiarisce graficamente le percentuali di risposte ottenute dagli intervistati.

Un po' meno ottimisti, d'altronde in linea con quanto registrato a livello internazionale, ma con percentuali nettamente superiori rispetto ai colleghi degli altri paesi, appaiono gli operatori sanitari, sia medici sia infermieri, intervistati sullo stesso tema. Si evidenzia una discreta differenza tra quanto viene stimata la *compliance* dei propri assistiti di tipo 1 rispetto a quella di coloro che invece sono affetti da diabete di tipo 2 (Fig. 3). Tale risultato appare logico se si considera la più giovane età media delle persone con tipo 1, e, più in generale, il maggiore impegno educativo che ge-

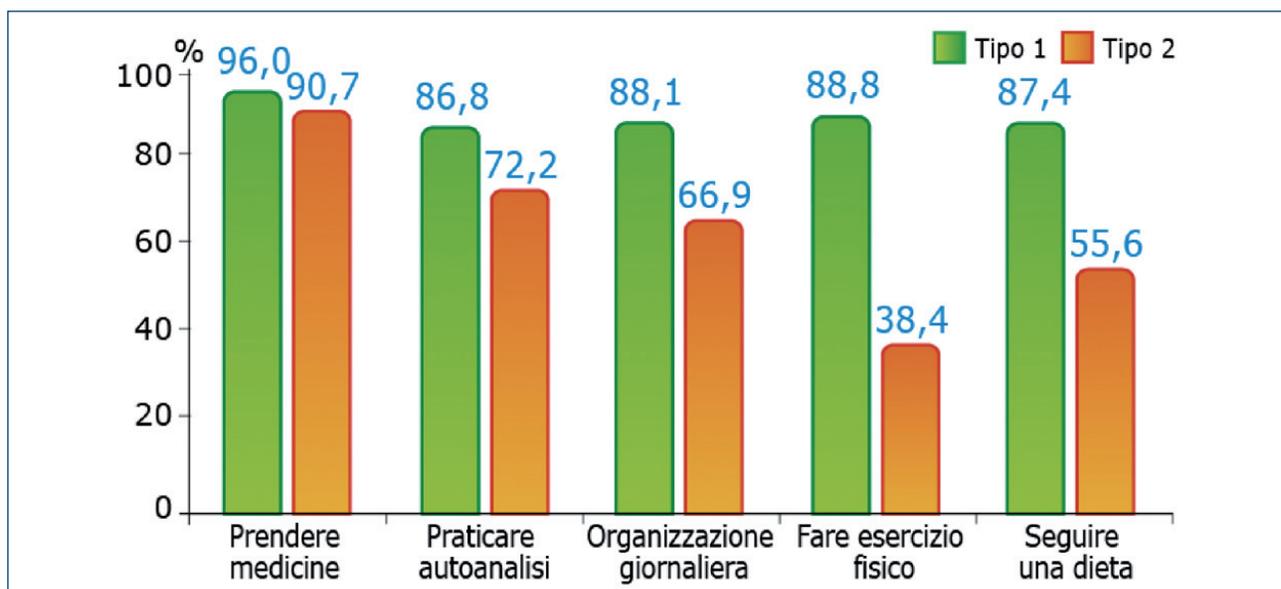


Figura 3.

La *compliance* attribuita ai pazienti di tipo 1 e tipo 2 (%) (del tutto + in parte).

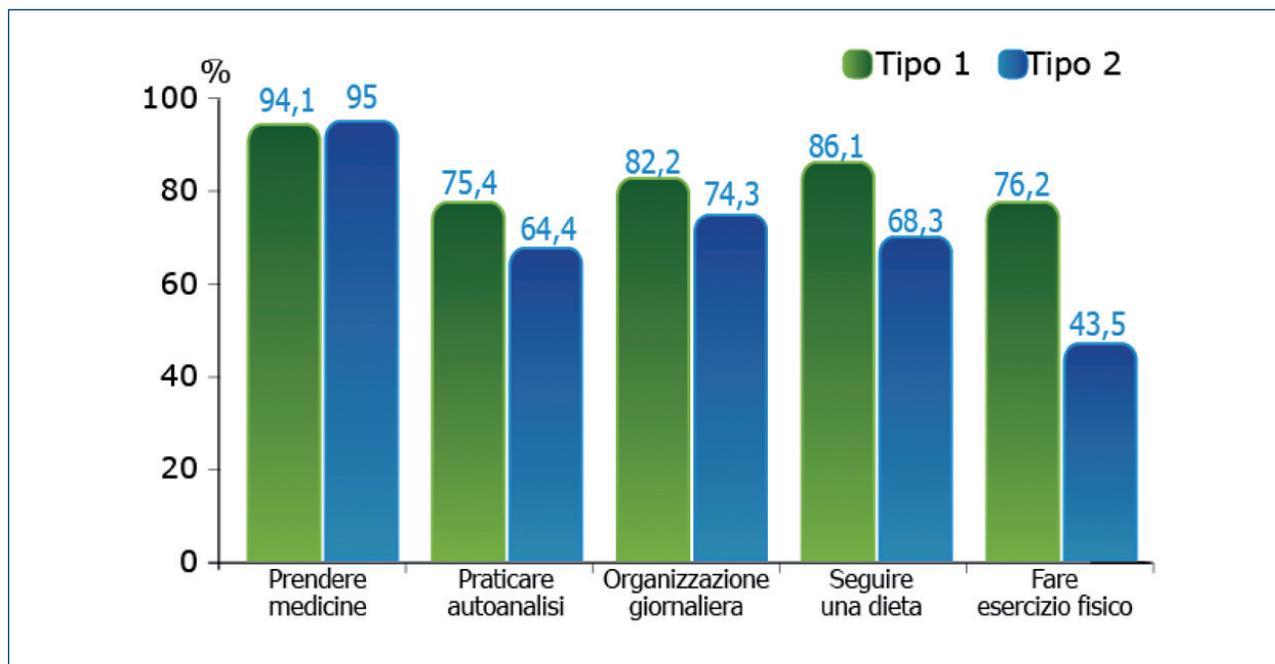


Figura 4.

La *compliance* attribuita ai pazienti di tipo 1 e tipo 2 (%) (del tutto + in parte).

neralmente viene posto dalle strutture dedicate nei confronti giovani diabetici relativamente all'autogestione della malattia. Certo, il risultato impone una riflessione sulla possibilità di incrementare l'aderenza anche dei soggetti di età più avanzata con diabete di tipo 2, magari attraverso tecniche educative che prevedano il coinvolgimento di soggetti di tutela (familiari) (Fig. 4).

Un'altra importante differenza rispetto ai risultati internazionali è rappresentata dall'atteggiamento psicologico delle persone affette dalla malattia nei confronti della stessa. Come già riferito in precedenza nel campione aggregato dello studio DAWN internazionale, quasi l'85% degli intervistati ha segnalato almeno uno stato di disagio o di stress psicologico relativamente alla convivenza con la malattia, anche se con ampie differenze tra un paese e l'altro. Dall'esame dei dati si rileva come le persone studiate negli Stati Uniti presentino in generale outcome peggiori rispetto a quelli di quasi tutti i paesi europei, con una sostanziale somiglianza con i paesi scandinavi per alcuni outcome e migliori solo a quelli rilevati in India. In particolare, per quanto riguarda il senso di benessere, il buon controllo riferito dagli intervistati e il grado di autogestione e di aderenza alle modificazioni degli stili di vita, i dati provenienti da Spagna, Germania e Olanda sono nettamente e significativamente migliori rispetto a quelli statunitensi. Solo in Polonia si sono registrati outcome meno buoni, sebbene con differenze statisticamente non significative. Gli italiani hanno fatto registrare, con le loro risposte, percentuali decisamente inferiori per quanto riguarda i diversi fattori di possibile disagio psicologico e sociale, anche se, comunque, assolutamente non trascurabili.

Le Figure 5 e 6 illustrano le percentuali di risposte ottenute alle specifiche domande del questionario.

Gli italiani affetti da diabete esprimono in media, verso la convivenza con la loro malattia, uno stato d'animo che si potrebbe definire discretamente ottimistico: in un ideale "termometro" del vissuto e del futuro, su una scala di valori da 1 a 10, si posizionano poco al di sopra del 6, e i motivi che ispirano questa visione sono per lo più correlati alla sensazione di essere in grado di controllare abbastanza bene la loro patologia, grazie soprattutto alla presenza di caregiver operanti in team competenti. Le Figure 7, 8 e 9 forniscono un'esplicazione grafica, con le differenti percentuali delle risposte ottenute.

Peraltro, anche gli operatori sanitari esprimono valutazioni non molto dissimili, quando a loro è richiesto di valutare la presenza di disagio o disturbo psicologico nei propri assistiti. Le percentuali riferite dalle interviste ai medici diabetologi, pur esprimendo numeri assolutamente non trascurabili, appaiono sovrapponibili a quelle rilevate sui diabetici. Tuttavia, si avverte come un preciso bisogno il completamento del team di assistenza con l'inserimento di figure di specifica competenza, come lo psicologo e il dietista, soprattutto per l'educazione continua all'autogestione della malattia da parte della persona con diabete, più che per la necessità di approcci terapeutici per disturbi psicopatologici maggiori (Fig. 10).

Tale atteggiamento degli operatori italiani è in linea con i risultati ottenuti anche dallo studio DAWN internazionale. Tuttavia, in particolare negli Stati Uniti, i più propensi a integrare il team con la figura dello psicologo o dello psichiatra a scopi di appoggio per migliorare la *compliance* dei pazienti sono gli infermieri, mentre i medici ricorrerebbero ai loro colleghi specialisti solo nei casi in cui sia presente un vero e proprio quadro di patologia psichiatrica. Essi, infatti, si ritengono capaci

	D'accordo	D'accordo in parte	Totale
Mi sento abbattuto/a all'idea di dover affrontare il diabete	15,9	24,1	40,0
Mi preoccupo di non riuscire a farmi carico delle responsabilità familiari in futuro	15,6	30,4	46
Al giorno d'oggi mi sento più ansioso/a e nervoso/a delle persone che conosco	14,9	31,6	46,5
Affrontare il diabete ora è più difficile rispetto al passato	14,5	16,3	30,8
Spesso mi dimentico se ho preso i farmaci o meno	11,5	19,9	31,4
Penso che la mia terapia sia troppo complessa	11,2	21,5	32,7
Quando mi sento in ansia o depresso/a non ho nessuno a cui rivolgermi	10,5	19,1	29,6

Figura 5.

Fino a che punto concorda con le seguenti affermazioni sul diabete? (%) (20-26 di 31).

	D'accordo	D'accordo in parte	Totale
Il diabete è fonte di preoccupazione circa il mio futuro economico	8,6	19,8	28,4
Amici e parenti rischiano di diventare oppressivi a causa della loro preoccupazione nei confronti della mia malattia	6,1	18,9	25,0
Ho difficoltà a pagare le cure per il diabete	6,1	10,7	16,8
La comunità nella quale vivo è intollerante nei confronti dei malati di diabete	4,4	4,2	8,6
Il diabete ha avuto un effetto positivo sulla mia vita	1,7	6,8	8,5

Figura 6.

Fino a che punto concorda con le seguenti affermazioni sul diabete? (%) (27-31 di 31).

di provvedere da soli al supporto psicologico per incrementare l'accettazione della convivenza con la malattia. In Italia appare più radicata l'idea di team integrato di molteplici figure professionali, che peraltro sembra ricevere un nettissimo gradimento da parte delle persone affette da diabete. Il "termometro" di gradimento espresso dal campione di persone con diabete verso l'organizzazione del sistema di assistenza rileva

una sufficienza ampia, soprattutto per la riferita buona comunicazione tra gli assistiti e il team sanitario di riferimento, e per la buona accessibilità al sistema. Meno buona appare la percezione relativa al campione degli immigrati, che trovano ancora una serie di barriere non facilmente superabili. Si evidenzia un quadro decisamente migliore, rispetto alla globalità dei risultati internazionali, per quanto riguarda la percezione

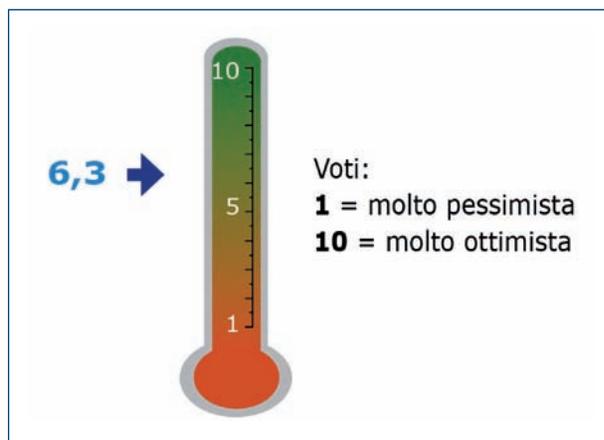


Figura 7.

Atteggiamento medio nei confronti della convivenza con il diabete nei prossimi 5-6 anni.

del controllo della patologia. Sono invece evidenti un deficit di informazione e una dispersione delle fonti informative, non sempre corrette, in particolare per quanto riguarda la popolazione immigrata. L'indagine svolta sugli stranieri residenti nel nostro Paese è assolutamente peculiare dello studio italiano, anche se la contenuta numerosità del campione e l'esecuzione delle interviste unicamente ristretta a tre aree urbane caratterizzate dalla massiccia presenza di tre etnie diverse non permettono di fare confronti scientificamente valutabili tra la popolazione italiana nel suo complesso e il più

vasto fenomeno dell'immigrazione verificatosi in questi ultimi decenni. Cionondimeno, alcuni segnali ben rilevabili dalle interviste e dalle percentuali difformi di risposte ottenute dal campione degli immigrati deve far riflettere su un fenomeno in netta crescita, che slatentizza problematiche nuove, sia di tipo comunicativo sia di carattere programmatico in campo sanitario. La più giovane età del campione, con elevata quota anche di diabetici di tipo 1, l'esistenza di evidenti barriere linguistiche, religiose, e soprattutto di strumenti informativi, a fronte di una ben nota maggiore incidenza sulle popolazioni provenienti dal terzo mondo di nuovi casi di diabete di tipo 2, sono segnali di una realtà emergente con la quale il nostro SSN dovrà confrontarsi con attenzione. Lo stato psicologico dell'immigrato appare tendenzialmente più pessimistico rispetto a quello rilevato nella popolazione degli italiani, e certo tale atteggiamento sembra essere più collegato alla difficoltà di ottenere informazioni, educazione terapeutica e fiducia nel futuro (Fig. 11).

Appare anche con chiarezza, sia dalle interviste alle persone con diabete, sia da quelle degli operatori, la volontà e la necessità di ampliare le competenze affidate al personale infermieristico, con processi di formazione continui, finalizzati anche alla maggior coesione del team multiprofessionale.

Aspetti peculiari dello studio italiano

L'indagine svolta sul management regionale e aziendale ha reso evidente una diffusa percezione del problema da parte degli inter-

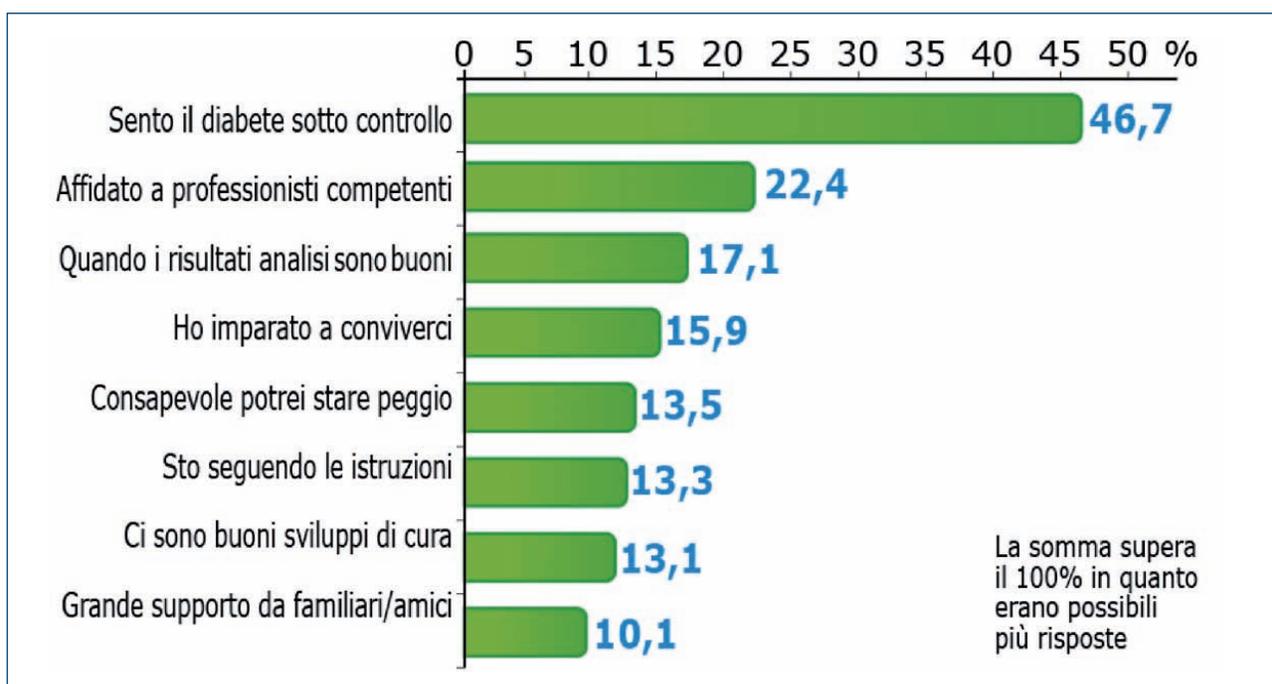


Figura 8.

Motivi di ottimismo (%).

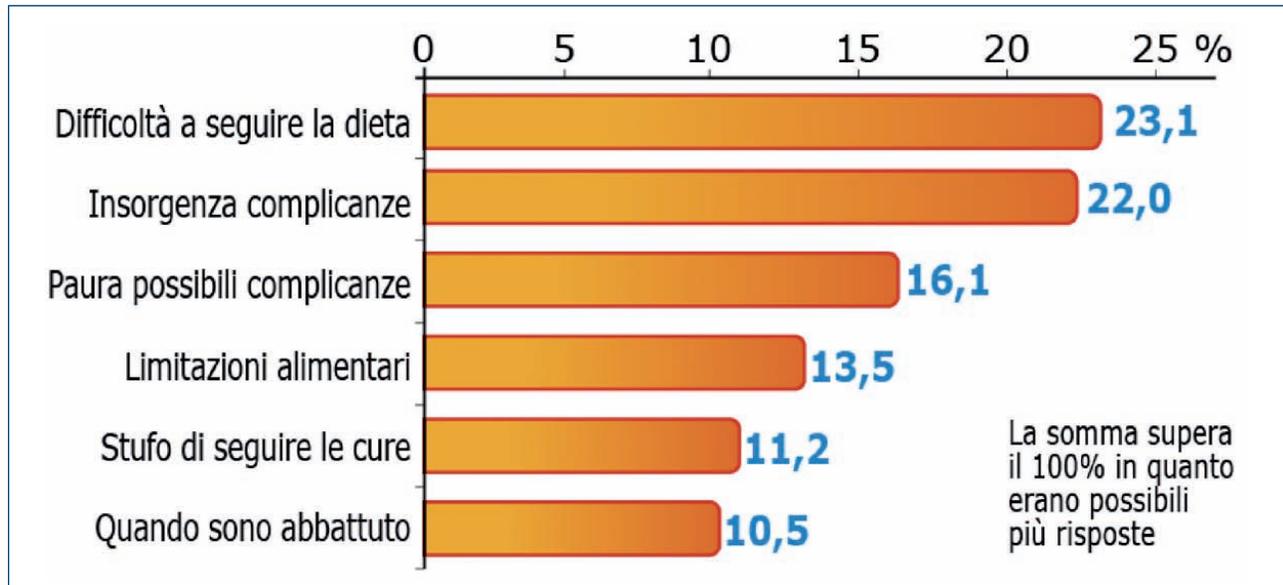


Figura 9.
Motivi di pessimismo (%).

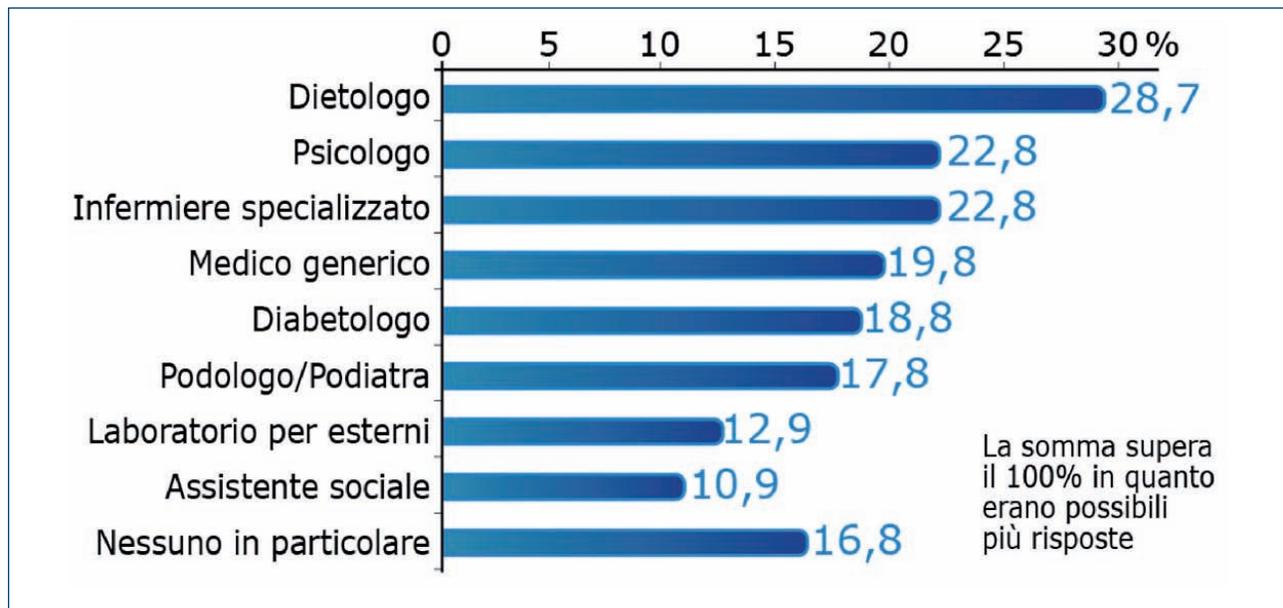


Figura 10.
Figure professionali che vorrebbe fossero rese più accessibili ai suoi pazienti.

vistati e una sostanziale volontà di procedere verso la strada della gestione integrata della patologia diabetica, come indicato anche dalle linee di indirizzo ministeriale, ma con la frequente dichiarazione di difficoltà nell'organizzazione pratica di sistemi integrati dovuta a carenze di risorse umane e finanziarie. In sostanza, dalle interviste dirette eseguite con i responsabili del management sanitario regionale o aziendale del SSN italiano emerge una consapevolezza delle dimensioni del problema diabete, ma sostanzialmente si rilevano dichiarazioni molto più di principio che di sostanza. Tutti sono consapevoli che la gestione integrata in team che coinvolgono i

MMG e le associazioni non profit e del volontariato sociale, oltre alle strutture distrettuali delle ASL, sia la strada da seguire, ma in ben poche sedi sembra essere realmente perseguita, con giustificazioni perlopiù correlate alla carenza di risorse umane e finanziarie. L'analisi comparata delle dichiarazioni e delle realtà svela un quadro decisamente desolante. Di notevole interesse sono i risultati dell'indagine qualitativa sui familiari delle persone affette da diabete, dai quali si desume sostanzialmente che il diabete viene percepito più come una condizione, uno *status*, che come una vera e propria malattia (Fig. 12).

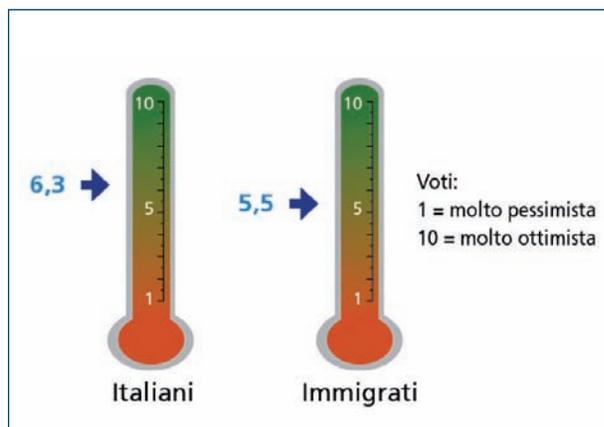


Figura 11.

Atteggiamento verso il futuro. Gli immigrati con diabete, considerati nell'insieme, appaiono meno ottimisti dei diabetici italiani di fronte alla prospettiva di convivenza con il diabete nei prossimi 5 anni.

Ciò non toglie, tuttavia, che la presenza di un familiare affetto da diabete comporti profonde modificazioni e disagi nelle dinamiche interne alla famiglia stessa. Si evidenziano decise differenze di comportamento tra le famiglie che comprendono al loro interno soggetti giovani con diabete di tipo 1, e quelle che invece si confrontano con i problemi di persone adulte con diabete di tipo 2 (Fig. 13).

Ancora diverso è l'atteggiamento verso familiari anziani con diabete. Tutti, indistintamente, chiedono un maggior supporto psicologico professionale, una migliore informazione sulla malattia e sulla sua gestione, e la possibilità di avere maggiore comunicazione con gli operatori sanitari (Fig. 14). Anche dalle famiglie giunge una richiesta pressante di un maggiore appoggio di carattere psicologico e sociale, possibilmente affidato a figure professionali competenti (competenza che spesso comunque viene riconosciuta all'infermiere specializzato). Anche il ruolo del MMG rappresenta un elemento di richiesta di modificazione degli attuali modelli assistenziali: sia i pazienti sia i loro familiari chiedono un maggiore coinvolgimento di questa figura chiave nel percorso della loro assistenza. Un accenno va fatto all'associazionismo: tra le varie domande poste alle persone con diabete, quella relativa alla partecipazione a forme di volontariato ha trovato scarsa eco. Meno del 10% degli intervistati si dichiara membro attivo di un'associazione per il diabete. Appare assolutamente necessario rinforzare sul territorio tale presenza, con compiti di sostegno e cooperazione, di tutela giuridica e supporto ai pazienti e alle famiglie, senza pericolose commistioni con la competenza relativa alle cure, ma con rilevanti impegni nel settore del coinvolgimento sociale e psicologico delle persone con diabete. L'ulteriore elaborazione dei dati prodotti dallo studio DAWN italiano potrà, nei prossimi mesi, condurre a conclusioni e indirizzi ancora più precisi e focalizzati, da tradurre in un rapporto ufficiale per i rappresentanti istituzionali. Ad oggi, lo studio indica che i 5 obiettivi identificati a livello internazionale restano validi anche per il nostro Paese, con

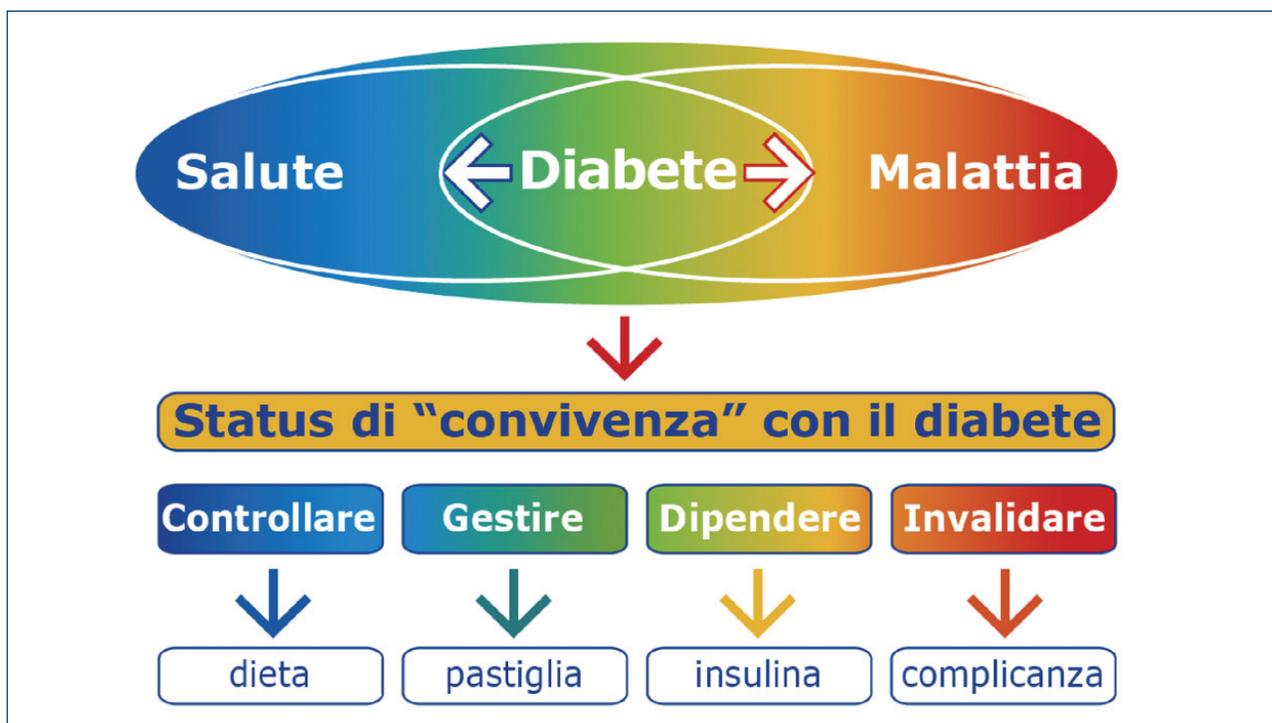


Figura 12.

Il diabete come *status* tra salute e malattia.

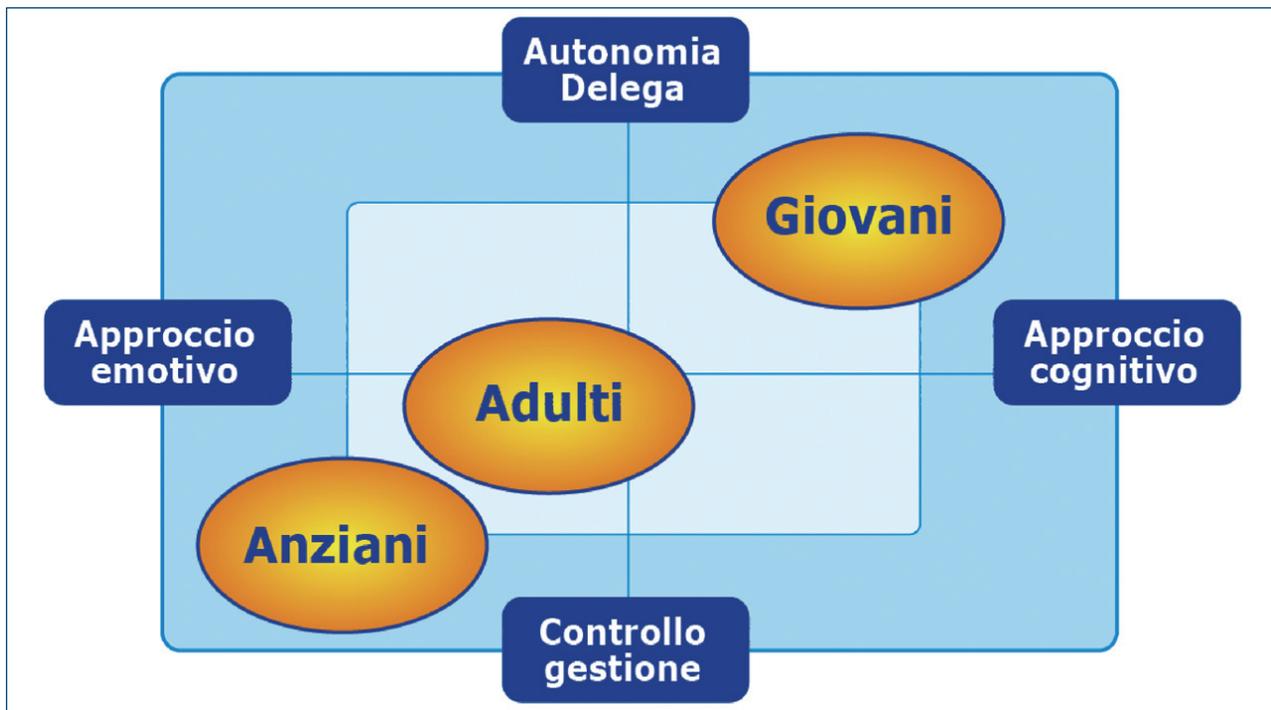


Figura 13.
Modello di relazione con il familiare diabetico.

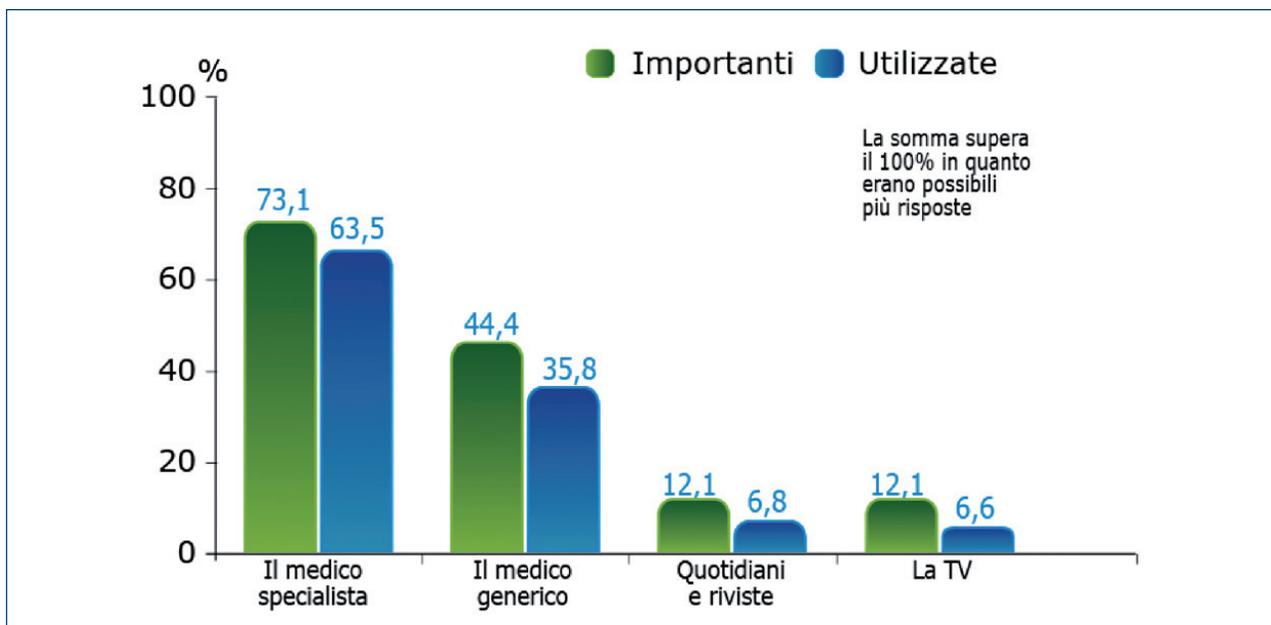


Figura 14.
Fonti d'informazione sul diabete (%).

alcune indicazioni aggiuntive che appaiono assolutamente peculiari per il nostro sistema assistenziale:

1. intensificare la comunicazione paziente-operatore, e tra i diversi operatori;
2. promuovere l'assistenza diabetologica da parte di un team,

adeguatamente formato e completo nei suoi diversi componenti, con particolare riguardo al MMG, all'infermiere specializzato, e ad alcune figure di specifica competenza (psicologo, dietista, podologo);

3. promuovere l'auto-controllo attivo;

4. superare le barriere alla terapia, farmacologica e non;
5. fornire assistenza psicosociale alla persona con diabete e ai suoi familiari;
6. attivare specifici programmi dedicati all'incremento delle attività motorie delle persone con diabete, modulati in base alle potenzialità personali;
7. inserire nella filiera assistenziale il ruolo fondamentale di un associazionismo responsabile;
8. aumentare la sensibilità dei decisori verso sistemi di gestione delle cronicità.

Nello studio DAWN italiano, la più evidente differenza rispetto agli altri paesi in cui è stato svolto è forse rappresentata dalla presenza attiva della Direzione Generale della Programmazione Sanitaria del Ministero della Salute. La *partnership* della più alta rappresentatività istituzionale di uno stato in materia sanitaria con le società scientifiche, le associazioni di volontariato non profit, un organismo internazionale come l'IDF, e un'azienda profit del settore, che svolge tuttavia un suo specifico compito di sostegno sociale, appare davvero come un nuovo orizzonte di lavoro. Le informazioni raccolte dal DAWN si traducono in specifiche *call to action* che coinvolgono ovviamente tutti gli attori, dalle persone affette da diabete agli operatori, alle famiglie, alle associazioni. Ma negli altri paesi questi stimoli sono stati portati all'attenzione di una "controparte", rappresentata dai decisori istituzionali. Nel caso italiano non esiste una controparte, ma un soggetto attivo e coinvolto direttamente nello svolgimento dello studio e nella garanzia di assoluta indipendenza dello studio stesso. Le premesse sono quindi decisamente più positive, per uno sviluppo adeguato della programmazione sanitaria nel nostro SSN in favore di una sempre migliore assistenza alle persone con diabete mellito.

Bibliografia di riferimento

- DAWN International Expert Advisory Board. *From practice and research to large-scale implementation: the 3rd DAWN summit*. Diabetes Voice 2006;51:43-5.
- Funnell MM. The *Diabetes Attitudes, Wishes, and Needs (DAWN) Study*. Clinical Diabetes 2006;24:154-5.
- International Diabetes Federation. *Putting people at the centre of care*. Diabetes Voice 2004 (Special Issue).
- Peyrot M, Rubin RR, Lauritzen T, Skovlund SE, Snoek FJ, Matthews DR, et al. *Patient and provider perceptions of care for diabetes: results of the cross-national DAWN Study*. Diabetologia 2006;49:279-88.
- Peyrot M, Rubin RR, Lauritzen T, Skovlund SE, Snoek FJ, Matthews DR, et al.; The International DAWN Advisory Panel. *Resistance to insulin therapy among patients and providers: results of the cross-national Diabetes Attitudes, Wishes, and Needs (DAWN) study*. Diabetes Care 2005;28:2673-9.
- Peyrot M, Rubin RR, Lauritzen T, Snoek FJ, Matthews DR, Skovlund SE. *Psychosocial problems and barriers to improved diabetes management: results of the Cross-National Diabetes Attitudes, Wishes and Needs (DAWN) Study*. Diabet Med 2005;22:1379-85.
- Peyrot M, Rubin RR, Siminerio LM. *Physician and nurse use of psychosocial strategies in diabetes care: results of the cross-national Diabetes Attitudes, Wishes and Needs (DAWN) study*. Diabetes Care 2006;29:1256-62.

Rubin RR, Peyrot M, Siminerio LM. *Health care and patient-reported outcomes: results of the cross-national Diabetes Attitudes, Wishes and Needs (DAWN) study*. Diabetes Care 2006;29:1249-55.

Siminerio LM, Funnell MM, Peyrot M, Rubin RR. *US nurses' perceptions of their role in diabetes care: results of the cross-national Diabetes Attitudes Wishes and Needs (DAWN) study*. Diabetes Educ 2007;33:152-62.

Siminerio LM. *The DAWN Study: patient and provider perceptions of care - commentary*. International Diabetes Monitor 2007;19:43-46.

Skovlund SE, Peyrot M: DAWN International Advisory Panel. *The Diabetes Attitudes, Wishes, and Needs (DAWN) program: a new approach to improving outcomes of diabetes care*. Diabetes Spectrum 2005;18:136-42.

The 2nd DAWN International Summit 5 November 2003, London, UK. *A call to action to improve psychosocial care for people with diabetes*. Practical Diabetes International 2004;21:313-6.

The Oxford International Diabetes Summit 7-8 April 2002, Oxford, UK. *Implications of the DAWN study*. Practical Diabetes International 2002;6:187-92.

Wroe J. *The 3rd International DAWN Summit: from research and practice to large-scale implementation*. Practical Diabetes International 2006;23:313-6.

Abstract delle conferenze

Geelhoed-Duijvestijn PHLM, Peyrot M, Mathews DR, Rubin R, Kleinebreil L, Colaguiari R, et al. *Physician resistance to prescribing insulin: an international study*. Diabetologia 2003;46(Suppl.2):274.

Kerr L. *Family-centred education for migrants with diabetes in Scotland*. Diabetes Voice 2007;52:36-8.

Peyrot M, Mathews DR, Snoek FJ, Colagiuri R, Kleinebreil L, Rubin R, et al. *An international study of psychological resistance to insulin use among persons with diabetes*. Diabetologia 2003;46(Suppl.2):89.

Weiss MA. *Empowerment: a patient's perspective*. Diabetes Spectrum 2006;19:116-8.

Documento redatto e approvato dal *board* del progetto DAWN Italia in data 27 marzo 2007

Il board del DAWN Project Italia

Prof. Abis Mario - Makno & Consulting

Dott. Arcangeli Adolfo - AMD

Dott. Baroni Arianna - Novo Nordisk

Dott. Basile Vito - Novo Nordisk

Dott. Buondonno Vera - FAND

Dott. Carboni Luciano - Diabete Italia

Dott. Caputo Salvatore - Diabete Italia

Dott. Castellani Carlo - Novo Nordisk

Prof. Cavallo Perin Paolo - SID

Dott. Cocci Roberto - Forum Diabete

Dott. Comaschi Marco - DAWN Study

Dott. Corigliano Gerardo - ANIAD

Dott. Coronel Gustavo - Novo Nordisk

Prof. Cucinotta Domenico - DAWN Study

Prof. De Feo PierPaolo - Gruppo Attività Fisica Diabete Italia

Dott. Frontoni Simona - Progetto Educagiocando Diabete Italia

Dott. Ghidelli Rosangela - OSDI

Dott. Goffetti Dante - Makno & Consulting

Dott. Ketmaier Aurora - JDRF

Dott. Lai Sergio - Novo Nordisk

Prof. Lanzara Vincenzo - Coordinamento Associazioni Diabetici

Prof. Maldonato Aldo -DESG

Dott. Mannino Domenico - Gruppo di Studio Diabete e Gravidanza SID

Prof. Marchesini Reggiani Giulio - Diabete Italia

Dott. Mottes Maira Luigia - Associazione Diabetici Lombardia

Dott. Muratore Cesare - Novo Nordisk

Dott. Rizzoli Paola - AID

Prof. Paolisso Giuseppe - DAWN Study

Dott. Pisanti Paola - Ministero della Salute

Dott. Serra Federico - Novo Nordisk

Prof. Sesti Giorgio - DAWN Study

Prof. Squatrito Sebastiano - DAWN Study

Dott. Tempera Antonella - Novo Nordisk

Dott. Valentini Umberto - Diabete Italia e AMD

Prof. Vanelli Maurizio - DAWN YOUTH Study

Prof. Vigneri Riccardo - SID

La Medicina Generale e le moderne politiche vaccinali per i pazienti diabetici adulti

La vaccinazione antinfluenzale e antipneumococcica

Le vaccinazioni costituiscono un importante impegno per la medicina moderna sempre più orientata ad intraprendere strategie efficaci in ambito preventivo.

I vaccini sono altamente efficaci nella prevenzione primaria delle malattie infettive, gli interventi vaccinali sono costantemente caratterizzati da un favorevole rapporto costo-efficacia, ma la pratica delle vaccinazioni, per quanto ampiamente condivisa e attuata nei Paesi sviluppati, in campo pediatrico, non è sufficientemente diffusa nella popolazione adulta.

Il ruolo della Medicina Generale, nell'ambito dell'impegno globale di tutto il mondo sanitario per le vaccinazioni dell'adulto, è destinato a crescere enormemente nei prossimi anni. La strategia vaccinale per l'adulto, a differenza di quella universale adottata per l'età pediatrica è normalmente di tipo individuale, cioè specificamente orientata alla selezione di gruppi di popolazione a rischio definibili secondo determinate caratteristiche del paziente quali età, patologie croniche, condizioni di vita¹. Indubbiamente le condizioni morbose persistenti rappresentano il maggior indicatore di rischio infettivologico individuale e il diabete mellito per le sue importanti implicazioni cliniche e la sua alta prevalenza nella popolazione adulta, ne rappresenta un interessante esempio paradigmatico.

Il paziente diabetico presenta un aumentato rischio di contrarre malattie infettive e di presentarle frequentemente le più gravi complicanze. L'efficacia dei vaccini nel diabetico è nella stragrande maggioranza dei casi adeguata, soltanto i diabetici di tipo 1 con alti livelli di emoglobina glicosilata possono presentare una minor risposta². Le vaccinazioni, pertanto, costituiscono un valido strumento preventivo nel paziente adulto con diabete e, se correttamente attuate, possono sensibilmente ridurre carico di malattia e mortalità.

Le vaccinazioni per il paziente diabetico adulto

Antipneumococcica

Lo *Streptococcus pneumoniae* (pneumococco) colonizza il tratto superiore delle vie aeree e può determinare polmoniti, otiti medie, sinusiti, meningiti, sepsi, artriti settiche³. Rappresenta sicuramente la causa più frequente delle polmoniti contratte in comunità, essendo responsabile di più del 30% di tali infezioni. L'età, lo stato immunitario, la presenza di concomitanti patologie croniche quali il diabete condizionano la diffusione e la gravità delle patologie da pneumococco. Le fasce di età sotto i due anni e sopra i 64 anni sono le più colpite. I soggetti di età superiore a 64 anni corrono un rischio di contrarre la malattia da 2 a 5 volte superiore rispetto alla popolazione generale con un rischio di morte più elevato. Maggiormente suscettibili all'infezione oltre i diabetici, sono i soggetti affetti da insufficienza cardiaca, broncopneumopatia cronica ostruttiva, insufficienza renale cronica, asplenia, immunodeficienza, epatite cronica e coloro che vivono in comunità.

Molti studi confermano che il diabete mellito è associato ad aumentata mortalità per polmonite acquisita in comunità e al rischio di severa batteriemia da *Streptococcus pneumoniae*⁴.

I sierotipi dello pneumococco sono numerosi ed ognuno è fornito di un antigene capsulare diverso. L'immunità è di tipo specifico e gli anticorpi diretti contro un determinato sierotipo non sono protettivi per gli altri. Il vaccino polisaccaridico indicato per l'adulto contiene gli antigeni

**Mauro Ruggeri,
Claudio Cricelli***

MMG, Presidente SIMG Prato
* MMG, Presidente Nazionale SIMG

PAROLE CHIAVE

- Paziente diabetico •
- Vaccinazione antinfluenzale •
- Vaccinazione antipneumococcica

CORRISPONDENZA

MAURO RUGGERI
ruggeri.mauro@tin.it

polisaccaridici dei 23 ceppi più diffusi responsabili di oltre l'85% delle forme da pneumococco. Dopo 2-3 settimane dalla somministrazione del vaccino da eseguirsi per via intramuscolare in regione deltoidea, compaiono nel sangue gli anticorpi specifici a titolo elevato che permangono per circa 5-10 anni. La vaccinazione può essere ripetuta, in particolare nei soggetti a rischio non prima di 5 anni. L'efficacia della vaccinazione nei confronti delle forme invasive varia a seconda degli studi dal 56 all'81%, con una riduzione della protezione nei gruppi d'età al di sopra degli 85 anni⁵. Più controversi, in letteratura sono i dati d'efficacia nei confronti delle polmoniti acquisite in comunità⁶.

Le raccomandazioni alla vaccinazione variano da nazione a nazione.

Negli USA e in Gran Bretagna la vaccinazione è raccomandata in tutte le categorie di rischio e nei soggetti di età superiore a 65 anni. In Italia, tali raccomandazioni sono chiaramente espresse nel Piano Nazionale Vaccini e nell'ultima Circolare ministeriale sull'influenza. Nonostante in ambedue i documenti si ribadisca l'importanza di proteggere tutti i soggetti a rischio e di vaccinare gli ultra sessantacinquenni, raggiungendo la copertura, raccomandata in questa fascia d'età, per la vaccinazione antinfluenzale, l'offerta vaccinale varia da regione a regione. Tuttavia, mentre non vi è accordo nel vaccinare tutti i soggetti di età superiore ai 65 anni, l'indicazione ad offrire gratuitamente la vaccinazione ai soggetti a rischio, compreso i diabetici, trova consensi pressoché unanimi. La vaccinazione può essere praticata in qualsiasi momento dell'anno, ma la campagna vaccinale contro l'influenza che impegna la quasi totalità dei Medici di Medicina Generale italiani costituisce un'occasione preziosa per individuare i soggetti da vaccinare. A seguito della co-somministrazione dei due vaccini si è osservata la riduzione del 37% delle ospedalizzazioni per influenza, del 29% per polmoniti comunitarie e del 44% per infezioni invasive da pneumococco⁷.

Antinfluenzale

L'influenza è una malattia infettiva acuta causata dai virus influenzali A, B o C. Il virus A determina forme epidemiche e talvolta pandemiche, il B provoca più frequentemente forme sporadiche o piccole epidemie, il virus C ha scarsa rilevanza clinica e non è incluso nei vaccini.

I virus influenzali, in particolare quelli di tipo A, hanno come caratteristica peculiare quella di poter modificare le proprie caratteristiche antigeniche con la conseguente riduzione o annullamento dell'immunità precedentemente acquisita dalla popolazione. Questo meccanismo determina l'andamento epidemiologico della malattia influenzale caratterizzato dal susseguirsi di pandemie e di episodi interpandemici. Alta contagiosità, breve periodo d'incubazione, rendono conto del gran numero di ammalati che ogni anno si concentrano in un arco temporale limitato determinando un consistente problema di sanità pubblica. Normalmente l'infezione si autolimita e la guarigione si verifica in media in una settimana. Possono inoltre insorgere complicanze importanti quali quelle respiratorie e cardiache, potenzialmente mortali in particolare negli anziani e nei soggetti affetti da patologie croniche come il diabete mellito⁸.

La vaccinazione rappresenta lo strumento più efficace per la prevenzione della malattia influenzale ed è un intervento di sanità pubblica caratterizzato da un rapporto costo-beneficio e rischio-beneficio favorevole.

L'immunità acquisita contro i virus influenzali è di tipo specifico, pertanto i vaccini contengono ceppi virali di tipo A e B che vengono periodicamente aggiornati su indicazione dell'OMS in base ai risultati di isolamenti e tipizzazioni provenienti dai laboratori nazionali dislocati in ogni parte del mondo. In presenza di una buona corrispondenza tra virus influenzali circolanti e vaccino, l'efficacia è stimata in adulti sani dal 70 al 90%. La somministrazione avviene con un'unica iniezione intramuscolare al deltoide da ripetere annualmente prima dell'inizio della stagione epidemica. Vantaggiosa l'associazione con il vaccino antipneumococcico iniettato in altra sede⁷. La strategia vaccinale attuale non mira all'interruzione della trasmissione della malattia, obiettivo difficilmente praticabile dato che ogni anno sarebbe necessario vaccinare l'intera popolazione, bensì principalmente alla prevenzione delle complicanze cliniche e dei decessi nelle fasce più a rischio: i soggetti di età superiore a 65 anni e i pazienti affetti da patologie croniche come il diabete. La circolare n°1 del Ministero della Salute emanata il 2 agosto 2007 indica quale obiettivo minimo di copertura per tutti i gruppi target il 75%, mentre auspica come obiettivo ottimale, il raggiungimento del tasso del 95%.

Altre vaccinazioni

La vaccinazione antitetanica è indicata per tutti, anche perché, non diffondendo il tetano per contagio interumano, è solo il vaccino a fornire una protezione individuale.

Il paziente diabetico deve essere valutato con maggiore attenzione per alcune situazioni patologiche che lo possono esporre ad aumentato rischio per tetano come in caso di presenza di ulcere agli arti inferiori⁹. La vaccinazione antitetanica potrebbe essere eseguita in co-somministrazione durante la campagna vaccinale antinfluenzale¹⁰.

I pazienti diabetici che non presentano immunità per morbillo e/o per varicella dovrebbero essere inoltre vaccinati anche per tali malattie.

Le criticità

In Italia il tasso di copertura per la vaccinazione antinfluenzale nei soggetti con più di 65 anni è stimato intorno al 70%, non molto lontano dall'obiettivo minimo. Invece la percentuale dei vaccinati contro l'influenza tra i portatori di patologie croniche con meno di 65 anni è nettamente inferiore. Secondo lo studio PASSI la percentuale dei vaccinati tra i diabetici è del 43%, superiore a quella dei malati di tumore (25%) ma inferiore a quella che si registra nelle persone con pregresso infarto del miocardio (51%) (Fig. 1)¹¹. Non sono disponibili per il nostro Paese i tassi di copertura per la vaccinazione antipneumococcica; si stima tuttavia che siano assolutamente inferiori a quelli per influenza. Negli USA il MMWR riporta per l'anno 2003 un tasso medio di copertura per la vaccinazione antinfluenzale superiore al 69% nei soggetti di età maggiore ai 65 anni e del 49% nei diabetici di età compresa tra 18 e

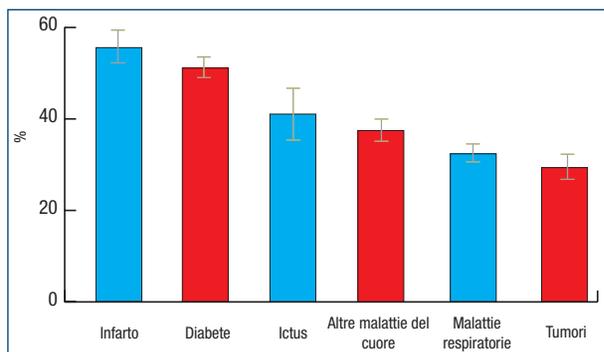


Figura 1. Percentuali e IC 95% di vaccinati contro l'influenza per patologia tra 18 e 64 anni. Studio Passi 2005 (<http://www.epicentro.iss.it/ben/2006/settembre/1.asp>).

64 anni. Sempre secondo la medesima fonte, per la vaccinazione antipneumococcica la copertura media raggiunge il 64% nei pazienti con più di 65 anni e il 37% nei soggetti tra i 18 e 64 anni affetti da diabete ¹².

In definitiva i tassi di copertura non raggiungono gli obiettivi minimi prefissati e la principale motivazione è da ricercarsi nelle difficoltà incontrate nell'individuare e avviare alle vaccinazioni i soggetti appartenenti a categorie di rischio.

Le possibili soluzioni

La campagna annuale di vaccinazione antinfluenzale che vede maggiormente coinvolti i Medici di Medicina Generale, costituisce indubbiamente l'occasione per poter praticare anche le altre vaccinazioni indicate per il paziente diabetico, in primo luogo l'antipneumococcica. Ai Medici di Medicina Generale è richiesto un ulteriore sforzo per identificare tra i propri assistiti i soggetti affetti da patologie croniche e diviene indispensabile la predisposizione di registri per patologia. Sarà necessario condurre campagne informative e di educazione sanitaria anche specificamente rivolte ai pazienti diabetici. La collaborazione tra Medici di Medicina Generale, Diabetologi e altri Specialisti coinvolti nella cura del paziente diabetico diventa il presuppo-

sto indispensabile per la corretta erogazione delle vaccinazioni nell'ambito di un definito percorso assistenziale. In definitiva è auspicabile che le misure di profilassi vaccinale si affianchino di fatto alle altre consolidate azioni di prevenzione delle complicanze della malattia diabetica.

Bibliografia

- 1 Bonanni P. *Razionale delle vaccinazioni nell'adulto*. In: *Prevenzione vaccinale e farmacologica delle malattie infettive nell'adulto*. Pisa: Pacini Editore 2006.
- 2 Peleg AY, Weeraratna T, Mc Carthy JS, Davis TM. *Common infections in diabetes: pathogenesis, management and relationship to glycaemic control*. *Diabetes Metab Res Rev* 2007;23:3-13.
- 3 Musher DM. *Streptococcus pneumoniae*. In: Mandell GL, ed. *Principles and practice of infectious diseases*. New York: Churchill Livingstone 2001.
- 4 Moutschen M. *Alterations in natural immunity and risk of infection in patients with diabetes mellitus*. *Rev Med Liege* 2005 ;60:541-4.
- 5 Shapiro ED, Berg AT, Austrian, Schroeder D, Parcells V, Margolis A, et al. *The protective efficacy of polyvalent pneumococcal polysaccharide vaccine*. *N Engl J Med* 1991;325:1453-60.
- 6 Melegaro A, Edmunds WJ. *The 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine. Part 1. Efficacy of PPV in the elderly: a comparison of meta-analyses*. *Eur J Epidemiol* 2004;19:353-63.
- 7 Christenson B, Hedlund J, Lundbergh P, Ortqvist A. *Additive preventive effect of influenza and pneumococcal vaccines in elderly persons*. *Eur Respir J* 2004;23:363-68.
- 8 Dolin R. *Influenza*. In: Braunwald E, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, et al. eds. *Harrison's principles of internal medicine*. 15th edn. New York: McGraw-Hill 2001, pp. 1317-23.
- 9 Rogers LC, Frykberg RG. *Tetanus prophylaxis for diabetic foot ulcers*. *Clin Podiatr Med Surg* 2006;23:769-75, vii-i.
- 10 Ruggeri M. *Progetto ITP 1990-2000*. In: *Atti del XVI Congresso Nazionale SIMG*, Firenze 2-4 dicembre 1999. <http://www.simg.it/atti99/1.htm>.
- 11 *La vaccinazione antinfluenzale in persone affette da malattie croniche. I risultati dello studio Passi BEN*. *Notiziario ISS* settembre 2006;19(9). <http://www.epicentro.iss.it/ben/2006/settembre/1.asp>
- 12 *Influenza and pneumococcal vaccination coverage among persons aged ≥ 65 years and persons aged 18-64 years with diabetes or asthma-United States, 2003*. *Morb Mortal Wkly Rep* 2004;53:1007-12.

Un ginocchio gonfio e dolente

Artrite gottosa in un paziente affetto da diabete:
alcune considerazioni diagnostiche e terapeutiche

Italo Paolini

Medico di Medicina Generale,
Area Diabetologica e
Cardiovascolare SIMG

OBIETTIVI

1. Inquadrate correttamente un attacco acuto di gotta articolare.
2. Impostare una terapia acuta e cronica.

CORRISPONDENZA

ITALO PAOLINI
italopaolini@gmail.com

Caso clinico: 1° step

Pietro, 55 anni, si presenta in studio, un lunedì mattina, visibilmente sofferente, mostrandomi il ginocchio destro gonfio e arrossato, caldo al tatto. Mi riferisce l'esordio dei sintomi alle prime ore del mattino del giorno precedente, mentre ancora dormiva. Si è rivolto al collega della continuità assistenziale, che gli ha somministrato una fiala di diclofenac, consigliandogli di rivolgersi al suo medico curante il giorno successivo (oggi, appunto). Il collega gli ha parlato di possibile artrite da acidi urici.

Il paziente è affetto da circa 15 anni da diabete tipo 2, ipertensione arteriosa, infarto miocardico acuto circa 5 anni prima, indice di massa corporea (*Body Mass Index* [BMI]) 31, scarsa *compliance* dietetica. Beve circa mezzo litro di vino al dì, raramente superalcolici.

In terapia cronica con:

- ASA 75 mg/die;
- enalapril 20 mg/die;
- atorvastatina 40 mg (assunzione serale);
- amlodipina 10 mg/die;
- metformina 500 mg TID, dopo i tre pasti;
- actrapid 5 + 8 + 5;
- protaphane 6/ore 22.

Il suo controllo pressorio è accettabile e la media delle ultime 6 misurazioni è di 129/77, frequenza cardiaca 52/min. Il colesterolo LDL (lipoproteine a bassa densità) determinato circa 2 mesi fa è 82 mg/dl.

L'emoglobina glicosilata è di 7,2 mg/dl.

L'ultimo valore di acido urico, determinato circa un anno fa, è di 7,2 mg/dl. La creatinina è di 1,3 (valore di 2 mesi prima) con una *clearance* pari a 58 ml/min.

Mi riferisce altri episodi dolorosi, alla stessa articolazione, di entità non paragonabile, di breve durata, nei 6 mesi precedenti (circa uno ogni 2 mesi). Aveva assunto nimesulide al bisogno con rapida remissione del dolore, senza neanche avvertire la necessità consultarmi e riferirmi gli episodi.

Il ginocchio è gonfio, dolente alla palpazione, caldo al tatto (rispetto al controlaterale).

Registro il problema in cartella come possibile artrite gottosa acuta e prescribo terapia antinfiammatoria con naprossene 500 mg x 2, per 10 giorni, sospendendo l'assunzione di ASA durante la terapia.

Domande

Ci sono gli elementi per la diagnosi di artrite gottosa acuta?

Qual è l'esame fondamentale per la diagnosi?

È corretta l'impostazione terapeutica?

Risposte

La gotta è legata a un'alterazione del metabolismo delle purine (adenina e guanina) caratterizzata da un aumentato livello di acido urico nel sangue e dalla deposizione di urati in forma di cristalli nelle articolazioni (artriti gottose), nel tessuto connettivo (deposizioni tofacee) e nel tratto urinario (urolitiasi).

La diagnosi di artrite gottosa ¹ si basa su storia clinica ed esame obiettivo. La principale manifestazione di gotta articolare acuta è un'artrite dolorosa, solitamente monoarticolare, con pochi sintomi sistemici. Successivamente, può divenire poliarticolare e accompagnarsi a febbre. L'esordio poliarticolare avviene in una minoranza di casi. L'artrite gottosa acuta è, di solito, una malattia degli arti inferiori e le sedi più tipiche sono quelle distali, per cui sono interessati, in ordine di frequenza, gli alluci, il dorso del piede, le caviglie, i calcagni, le ginocchia, i polsi, le dita delle mani, i gomiti. Come nel caso in questione, l'attacco acuto può essere preceduto da episodi dolorosi più lievi, a tipo "fitte", ma è frequente l'esordio "esplosivo", inatteso. Tipicamente inizia di notte e può avere, come causa scatenante, sforzi fisici, libagioni più abbondanti, eccessi alimentari (nel caso in questione l'attacco acuto è avvenuto il sabato notte...), interventi chirurgici ². Tipicamente viene colpito l'uomo in età adulta e la donna in post-menopausa. In un'analisi retrospettiva su database di Medici di Medicina Generale (MMG) di Inghilterra e Germania (rispettivamente il numero dei MMG coinvolti nell'analisi era di 650 e 400 per un totale di circa 5.000.000 di assistiti), la prevalenza osservata è stata dell'1,4% e il sesso maschile colpito in più dell'80% dei casi con un'età media, alla diagnosi, di 61 anni tra i medici inglesi e 58 anni tra i tedeschi ³. Il diabete, in questa popolazione, è risultato essere, insieme all'obesità e all'ipertensione, una delle comorbidità più frequenti. I pazienti affetti da gotta hanno spesso manifestazioni legate alla sindrome da insulino-resistenza quali una ridotta tolleranza glucidica, dislipidemia, ipertensione e obesità (in particolare obesità addominale). Dati epidemiologici suggeriscono che l'iperuricemia è associata a una maggiore frequenza di morti cardiovascolari, ma non vi sono dati conclusivi per affermarne il ruolo indipendente da quello, dimostrato, dell'insulino-resistenza.

Nel 1977, l'*American College of Rheumatology* (ACR) ⁴ ha pubblicato i criteri per la diagnosi di gotta articolare. La diagnosi è confermata in presenza di 6 o più dei seguenti item:

- più di un attacco di artrite acuta;
- infiammazione massima che si sviluppa entro un giorno dall'esordio;
- attacco monoarticolare (il 90% degli attacchi acuti è monoarticolare);
- arrossamento delle articolazioni coinvolte;
- attacco monolaterale sulla prima articolazione metatarso-falangea;
- attacco monolaterale sulla regione tarsale;
- presenza (dimostrata o sospetta) di tofi;
- iperuricemia;
- gonfiore asimmetrico all'esame radiografico tra le due articolazioni;
- cisti sottocorticali senza erosioni all'esame radiografico;
- assenza di crescita batterica alla coltura del liquido sinoviale.

L'attacco acuto di gotta si risolve, anche spontaneamente, in pochi giorni, e questa risoluzione è probabilmente dovuta all'aumento della temperatura locale che favorisce la solubilizzazione degli urati ⁵.

L'iperuricemia è spesso assente durante la fase acuta, e in particolare il livello sierico di acido urico può essere normale in sog-

getti che assumono ASA a dosaggi elevati, corticosteroidi, farmaci ipouricemizzanti o alcol in quantità elevate.

Nella diagnosi differenziale vanno considerate, in particolare, le artriti da deposizione articolare di pirofosfato di calcio (pseudogotta) o, più raramente, idrossiapatite o la combinazione di entrambi, le artriti infettive (da sospettare quando sono presenti segni sistemici) con o senza febbre, l'artrite psoriasica. In caso di sospetta artrite settica è indispensabile una valutazione specialistica per una valutazione microscopica e colturale del liquido sinoviale.

Il *gold standard* per la diagnosi è l'esame microscopico del liquido sinoviale (poco praticato) con la dimostrazione del microcristalli di acido urico.

L'iperuricemia, base biochimica dell'artrite gottosa, può essere primitiva o secondaria, e la presenza di artriti gottose in soggetti anziani o uomini giovani o donne prima della menopausa depone per un'iperuricemia secondaria (policitemia, insufficienza renale cronica, ipotiroidismo, malattie mielo e linfo-proliferative, assunzione di farmaci ecc.) (Tab. I).

Caso clinico: 2° step

Al controllo successivo, dopo la terapia Pietro torna con il ginocchio in condizioni pressoché normali, non dolente, senza segni di flogosi, con un lieve ballottamento rotuleo associato a modica tumefazione della borsa sovrarotulea.

Tabella I. Check list nel paziente con artrite gottosa acuta.

Valuta bene la diagnosi ed escludi diagnosi alternative (in particolare artrite settica)
Valuta la gravità dell'attacco acuto in base a: <ul style="list-style-type: none"> • interessamento poliarticolare • gravità della limitazione funzionale • impatto sul lavoro e sul tempo libero
Informati su precedenti attacchi e sui farmaci eventualmente assunti
Valuta fattori di rischio quali: farmaci (diuretici tiazidici), assunzione di alcol, abitudini alimentari, obesità
Identifica le condizioni patologiche associate quali ipertensione arteriosa, diabete, malattie cardiovascolari, dislipidemie
Tratta l'attacco acuto: <ul style="list-style-type: none"> • con la prescrizione di FANS quali diclofenac, indometacina, naproxene il più precocemente possibile • se questi farmaci sono controindicati o non tollerati considera la prescrizione di colchicina per os • se non vi è miglioramento in 2-3 giorni valuta un trattamento combinato e in caso di mancata risposta considera l'invio a uno specialista
Misura il livello sierico di acido urico 4-6 settimane dopo l'attacco acuto
Fornisci informazioni dettagliate su alimentazione, assunzione di alcol, esercizio fisico, cessazione del fumo

Mi chiede di fare le analisi per valutare la situazione dell'acido urico.

Gliele prescrivo, raccomandandogli di effettuarle dopo almeno 3 settimane.

Visto che sono passati 3 mesi dall'ultimo esame dell'emoglobina glicosilata, la richiedo, insieme a velocità di eritrosedimentazione (VES), proteina C reattiva (PCR), emocromo completo, creatinina, uricemia, uricuria su urine delle 24 ore, potassio, glicemia, esame urine completo.

Richiedo anche una rx delle due ginocchia e un eco renale e delle vie urinarie.

Ne aproffito per fornire al paziente una serie di indicazioni sul comportamento alimentare da tenere (inutile dire che il *counseling* dietetico su questo paziente è stato sinora poco utile...), e in particolare:

- cercare di rispettare maggiormente le indicazioni dietetiche circa una dieta modicamente ipocalorica e non iperproteica;
- evitare gli alimenti ricchi in purine come pollame, selvaggina, piccioni, sardine, acciughe, rene, cuore, fegato, animelle, cervello, estratti di carne, fagioli, piselli, lenticchie, funghi;
- ridurre al massimo l'assunzione di alcol;
- evitare la disidratazione e assumere almeno 2 litri di acqua al dì (ove non controindicato);
- praticare esercizio fisico regolare, ma senza sovraccaricare troppo le articolazioni;
- smettere di fumare.

Pietro è più attento del solito all'argomento dieta e ne aproffito per rinforzare la sua attenzione e aderenza al regime dietetico in corso per il diabete e la *compliance* ai vari farmaci assunti.

Domande

Quali analisi richiedere e quando?

Che rapporto esiste tra gotta articolare e iperuricemia?

Sono corrette le indicazioni fornite?

Risposte

La storia naturale della gotta ⁶ è classicamente distinta in tre fasi:

1. un periodo, di solito lungo, di iperuricemia asintomatica;
2. un periodo caratterizzato da attacchi di gotta articolare a intervalli più o meno lunghi;
3. un periodo finale con depositi su sinovie, articolazioni, tendini, tessuti molli (tofi).

L'iperuricemia è dovuta, nel 90% dei casi, a una ridotta escrezione renale di acido urico. Solo il 10% dei soggetti è un iperproduttore. Alcuni soggetti sono sia iperproduttori sia ipoescretori di urati ⁷.

La valutazione dell'uricemia va effettuata a 4-6 settimane dall'attacco acuto e, una volta confermata la diagnosi di artrite gottoosa, periodicamente, per valutare l'efficacia dell'eventuale terapia ipouricemizzante. Unitamente alla valutazione dell'uricemia è giusto valutare la funzione renale e la presenza di calcolosi delle vie urinarie.

Le indicazioni riguardanti lo stile di vita e la terapia non farmacologica sono corrette ^{8,9} e concernenti soprattutto un'alimentazio-

ne bilanciata, ma con riduzione dell'introito di purine e un'attività fisica regolare che eviti però sollecitazioni articolari eccessive.

Caso clinico: 3° step

Pietro torna dopo un mese, con le analisi e gli esami radiologici. L'emoglobina glicosilata è di 7,3, l'acido urico 8,2, VES 21, PCR normale, creatinina 1,4 con *clearance* di 50 mg/min (ridotta rispetto al precedente controllo), uricuria 1,9 mmol/24 ore. Altri esami nella norma.

L'esame radiologico evidenzia alcune alterazioni artrosiche di lieve entità, ma non segni specifici. All'eco dei reni e delle vie urinarie non si evidenziano calcoli, ma l'ecografista descrive la presenza di "renella" bilateralmente.

Visto il ricorrere degli attacchi e la presenza di insufficienza renale cronica decido di attuare una terapia profilattica con allopurinolo alla dose di 100 mg/die, raccomandando di bere molta acqua (almeno 2 litri al giorno) e associando per 15 giorni 1 mg di colchicina al dì (0,5 mg BID). Programmo la rivalutazione dell'uricemia a distanza di 3-4 mesi (abbinandola ai periodici controlli relativi al follow-up per la malattia diabetica).

Domande

Quali sono le indicazioni a una terapia ipouricemizzante cronica?

È corretta la scelta dell'allopurinolo?

Quale dosaggio usare?

Quali alternative?

Devo mandare il paziente da uno specialista?

Risposte

L'indicazione a iniziare una terapia ipouricemizzante, nella gotta non complicata, si ha in presenza di almeno due attacchi acuti entro un anno ^{14,7}.

Inoltre, vi è indicazione a iniziare la terapia cronica per ridurre il livello di uricemia, indipendentemente dagli attacchi acuti, in pazienti che presentano tofi, insufficienza renale cronica, litiasi urinaria e gotta, e in pazienti che necessitano di un trattamento cronico con diuretici. Nel caso clinico in questione, la presenza di un'insufficienza renale cronica con *clearance* della creatinina < a 60 (formula di Cockcroft e Gault) rende ragione della scelta di iniziare l'assunzione di allopurinolo (probabilmente doveva essere iniziato anche in precedenza).

Il livello plasmatico di urati dovrebbe mantenersi, in terapia, al di sotto dei 300 mmol/l.

L'inizio della terapia ipouricemizzante dovrebbe essere ritardato di almeno 1-2 settimane dopo la risoluzione dell'attacco acuto.

Il farmaco di scelta in caso di gotta ricorrente non complicata dovrebbe essere l'allopurinolo, con una dose iniziale di 50-100 mg/die e un incremento di 50-100 mg ogni due settimane fino alla dose target, compresa in un ampio *range* tra 100 e 900 mg/die. La dose di allopurinolo va ridotta proporzionalmente, in caso di alterazione della *clearance* della creatinina (sotto i 60 ml/min), in soggetti anziani, con insufficienza epatica o con attacchi acuti frequenti.

Uno dei problemi da prevenire, durante i primi mesi di assunzione di allopurinolo è la ricorrenza di attacchi articolari acuti e, a questo fine, se tollerata, può essere usata la colchicina alla dose di 0,5 mg BID fino a sei mesi¹⁰ o farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS) a dosaggio ridotto per 1-2 mesi. L'assunzione di allopurinolo è, normalmente, cronica. Una sua sospensione può essere valutata in presenza di acido urico stabilmente basso e assenza di attacchi articolari acuti. Un punto che le linee guida britanniche di riferimento evidenziano, ma che non è unanimemente condiviso, è rappresentato dalla prosecuzione della terapia con allopurinolo in corso di attacco acuto di artrite (Fig. 1). Gli agenti farmacologici che aumentano l'escrezione urinaria dell'acido urico (uricosurici) possono essere usati come farmaci di seconda linea in pazienti ipoescretori o resistenti alla terapia con allopurinolo, o che presentino manifestazioni di intolleranza (soprattutto cutanee). In questi casi il farmaco preferito è il sulfipirazone (200-800 mg/die), se il paziente ha una funzione renale normale o, in caso

di insufficienza renale cronica lieve o moderata, il benzbromarone (50-200 mg/die).

I bassi dosaggi di ASA usato come antiaggregante (75-150 mg/die) hanno effetti insignificanti sul livello plasmatico di urati¹¹, mentre l'aspirina a dosaggi anti-infiammatori andrebbe evitata perché interferisce con l'escrezione di acido urico.

Gli obiettivi del trattamento cronico sono principalmente:

- la riduzione del rischio di attacchi articolari acuti;
- la minimizzazione del rischio di formare nuove deposizioni tofaccie e la riduzione di quelle esistenti;
- la riduzione del rischio di sviluppare deformità articolari, calcoli renali e nefropatia da acido urico.

La Figura 1 riporta uno schema del percorso da seguire nel paziente con gotta.

Circa la decisione di inviare il paziente da uno specialista, le linee guida britanniche¹ identificano le seguenti situazioni in cui è utile il ricorso a consulenti:

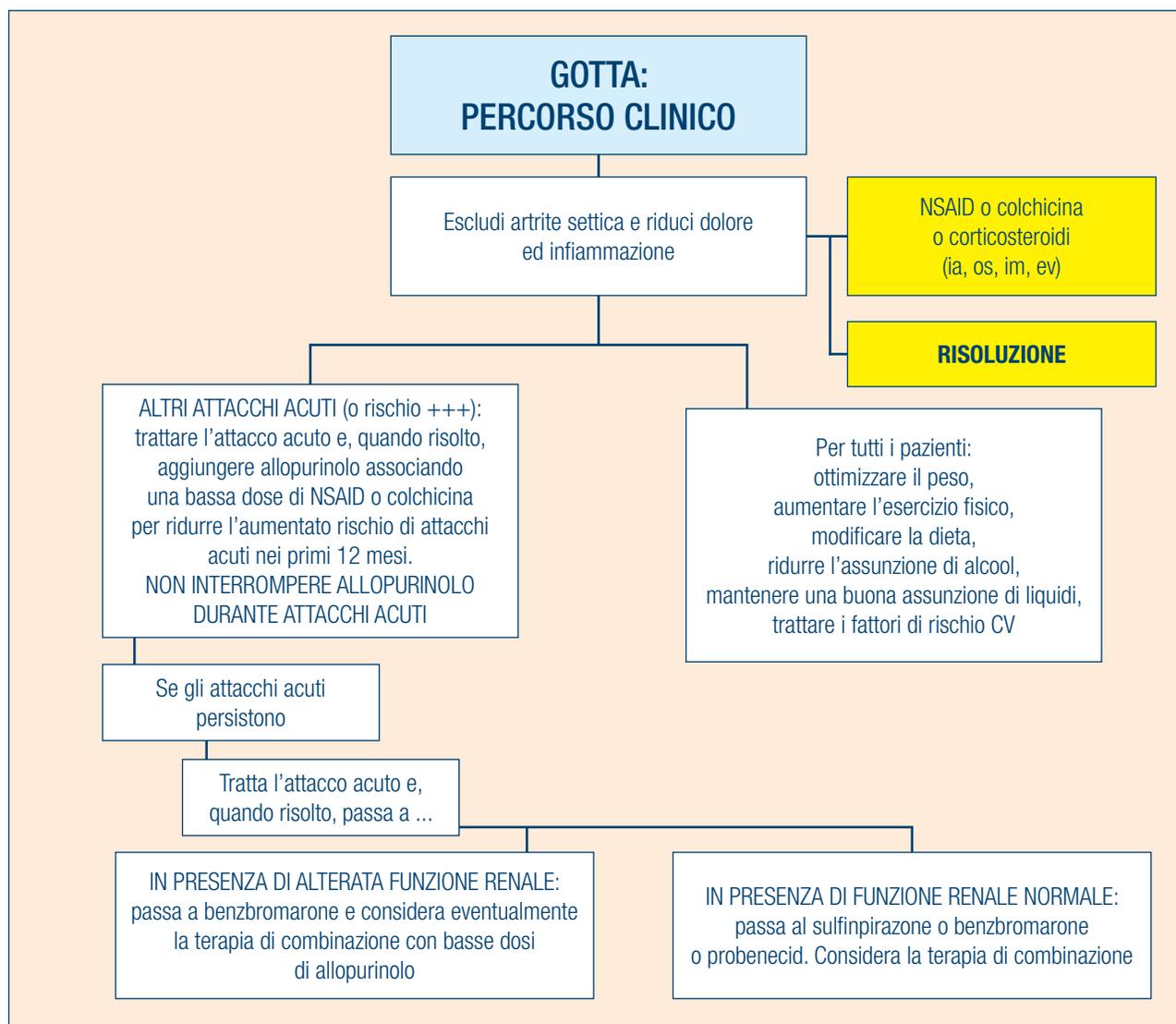


Figura 1.
Gotta: percorso clinico.

- in presenza di dubbio diagnostico o segni di malattia sistemica (artrite reumatoide) o se si sospetta un'artrite settica (in questo caso l'invio allo specialista riveste caratteristiche di urgenza ed è giustificato un ricovero ospedaliero);
- in caso di gotta in donna gravida o in soggetti giovani (sotto i 25 anni di età);
- se vi è intolleranza o controindicazione all'uso di colchicina e FANS o i sintomi artritici persistono con le massime dosi di questi farmaci, da soli o in combinazione;
- in presenza di complicazioni quali la nefrolitiasi o la nefropatia uratica.

Bibliografia

- ¹ Jordan KM, Cameron JS, Snaith M; British Society for Rheumatology. *British Society for Rheumatology and British Health Professionals in Rheumatology guideline for the management of gout*. www.rheumatology.org.uk
- ² Braunwald E, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL. *Harrison. Principi di medicina interna*. 15ª edn. Milano: McGraw-Hill 2004.
- ³ Annemans L, Spaepen E, Gaskin M, Bonnemaire M, Malier V, Gilbert T, et al. *Gout in the UK and Germany: prevalence, comorbidities and management in general practice 2000-2005*. *Ann Rheum Dis* 2007 (in press).
- ⁴ Wallace SL, Robinson H, Masi AT. *Preliminary criteria for the classification of the acute arthritis of primary gout*. *Arthritis Rheum* 1977;20:895-900.
- ⁵ Caimi V, Tombesi M. *La medicina generale*. Torino: Utet 2003.
- ⁶ Warrell DA, Cox TM, Firth JD, eds. *Oxford textbook of medicine*. 4th edn. Vol. 3. New York: Oxford University Press 2003.
- ⁷ DynaMed Gout. *Dynamed*. www.dynamicmedical.com
- ⁸ Choi HK, Atkinson K, Karlson EW. *Alcohol intake and risk of incident gout in men: a prospective study*. *Lancet* 2004;363:1277-81.
- ⁹ Choi HK, Atkinson K, Karlson EW. *Purine-rich foods, dairy and protein intake, and the risk of gout in men*. *N Engl J Med* 2004;350:1093-103.
- ¹⁰ Borstad GC, Bryant LR, Abel MP, Scroggie DA, Harris MD, Alloway JA. *Colchicine for prophylaxis of acute flares when initiating allopurinol for chronic gouty arthritis*. *J Rheumatol* 2004;31:2429-32.
- ¹¹ Caspi D, Lubart E, Graff E. *The effect of mini-dose aspirin on renal function and uric acid handling in elderly patients*. *Arthritis Rheum* 2000;43:103-8.

Prevenzione
primaria
per tutti.



Depositato presso l'AIFA in data 20/09/2007



PNEUMO 23[®]



prezzo al pubblico
€ 34,70

Fascia C ai sensi dell'art. 8, comma 10,
Legge n. 537/93, così come modificato dalla Legge n. 311/04.*




sanofi pasteur MSD
i vaccini per la vita

XVI Congresso Nazionale AMD (Sorrento, 21-24 novembre 2007)

Ridurre il rischio coronarico nel paziente diabetico: oggi si può grazie alla doppia inibizione di entrambe le fonti di colesterolo

**Alberto Corsini,
Andrea Comaschi***

Ordinario di farmacologia,
Dipartimento di Scienze
Farmacologiche, Università
di Milano; * Responsabile Ufficio
Stampa Aristeia International, Roma

La possibilità di ottenere livelli di colesterolemia adeguati nei soggetti dislipidemici, e in particolare nel paziente con diabete di tipo 2, attraverso l'associazione di due farmaci che realizzano una doppia inibizione è ormai una realtà ampiamente provata da studi controllati. Fin dagli studi di Framingham, datati ormai a più di trenta anni fa, gli specialisti diabetologi e cardiologi riconoscono il ruolo di fattore di rischio cardiovascolare (CVD) della dislipidemia e, in particolare, dell'ipercolesterolemia LDL (lipoproteine a bassa densità), e la necessità della sua riduzione tramite farmaci ipolipidizzanti nel tentativo di ridurre gli eventi CVD nei pazienti affetti da diabete mellito di tipo 2. In quest'ottica, il percorso della ricerca farmacologica negli ultimi anni, con la scoperta e la diffusione delle statine, è stato molto confortante. Nonostante queste premesse, sia nel nostro paese sia nel mondo occidentale, permane una realtà composita, dove il numero di pazienti che raggiungono i livelli di colesterolo LDL (LDL-C) raccomandati dalle linee guida internazionali risulta < 40%. Le linee guida internazionali hanno progressivamente ridotto il valore di LDL-C "target" consentito. Le ultime raccomandazioni, diffuse nell'ambito dell'*European Association for the Study of Diabetes* (EASD) di Amsterdam raccomandano livelli < 97 mg/dl nei pazienti con diabete di tipo 2 in assenza di patologia CVD e < 70 mg/dl nei pazienti con diabete di tipo 2 e patologia CVD conclamata evidenziando l'importanza di una riduzione efficace del LDL-C per una reale prevenzione primaria e secondaria della malattia cardiovascolare ischemica. Alla luce di tutto ciò, gli specialisti Diabetologi e Cardiologi, ma anche i Medici di Medicina Generale (MMG) si stanno attivando per cercare di portare i livelli di LDL-C dei pazienti diabetici di tipo 2 all'interno dei parametri suggeriti. Ripercorrendo velocemente la storia delle terapie adottate per garantire questi livelli di LDL-C, possiamo notare come, nonostante le evidenze di un beneficio clinico documentato nei grandi trial clinici randomizzati, la monoterapia a base di statine non ha permesso di portare la maggior parte dei pazienti ai livelli di LDL-C raccomandati dalle linee guida. Le ragioni di questo fallimento sono molteplici, ma sintetizzabili in due casistiche precise: 1) fattori esogeni legati al rapporto medico-paziente: più precisamente, si può affermare che le ragioni esterne (o esogene) sono legate perlopiù all'impossibilità da parte del medico di convincere il proprio paziente a mantenere nel tempo una buona compliance nell'assunzione della corretta dose del farmaco prescritto, o ancora allo scetticismo da parte del medico stesso nel prescrivere gli alti livelli di dosaggio di statine necessari per ottenere gli effetti desiderati, e 2) ragioni genetiche legati all'etiologia/patologia della dislipidemia o al corredo farmaco-metabolico del paziente che potrebbero determinare una minor efficacia e/o tossicità delle statine. Tra gli effetti indesiderati, propri della monoterapia ad alte dosi, è stata riscontrata, da indagini effettuate sul territorio, in un 10% dei pazienti che ha denunciato una sintomatologia muscolare intensa, la mialgia senza un incremento della creatinfosfochinasi muscolare. Com'è evidente anche in questo caso, il verificarsi di effetti collaterali ha portato all'interruzione della terapia, con il conseguente fallimento del raggiungimento degli obiettivi dell'assetto lipidico e soprattutto del LDL-C. Di fronte a questa situazione, la ricerca farmacologica si è indirizzata a trovare una possibile soluzione, identificandola nell'uso di più principi attivi con meccanismi di azione sinergici, per cogliere l'obiettivo prefissato senza dover pagare lo scotto degli effetti collaterali insiti nella monoterapia. La conclusione a cui si è giunti è che la maggior parte dei pazienti con iperlipidemia/ipercolesterolemia e fattori di rischio, quali la cardiopatia ischemica o il diabete, non possa essere trattata in maniera adeguata con una monoterapia a base di statine, ma debba essere seguita e trattata tramite

CORRISPONDENZA

ALBERTO CORSINI
alberto.corsini@unimi.it

MEDIA

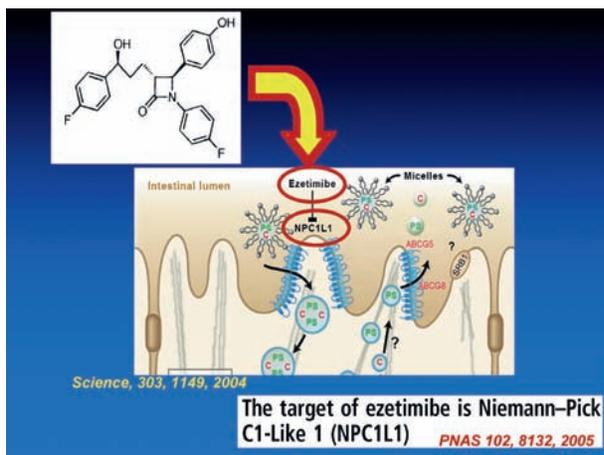


Figura 1.

Ezetimibe si lega in modo specifico alla proteina NPC1L1 ed impedisce la captazione del colesterolo nelle cellule intestinali^{1,2}.

una terapia combinata statine-ezetimibe. L'ezetimibe è una nuova molecola in grado di agire con un meccanismo complementare alle statine nell'inibire il LDL-C. La spiegazione è data dalla farmacodinamica delle combinazioni dei due principi attivi, ezetimibe-simvastatina. Il colesterolo plasmatico prende origine da due fonti principali: l'assorbimento a livello intestinale del colesterolo sia biliare sia alimentare e la sua produzione (sintesi) essenzialmente nel fegato. Circa due terzi del colesterolo intestinale sono di provenienza biliare, mentre solo un terzo deriva da fonti alimentari. Circa il 50% del colesterolo che raggiunge l'intestino è riassorbito e immesso nel circolo

sanguigno, mentre il restante 50% è eliminato con le feci. I farmaci ipocolesterolemizzanti (quali le statine) riducono la colesterolemia inibendo la sintesi del colesterolo da parte del fegato. Il primo e unico farmaco attivo contro entrambe le fonti del colesterolo è composto da ezetimibe, che inibisce l'assorbimento del colesterolo nel circolo enteroepatico, e da simvastatina, che ne inibisce la sintesi da parte del fegato. Ezetimibe agisce in modo specifico sulla proteina NPC1L1, che partecipa al trasferimento del colesterolo impedendone fino al 50-60% dell'assorbimento (Fig. 1). Usare più principi attivi, grazie alla disponibilità di ezetimibe, si è trasformato in sostanza nella prescrizione di una terapia di associazione ezetimibe-statine, dove entrambi i farmaci raggiungono lo stesso obiettivo, integrandosi l'un l'altro mantenendo un buon profilo di sicurezza e tollerabilità. In aggiunta, l'utilizzo di farmaci sinergici a meccanismo differente è in grado di superare il sistema di equilibrio omeostatico dell'organismo che, a fronte di una sintesi colesterinica inibita, tende a incrementare il riassorbimento del colesterolo enterico e, viceversa, a fronte di un ridotto assorbimento intestinale, tende ad aumentare la sintesi endocellulare del colesterolo stesso (Fig. 2). Il vantaggio pratico, nella clinica, prodotto dalla doppia inibizione dell'assorbimento e della sintesi del colesterolo, è quello di portare un maggior numero di pazienti agli obiettivi raccomandati dalle linee guida per il LDL-C. La farmacologia di ezetimibe ha anche dimostrato come sia adatto un suo uso in terapia cronica e come presenti un profilo cinetico assolutamente favorevole alla combinazione. Tutti gli ultimi studi, nazionali e internazionali, ci portano ad affermare che ezetimibe non ha nessun problema di compatibilità, non solo con le varie statine in commercio, ma anche con la maggior parte dei farmaci utilizzati in ambito cardiovascolare, ad esempio con

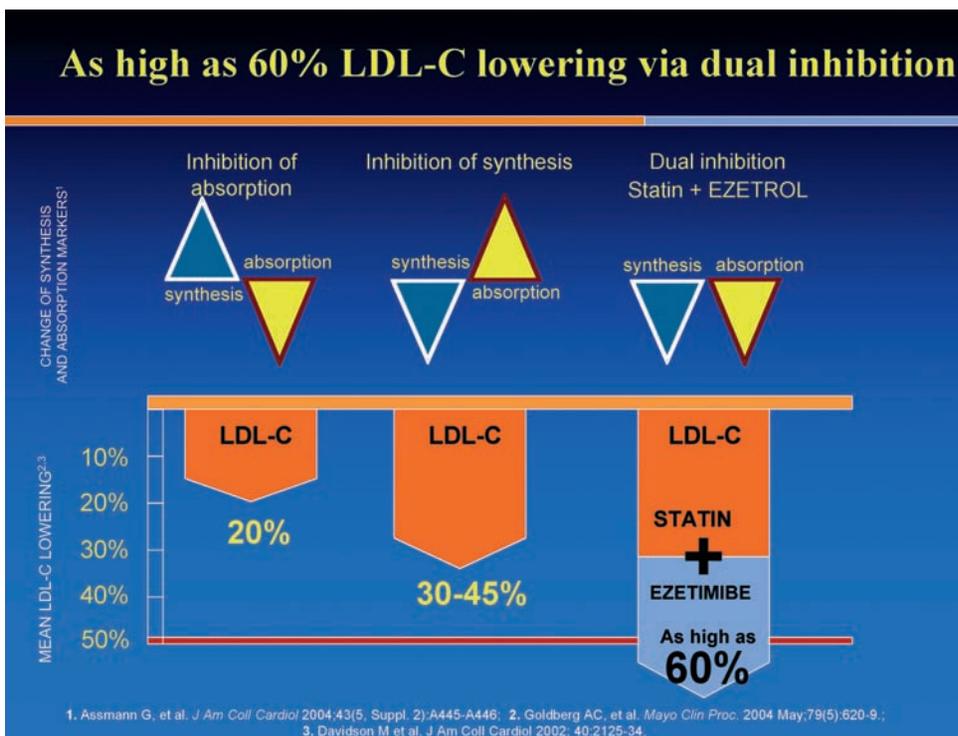


Figura 2.

La combinazione ezetimibe-simvastatina risulta complementare grazie al controllo dell'effetto secondario delle monoterapie che si traduce in un'importante riduzione del colesterolo LDL³⁻⁵.

Efficacy of ezetimibe/simvastatin 10/20 and 10/40 mg compared with atorvastatin 20 mg in patients with type 2 diabetes mellitus*

C. Constance,¹ S. Westphal,² N. Chung,³ M. Lund,⁴ C. McCrary Sisk,⁵ A. O. Johnson-Levonas,⁵ R. Massaad⁶ and C. Allen⁴

Diabetes, Obesity and Metabolism, 9, 2007, 575–584

Figura 3 ⁶.

gli anti-ipertensivi. Il tutto si traduce, dal punto di vista della farmacodinamica, in un'ottimale combinazione perché l'associazione ezetimibe-simvastatina comporta una riduzione dei livelli di colesterolo equipollente alla riduzione che si ottiene con la terapia di sole statine ad altissimi dosaggi, senza però pagare lo scotto dei problemi dovuti agli effetti collaterali che comunemente accompagnano tali aumenti di dosaggio. Il trattamento è efficace e consigliato in qualunque tipo di dislipidemia propria dei pazienti diabetici, ipertesi, ipercolesterolemici e anche normocholesterolemici, nei quali è stato comunque dimostrato che una riduzione dei livelli plasmatici del LDL-C è in grado di ridurre la morbilità e la mortalità per

eventi cardiovascolari. Gli studi hanno dimostrato come qualunque tipo di paziente, quando venga sottoposto alla terapia combinata ezetimibe-statine, abbia una riduzione del LDL-C rilevante già a bassi dosaggi fino anche al 40-45%, che ovviamente, da un punto di vista pratico, si traduce in una percentuale elevata (> 70%) di persone che raggiungono l'obiettivo terapeutico. Recentemente una serie di lavori sul paziente diabetico hanno dimostrato che l'efficacia della combinazione è nettamente superiore anche ai risultati ottenuti con alti dosaggi di statine, non solo per quanto concerne i livelli di colesterolemia LDL, ma anche per l'azione sui marker di flogosi, come la hsCRP (Figg. 3, 4). Un risultato analogo, e di grande rilevanza, sia su tutti i parametri lipidici, sia sulla hsCRP, è stato ottenuto dallo studio VYTAL ⁷ a vantaggio della terapia di associazione ezetimibe-simvastatina vs. la monoterapia con atorvastatina (Fig. 5). In conclusione, il farmaco è in terapia nel mondo ormai dal 2002, e il suo profilo di sicurezza appare favorevole senza avere le complicanze delle monoterapie con statine. Il notevole passo avanti compiuto con l'introduzione di questa molecola è certo e ormai consolidato grazie ai riscontri ottenuti da una serie di dati che confermano sempre più il suo effetto positivo sulla riduzione del LDL-C. I perché della terapia combinata ezetimibe-simvastatina, in sintesi, sono i seguenti:

- un meccanismo di azione specifico e innovativo che permette di inibire selettivamente l'assorbimento del colesterolo di origine sia alimentare sia biliare;
- un meccanismo di azione complementare agli inibitori della sintesi del colesterolo (statine);
- ha un effetto additivo alle statine nella riduzione del LDL e per-

Effects of treatment on lipid parameters and CRP

	EZE/SIMVA 10/20 mg			EZE/SIMVA 10/40 mg			ATV 20 mg				
	n	Baseline*	LS mean % change (s.d.)	Between treatment p value vs. ATV 20 mg	n	Baseline*	LS mean % change (s.d.)	Between treatment p value vs. ATV 20 mg	n	Baseline*	LS mean % change (s.d.)
LDL-C	210	2.34 (0.68)	-26.15 (26.89)	≤0.001	215	2.48 (0.70)	-30.13 (26.99)	≤0.001	213	2.43 (0.69)	-8.49 (26.83)
TC	219	4.45 (0.91)	-14.15 (17.49)	≤0.001	220	4.57 (0.87)	-16.83 (17.54)	≤0.001	218	4.55 (0.88)	-5.47 (17.49)
HDL-C	219	1.27 (0.33)	2.37 (13.85)	0.569	220	1.31 (0.33)	1.29 (13.89)	0.795	218	1.25 (0.33)	1.63 (13.85)
TG† (median)	219	1.53 (1.01)	-9.72 (34.39)	0.279‡	220	1.51 (0.90)	-8.40 (38.15)	0.117‡	218	1.62 (1.08)	-5.46 (34.96)
Non-HDL-C	219	3.18 (0.85)	-20.91 (24.18)	≤0.001	220	3.26 (0.83)	-23.80 (24.25)	≤0.001	218	3.30 (0.88)	-7.43 (24.17)
ApoB	218	1.02 (0.24)	-14.93 (20.08)	≤0.001	214	1.05 (0.24)	-19.54 (20.08)	≤0.001	213	1.06 (0.26)	-6.70 (20.09)
LDL-C:HDL-C	210	1.90 (0.61)	-27.46 (28.52)	≤0.001	215	1.97 (0.66)	-30.04 (28.63)	≤0.001	213	2.03 (0.71)	-9.02 (28.47)
TC:HDL-C	219	3.65 (0.97)	-15.31 (19.82)	≤0.001	220	3.64 (0.95)	-17.14 (19.87)	≤0.001	218	3.84 (1.24)	-5.90 (19.81)
CRP† (median; mg/l)	218	0.16 (0.24)	-4.52 (63.21)	0.337‡	214	0.18 (0.27)	-16.03 (57.36)	0.006‡	215	0.16 (0.30)	0.00 (74.42)

Constance C et al. Diabetes, Obesity and Metabolism, 9, 2007, 575–584

Figura 4.

La combinazione ezetimibe-simvastatina risulta più efficace nel ridurre i livelli di colesterolo totale ed LDL e nel ridurre i livelli di proteina C reattiva rispetto ad una terapia che prevede l'aumento del dosaggio della monoterapia ⁶.

PARAMETER (SERUM)	BASELINE (MG/DL)	END OF STUDY (MG/DL)	P-VALUE
Total cholesterol	247.0 ± 48.0	176.8 ± 44.0	< 0.001
LDL-C	160.6 ± 42.8	100.0 ± 36.0	< 0.001
HDL-C	40.7 ± 10.7	40.4 ± 10.7	0.613
Triglycerides	231.0 ± 118.2	191.6 ± 103.2	< 0.001
Non-HDL-C	206.3 ± 46.8	136.3 ± 42.8	< 0.001

Figura 5.

Studio VYTAL: cambiamenti dei profili lipidici in pazienti trattati con l'associazione ezetimibe-simvastatina.

- mette di portare i livelli di colesterolo ai valori raccomandati;
- consente, in associazione con le statine, di ottenere il controllo ottimale del profilo lipidico globale (TC, TG, C-HDL, ApoB, ApoAI, colesterolo non HDL);
- l'assenza di interazioni negative o dannose di ezetimibe con le statine e il profilo di sicurezza e tollerabilità ne sostiene il suo impiego in associazione.

Bibliografia

- ¹ Klett EL, Patel SB. *Biomedicine: will the real cholesterol transporter please stand up.* Science 2004;303:1149-50.
- ² Garcia-Calvo M, Lisnock JM, Bull HG, Hawes BE, Burnett DA, Braun MP, et al. *The target of ezetimibe is Niemann-Pick C1-Like 1 (NPC1L1).* PNAS 2005;102:8132-7.
- ³ Assmann G, Kannenberg F, Weng W, et al. *Effects of ezetimibe, simvastatin, and ezetimibe-simvastatin on non-cholesterol sterols.* J Am Coll Cardiol 2004;43(Suppl. 2):A445-6.
- ⁴ Goldberg AC, Sapre A, Liu J, Capece R, Mitchel YB; Ezetimibe Study Group. *Efficacy and safety of ezetimibe coadministered with simvastatin in patients with primary hypercholesterolemia: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial.* Mayo Clin Proc 2004;79:620-9.
- ⁵ Davidson MH, McGarry T, Bettis R, Melani L, Lipka LJ, LeBeaut AP, et al. *Ezetimibe coadministered with simvastatin in patients with primary hypercholesterolemia.* J Am Coll Cardiol 2002;40:2125-34.
- ⁶ Constance C, Westphal S, Chung N, Lund M, McCrary Sisk C, Johnson-Levonas AO, et al. *Efficacy of ezetimibe/simvastatin 10/20 and 10/40 mg compared with atorvastatin 20 mg in patients with type 2 diabetes mellitus.* Diabetes, Obesity and Metabolism 2007;9:575-84.
- ⁷ 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.

Ogni farmaco menzionato deve essere usato in accordo con il relativo riassunto delle caratteristiche del prodotto fornito dalla ditta produttrice.

L'osteoporosi

Marco A. Comaschi

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

L'osteoporosi sembra essere uno degli argomenti sanitari preferiti dalla rete. È infatti ampissimo il numero di siti che si occupano del problema, basta fare una banale ricerca su *Google* per aprire un numero impressionante di pagine. È importante quindi saper distinguere ciò che è solo pubblicità da ciò che invece ha seri requisiti di scientificità. I siti dedicati agli operatori sanitari sono abbondanti, e in genere richiedono solo un'iscrizione gratuita: attenzione a non concedere inconsapevolmente il permesso di ricevere newsletter. Ci si potrebbe trovare la casella di posta elettronica invasa!

Qui di seguito vengono proposti i principali indirizzi recuperabili sul web, che riguardano le principali società scientifiche italiane e internazionali, i siti istituzionali di diversi enti governativi italiani, europei e americani, e infine quelli di diverse associazioni di pazienti. In ognuno di essi sono consultabili pubblicazioni scientifiche, review, raccomandazioni per la prevenzione e la cura e numerosi altri link.

Società scientifiche

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

Sito del Gruppo Italiano per lo studio dei Bisfosfonati (GIBIS), che ha tra gli obiettivi quello di promuovere, facilitare e coordinare le relazioni tra quanti, persone fisiche e istituzioni, siano interessati alla conoscenza dei bisfosfonati nei vari aspetti medici e biologici.

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

Sito ufficiale del Gruppo Italiano Studio Diagnosi Malattie Metabolismo Osseo (GISMO).

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

È l'indirizzo ufficiale della Società Italiana di Reumatologia.

<http://croi.it>

Molto attivo, è il sito del Collegio dei Reumatologi Ospedalieri Italiani.

<http://www.eular.org>

Sito della *European League Against Rheumatism*.

<http://www.boneandjointdecade.org>

Sito della *Bone and Joint Decade*.

<http://www.rheumatology.org>

Sito ufficiale dell'*American College of Rheumatology* (ACR), la più prestigiosa associazione di medici reumatologi degli Stati Uniti.

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

Sito della Società Italiana di Medicina Fisica e Riabilitazione (SIMFER).

CORRISPONDENZA

MARCO A. COMASCHI
marco.comaschi@hsanmartino.it

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

Sito ufficiale della Società Italiana di Medicina Interna (SIMI).

<http://www.oarsi.org>

Sito della *Osteoarthritis Research Society International*.

<http://www.osteofound.org/index.php>

Sito ufficiale della *International Osteoporosis Foundation* (IOF).

<http://www.arthritis.org>

Sito della *Arthritis Foundation*.

<http://www.hopkins-arthritis.com/rheumatoid/rheum.html>

Sito del *Johns Hopkins Arthritis Center*.

<http://www.niams.nih.gov>

Sito del *National Institute of Arthritis and Musculoskeletal and Skin Diseases*.

<http://www.jointandbone.org/index.do>

Il sito americano delle patologie muscoloscheletriche online.

Istituzioni

<http://www.ministerosalute.it/alimenti/nutrizione/linee.jsp>

Una pagina all'interno del sito ufficiale del Ministero della Salute, dedicata a notizie su che cosa è la malattia, come si previene e come si cura.

<http://nihseniorhealth.gov/osteoporosis/toc.html>

http://www.niams.nih.gov/Health_Info/Bone/Osteoporosis/default.asp

<http://www.fda.gov/womens/getthefacts/osteoporosis.html>

Tre siti delle organizzazioni governative americane, ovviamente in lingua inglese. Di particolare interesse quella della *Food and Drug Administration* (FDA).

<http://www.nhsdirect.nhs.uk/articles/article.aspx?articleID=271>

Il *National Health Service* (NHS) britannico riserva una sezione specifica all'osteoporosi, anche con il link alle linee guida NICE, scaricabili in pdf.

<http://www.healthinsite.gov.au/topics/Osteoporosis>

Anche in Australia l'ente sanitario pubblica i principali *topics* sull'osteoporosi.

Associazioni di pazienti

<http://www.aipos.info/>

Sito dell'Associazione Italiana Pazienti Osteoporosi (AIPOS).

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

Sito della Federazione Italiana Osteoporosi e Malattie dello Scheletro (FEDIOS).

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

Sito della Lega Italiana Osteoporosi.

<http://www.osteoporosi.net/index.php>

Siti di informazione vari

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

www.nof.org

Sito della *National Osteoporosis Foundation* (NOF).

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

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

<http://www.osteoporosis-info.com/>

Iperuricemia e gotta

Italo Paolini

Medico di Medicina Generale,
Area Diabetologica e
Cardiovascolare SIMG

La gotta è una malattia del metabolismo che determina una ridotta capacità di eliminare dall'organismo sostanze derivanti dagli acidi nucleici, le purine.

L'acido urico si forma dalla trasformazione delle purine, derivanti da cellule interne al corpo stesso o assunte tramite l'alimentazione. Normalmente, l'acido urico presente nell'organismo viene espulso attraverso i reni.

L'eccessiva produzione o introduzione di acido urico o una sua ridotta eliminazione determina la presenza di elevati livelli nel sangue (iperuricemia) e, in molti casi, infiammazione acuta di diverse articolazioni (in particolare piede e arti inferiori).

Se l'iperuricemia non viene curata adeguatamente, gli attacchi acuti alle articolazioni diventano più frequenti e gravi, e si possono formare i cosiddetti "tofi gottosi", noduli formati dalla deposizione di acido urico in eccesso a livello cutaneo, che interessano spesso il padiglione auricolare, i gomiti, le mani e il ginocchio.

A livello renale possono formarsi calcoli, vi possono essere danni renali legati all'acido urico che conducono a un'insufficienza renale cronica.

Non tutti i pazienti con un eccesso di acido urico nel sangue manifestano successivamente gotta o calcoli renali. Un'elevata uricemia non viene quindi curata, in prima battuta, con farmaci, ma con modifiche dietetiche e un aumento dell'assunzione di liquidi.

È importante adottare alcune precauzioni per evitare situazioni scatenanti (Tab. I), che è possibile prevenire, e uno stile di vita volto alla riduzione del rischio di attacchi.

Lo stile di vita, e in particolare le attenzioni alla dieta, sono importanti e possono, da sole o insieme al trattamento farmacologico, aiutare a ridurre il livello di acido urico nel sangue e il rischio di infiammazione acuta delle articolazioni.

I punti da ricordare sono:

1. Ridurre l'eccesso di peso corporeo, gradualmente, evitando diete troppo drastiche con eccessiva introduzione di proteine e purine.

La perdita di peso riduce il livello di acido urico nel sangue e "alleggerisce" il lavoro e il

Tabella I. Situazioni scatenanti l'attacco acuto di gotta.

Stress prolungati
Traumi
Esercizio fisico straordinario
Interventi chirurgici
Gravi malattie
Eccesso di peso
Eccessi dietetici
Dieta con eccessiva introduzione di alimenti contenenti purine
Alcolici (in particolare birra e vini ad alta gradazione)
Farmaci (diuretici e alcuni antibiotici) che possono interferire con la normale eliminazione dell'acido urico

CORRISPONDENZA

ITALO PAOLINI
italopaolini@gmail.com

conseguente stress delle articolazioni più sollecitate dal peso stesso (anche, ginocchia, caviglie, piedi).

Particolarmente importante è la riduzione del grasso addominale (viscerale) strettamente correlato con il livello di acido urico nel sangue.

Inserire le modifiche dietetiche in un corretto schema di assunzione giornaliera normocalorica, in caso di indice di massa corporea (BMI) normale, o moderatamente ipocalorica, in caso di BMI elevato (> 25) con sovrappeso o obesità.

Le calorie dovrebbero derivare per il 55-60% dai carboidrati, il 10-15% dalle proteine (1/3 animali e 2/3 vegetali), il 25-30% da grassi; la dieta dovrebbe essere ricca di fibre e consentire un'adeguata integrazione idrosalina.

Nelle diete ipocaloriche vanno esclusi quasi completamente tutti i carboidrati solubili di raffinazione e gli alimenti che li contengono in elevata quantità (ad es. pasticceria varia, gelati, bibite dolcificate ecc.); va ridotta l'assunzione di tutti i grassi saturi, condimenti e alimenti di origine animale che li contengono in grande quantità (carni grasse, formaggi grassi, latte e yogurt interi, lardo, strutto, burro, salumi, intingoli e sughi vari ecc.).

Prevedere l'uso dell'olio extravergine d'oliva come grasso di condimento preferenziale.

La perdita di peso eccessiva, diete troppo drastiche e incongrue, digiuno protratto possono invece aumentare il livello di acido urico e scatenare attacchi gottosi.

2. Evitare gli alimenti con alto contenuto in purine come cervello, fegato, acciughe, sardine, selvaggina in genere, molluschi e crostacei e, in genere, ridurre l'assunzione di proteine animali.

L'assunzione di purine con la dieta non dovrebbe superare i 200 mg/die.

I cibi a elevato contenuto in purine (Tab. II) possono contenere un quantitativo variabile da 150 a 1000 mg/100 g, per cui sono sufficienti quantità non elevate per superare la quota giornaliera ammessa.

Gli alimenti da preferire, a basso contenuto di purine, sono: pane, pasta, riso, cereali in genere, latte, formaggi, verdure, uova, frutta, tè, caffè. Preferire latte e yogurt scremati.

Una buona abitudine, in un'alimentazione corretta, è quella di assumere regolarmente frutta e verdura e, tra i frutti, preferire l'assunzione di ciliegie poiché sembrano essere correlate a un effetto benefico sui livelli di acido urico nel sangue.

3. Associare alla dieta un'attività fisica regolare evitando stress acuti alle articolazioni e sforzi eccessivi (che possono scatenare attacchi articolari acuti).

Praticare con regolarità sport che implicino attività fisiche di tipo aerobico rappresenta una scelta particolarmente efficace nel tentativo di ridurre l'indice di massa corporea, giacché la sola dieta spesso non riesce a ottenere risultati apprezzabili. Nuoto, podismo, marcia, danza, sci di fondo, canottaggio rappresentano le scelte migliori. La frequenza dovrebbe essere almeno trisettimanale e la durata di 30-60 minuti per ogni seduta di allenamento.

4. Ridurre o evitare il consumo di alcolici. In particolare la birra contiene elevate quantità di purine derivanti dal processo

Tabella II. *Contenuto in purine degli alimenti mg/100 g.*

ALIMENTO	PURINE (MG)
Sardine in scatola	234
Cozze	199
Lenticchie	162
Fegatini di pollo	140
Fegato di maiale	123
Aringa fresca	119
Vongole	117
Fegato di bovino	110
Rognone di pecora	103
Salmone in scatola	101
Carne d'oca	100
Cuore di bovino	94
Rene di bovino	94
Rognone di bovino	94
Trota	92
Cervello di bovino	84
Carne di pecora (coscio)	81
Carne d'agnello	80
Carne di faraona	80
Carne di tacchino	79
Spinaci	72
Carne di pecora (cotolette)	65
Merluzzo	62
Carne d'anatra (pronta da cucinare)	60
Carne di pollo (pronta da cucinare)	60
Carne di bovino adulto	58
Lingua di bue salmistrata	55
Carne di vitellone	54
Carpa	54
Piselli freschi	54
Piselli surgelati	54
Funghi secchi	54
Carne di vitello	50
Carne di maiale	50
Prosciutto crudo	49
Salmone fresco	47
Prosciutto cotto	45
Luccio	45
Caviale	40
Carne di coniglio	38
Ostrica	29
Pancetta di maiale	28
Cavolfiore	24
Asparagi	24
Trippa di bovino	22
Sedano	15
Farina di frumento	10
Pane comune	10
Pasta alimentare	10
Lattuga	9

Da: Papiri Nicita MA. *Tavole di dietetica applicata*. Roma: Edizioni Universo 1992.

di fermentazione. L'alcol in genere stimola la produzione di acido urico da parte delle cellule del fegato e dà origine alla formazione di acido lattico che ostacola l'eliminazione renale dell'acido urico. Un'assunzione regolare di modeste quantità di vino (< 200 ml/die) non aumenta il rischio di attacchi acuti di gotta ed è preferibile rispetto all'assunzione di birra. Non vi sono studi sull'effetto delle birre a basso contenuto di alcol, ma è probabile che vi sia un minor rischio di gotta.

5. Bere molta acqua e, in genere, bevande analcoliche, aiuta a ridurre la formazione di cristalli di acido urico a livello renale. Assumere almeno 12-15 bicchieri (1,5-2 litri) di acqua al giorno è un consiglio utile. Bere preferibilmente acqua oligominerale o minerale, bicarbonato alcalina o bicarbonato alcalino-terrosa per gli effetti alcalinizzanti che induce.

I farmaci ipoglicemizzanti: analisi comparativa della loro azione sul controllo glicemico e sul rischio cardiovascolare

I farmaci ipoglicemizzanti a confronto

La decisione di usare un farmaco è un atto medico importante e assai delicato che ha come presupposto la chiara identificazione degli obiettivi terapeutici che si vogliono raggiungere. Il passo successivo è la valutazione, nell'ambito della disponibilità, dei farmaci in grado di raggiungere tali obiettivi, assieme a un'attenta considerazione dei rischi connessi al loro uso. Ciò è particolarmente importante nel soggetto diabetico, in cui oltre all'iperglicemia sono spesso presenti altre anomalie metaboliche che necessitano di trattamento.

L'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) stima che siano circa 180 milioni le persone in tutto il mondo affette da diabete mellito tipo 2, con previsione che entro il 2030 i diabetici diventeranno 370 milioni. Questa "epidemia" costituirà sicuramente un problema socio-sanitario globale, anche perché appare in età sempre più precoce, tanto che il diabete di tipo 2 si riscontra sempre più frequentemente anche in adolescenti. È stimato che la diagnosi di diabete a 40 anni di età si associa a una riduzione di più di 10 anni della speranza di vita¹. Questo perché la durata del diabete è uno dei fattori principali che determinano l'occorrenza di complicanze micro e macrovascolari. È pertanto ovvio che questa situazione comporterà un enorme costo socio-sanitario anche ai paesi più avanzati².

L'obiettivo fondamentale e prioritario della gestione terapeutica di ogni soggetto con diabete mellito è rappresentato dal raggiungimento e dal mantenimento di un controllo glicemico ottimale, cioè quanto più vicino possibile a quello del soggetto normale, nel contesto di una riduzione globale di tutti gli altri fattori di rischio cardiovascolare eventualmente presenti. L'obiettivo, come dimostrato con grande evidenza anche dagli studi DCCT (*Diabetes Control and Complication Trial*) nel diabete di tipo 1 e UKPDS (*United Kingdom Prospective Diabetes Study*) nel diabete di tipo 2, è estremamente efficace nella prevenzione primaria e secondaria delle complicanze microangiopatiche specifiche della malattia; meno evidente è l'azione preventiva del buon compenso metabolico nei confronti degli eventi cardiovascolari, anche se numerosi studi epidemiologici hanno chiaramente dimostrato una stretta relazione tra livelli glicemici e rischio cardiovascolare^{3,4}.

I parametri fondamentali per la valutazione del compenso metabolico e per la conseguente gestione terapeutica del diabete mellito rimangono sempre la glicemia e l'emoglobina glicosilata (HbA_{1c}). Le linee guida italiane appena pubblicate hanno fatto propri i suggerimenti dell'EASD (*European Association for the Study of Diabetes*) e dell'ADA (*American Diabetes Association*), che pongono come obiettivo glicemie a digiuno e pre-prandiali comprese tra 90 e 130 mg/dl e post-prandiali < 180 mg/dl, in modo tale da ottenere e mantenere una glicosilata inferiore al 7%.

Per raggiungere questi obiettivi, i farmaci a nostra disposizione sono molteplici e nuove classi di farmaci (incretino-mimetici, analoghi dell'amilina, farmaci che agiscono sul metabolismo degli endocannabinoidi) stanno per entrare nel mercato. Questa ampia disponibilità di farmaci, se da un lato aumenta le nostre possibilità di raggiungere l'obiettivo terapeutico, dall'altro potrebbe essere fonte di perplessità o incertezze. È dunque opportuno esaminare non solo l'efficacia di questi farmaci in termini di controllo della glicemia, ma anche la loro tollerabilità,

Roberto Trevisan,
Alessandro R. Dodesini,
Anna Corsi

U.S.C. Diabetologia, Ospedali Riuniti
di Bergamo

PAROLE CHIAVE

Diabete tipo 2 • Farmaci
ipoglicemizzanti • Rischio
cardiovascolare

CORRISPONDENZA

ROBERTO TREVISAN

rtrevisan@ospedaliriuniti.bergamo.it

gli effetti collaterali e gli eventuali effetti sui fattori di rischio cardiovascolari, in modo da disegnarne nelle linee generali indicazioni, controindicazioni e criteri di uso.

Le molecole attualmente disponibili comprendono:

- farmaci insulinolo-sensibilizzanti, quali le biguanidi (metformina) e i tiazolidinedioni (rosiglitazone, pioglitazone);
- stimolatori della secrezione insulinica, quali le sulfaniluree (gli-benclamide, gliclazide, glimepiride) e le glinidi (repaglinide);
- inibitori dell'assorbimento dei carboidrati (acarbose);
- insulina.

Le varie classi di farmaci hanno un'efficacia simile sulla glicemia (rispetto a placebo, in monoterapia, tutte riducono l'HbA_{1c} di circa 1,5-2,0% in media), sebbene con effetti differenziali sulle glicemie a digiuno o post-prandiali: alcuni farmaci, infatti, sono maggiormente efficaci sulla glicemia a digiuno (insulino-sensibilizzanti in genere, sulfaniluree), altri sulla glicemia post-prandiale (glinidi, acarbose). I farmaci differiscono tra loro, poi, per azione su altri parametri di rischio cardiovascolare diversi dalla glicemia, quali il peso (aumentato dalla maggior parte dei farmaci, ma ridotto dalla metformina), i trigliceridi (ridotti con gli insulino-sensibilizzanti), la pressione arteriosa (ridotta dai tiazolidinedioni, aumentata con alcune sulfaniluree) ecc. L'impiego delle singole molecole potrebbe quindi avere effetti differenziati sul rischio cardiovascolare.

È pertanto opportuno fare una distinzione tra i vari farmaci ipoglicemizzanti alla luce dei loro effetti sugli altri parametri del rischio cardiovascolare e sulla loro capacità di mantenere nel tempo il loro effetto.

La trattazione riguarderà solo i farmaci attualmente disponibili in Italia. I nuovi incretino-mimetici non saranno trattati in questa sede.

Farmaci stimolatori della secrezione insulinica

Le sulfaniluree riducono la glicemia stimolando la secrezione di insulina (azione secretagogica), mediante il legame con un recettore specifico posto sulla superficie delle beta-cellule pancreatiche. Riducono l'HbA_{1c} in monoterapia di circa l'1-2%. La loro azione è mediamente prolungata e indipendente dai livelli glicemici. Per questo i soggetti in trattamento con questi farmaci sono esposti al rischio di ipoglicemia, specie se l'alimentazione o l'attività fisica sono irregolari. Altro effetto collaterale importante è l'aumento di peso, anch'esso legato alla stimolazione cronica della secrezione insulinica.

Inoltre, i pazienti in trattamento con sulfaniluree possono andare incontro a un fallimento secondario di questi farmaci, che consiste nella perdita della loro efficacia ipoglicemizzante dopo un uso prolungato.

Qualche timore sull'uso di questa classe di farmaci è dovuto al fatto che i recettori per le sulfaniluree sono presenti anche a livello miocardico, dove una loro stimolazione potrebbe alterare il meccanismo protettivo legato al condizionamento post-ischemico⁵. Va però detto che i dati dell'UKPDS dimostrano che nei soggetti trattati con sulfaniluree non vi è un aumento degli eventi cardiovascolari rispetto a quelli trattati con insulina⁴. Resta co-

munque il fatto che l'iperinsulinismo conseguente a tale terapia in soggetti con insulino-resistenza potrebbe avere un ruolo negativo sulla progressione del danno aterosclerotico.

Tali farmaci non dimostrano effetti rilevanti sul profilo lipidico, sulla sensibilità insulinica e su altri parametri che definiscono il rischio cardiovascolare, quali la proteina C reattiva (PCR) o l'inibitore-1 dell'attivatore del plasminogeno (PAI-1). Eventuali modifiche di tali parametri sono solo secondarie al miglioramento del compenso glicemico e non a effetti diretti di tali farmaci⁶.

Appare perciò evidente che le sulfaniluree non possono essere considerate farmaci di prima scelta nei soggetti diabetici di tipo 2; come farmaco d'associazione, invece, possono essere utilizzate praticamente in tutti i pazienti con diabete di tipo 2, combinate sia con i farmaci attivi sull'insulino-resistenza, sia con gli inibitori delle alfa-glicosidasi, oltre ovviamente all'insulina. Controindicazioni al loro impiego sono le forme gravi di insufficienza epatica, mentre nelle forme lievi-moderate di insufficienza renale è da tenere presente la necessità di ridurre il loro dosaggio per il rischio di gravi crisi ipoglicemiche.

A differenza delle sulfaniluree, le glinidi stimolano la secrezione insulinica in maniera rapida e di breve durata, il che li rende particolarmente indicati per il controllo della glicemia post-prandiale. Va ricordato che la secrezione insulinica fisiologica, dopo uno stimolo glucidico, consta di una fase rapida e intensa, della durata di pochi minuti, e di una fase tardiva, meno intensa ma più prolungata. La perdita della fase precoce caratterizza il diabete di tipo 2 nei primi anni di malattia ed è considerata responsabile, assieme al già citato meccanismo dell'insulino-resistenza, dell'iperglicemia postprandiale di questi soggetti.

Il primo di questi farmaci, l'unico attualmente in commercio in Italia, è la repaglinide, che agisce legandosi a un sito diverso del recettore della membrana beta-cellulare per le sulfaniluree. Il legame è rapido e di breve durata, e questo spiega l'efficacia selettiva sulla glicemia post-prandiale.

Il farmaco è in grado di ridurre i livelli di HbA_{1c} di circa l'1-2%; infatti, negli studi di confronto la sua efficacia globale è sovrapponibile a quella delle sulfaniluree tradizionali, pur con le prevedibili differenze in termini di effetti sulla glicemia a digiuno (migliori con le sulfaniluree) e post-prandiali (migliori con la repaglinide)⁷.

Gli effetti collaterali di questi farmaci, in considerazione del loro meccanismo di azione, sono simili a quelli delle sulfaniluree (ipoglicemia e aumento di peso), ma di minore entità; essi sono controindicati nell'insufficienza epatica, mentre nell'insufficienza renale lieve-moderata la repaglinide, escreta anche per via biliare, può essere utilizzata.

Non ci sono studi a lungo termine che abbiano dimostrato un effetto di questi farmaci sul rischio cardiovascolare. Per tale motivo non sono farmaci di prima scelta nel diabete di tipo 2.

La metformina

La metformina è l'unica biguanide oggi utilizzabile. In termini di diminuzione dell'HbA_{1c} l'efficacia della metformina è simile a quella delle sulfaniluree, cioè nell'ordine di 1-2%⁷.

Un vantaggio molto importante di questo farmaco è che in mo-

noterapia non induce ipoglicemia. La metformina, infatti, agisce riducendo l'eccessiva produzione di glucosio da parte del fegato, che è caratteristica della malattia diabetica ed è responsabile dell'aumento dei livelli glicemici soprattutto a digiuno. Poiché questo fenomeno nel diabete di tipo 2 è dovuto principalmente alla presenza di uno stato di insulino-resistenza, la metformina è un farmaco "insulino-sensibilizzante", come dimostrato anche dal fatto che il suo impiego consente spesso di ridurre la dose di insulina nei diabetici di tipo 2 insulino-trattati ed è efficace in condizioni di insulino-resistenza non diabetica (ad es. la sindrome dell'ovaio policistico).

È ormai chiarito che a livello molecolare il meccanismo d'azione della metformina è legato all'attivazione dell'AMP (adenosina monofosfato ciclico) chinasi, un sistema enzimatico particolarmente attivo a livello epatico e coinvolto in molteplici aspetti della regolazione glicemica, in particolare importante nella regolazione dei trasportatori di glucosio insulino-sensibili (GLUT-4) e nell'ossidazione degli acidi grassi liberi. La sua azione è quindi prevalente sull'insulino-resistenza epatica, mentre è molto modesta sull'insulino-resistenza periferica⁸.

Grazie a questa azione la metformina determina una riduzione dell'iperinsulinemia tipica del soggetto con diabete di tipo 2. Un dato importante è che questo è l'unico farmaco antidiabetico attualmente disponibile che non solo non porta a un aumento di peso, ma addirittura aiuta il paziente diabetico a diminuire di peso, soprattutto se la dieta è rispettata.

L'attuale successo di un farmaco certamente non nuovo è legato soprattutto ai risultati del già citato UKPDS, in cui i pazienti trattati con metformina avevano, a parità di controllo glicemico, un'incidenza minore di episodi cardiovascolari, oltre a un minore aumento di peso, rispetto a quelli trattati con sulfaniluree o con insulina⁹. Di recente, poi, è stato dimostrato che la terapia con metformina, seppure in misura minore rispetto a modifiche dello stile di vita (dieta e attività fisica), è in grado di ridurre la comparsa di diabete in soggetti a rischio¹⁰.

I meccanismi di protezione cardiovascolare della metformina sono legati alla capacità di questa molecola di modificare positivamente i fattori di rischio: è stata dimostrata la sua capacità di migliorare la funzione endoteliale, di ridurre i livelli di PAI-1, di ridurre i livelli della PCR e di possedere proprietà antiossidanti¹¹. Il farmaco può comportare effetti collaterali fastidiosi, di ordine gastrointestinale, la cui incidenza può essere ridotta incrementandone la dose progressivamente e frazionandone la somministrazione in 2-3 assunzioni giornaliere. Anche se molto rara, ben più temibile è invece l'acidosi lattica, la cui incidenza peraltro è virtualmente assente se vengono rispettate le controindicazioni del farmaco, e cioè insufficienza epatica e renale. Dati recenti non controindicano l'uso del farmaco in pazienti con insufficienza cardiaca, dove sembra che la maggiore sopravvivenza sia invece legata alla terapia con metformina.

La metformina in monoterapia è il farmaco di prima scelta nei soggetti con diabete di tipo 2; essa può essere poi associata a tutte le altre categorie di farmaci ipoglicemizzanti.

Gli inibitori delle alfa-glicosidasi

Questi farmaci agiscono inibendo l'attività di alcuni importanti enzimi digestivi, le alfa-glicosidasi, situati sull'orletto a spazzola delle cellule dell'intestino tenue e deputati alla scissione dei carboidrati complessi (disaccaridi e polisaccaridi) in carboidrati semplici (monosaccaridi), che poi vengono assorbiti. La riduzione di tale assorbimento comporta una riduzione della glicemia postprandiale, che è proporzionale alla quota di carboidrati presenti nella dieta.

L'unico farmaco di questa categoria disponibile in Italia è l'acarbose che, oltre a ridurre la glicemia postprandiale, abbassa anche l'HbA_{1c} di 0,5-1%, un effetto minore rispetto agli altri ipoglicemizzanti⁷. Peraltro, il meccanismo d'azione e l'assenza di effetti sistemici consentono l'uso del farmaco in combinazione con tutti gli altri ipoglicemizzanti orali nel diabete di tipo 2, quando è necessario correggere una persistente iperglicemia postprandiale. Non vi sono controindicazioni importanti, ma vanno tenuti presenti i fastidiosi effetti collaterali a livello gastrointestinale (meteorismo e flatulenza), legati alla fermentazione intestinale degli zuccheri, che possono essere minimizzati incrementando in maniera progressiva la posologia.

Anche se è stato suggerito che questo farmaco possa ridurre il rischio cardiovascolare, l'unico studio è stato oggetto di numerose critiche sia perché gli eventi cardiovascolari non erano l'obiettivo dello studio, sia perché lo studio non era dimensionato per dimostrare tale effetto¹².

I tiazolidinedioni o glitazoni

I glitazoni sono farmaci di recente introduzione in commercio che agiscono migliorando la resistenza periferica all'insulina, caratteristica fisiopatologica del diabete mellito di tipo 2, ma anche di altre condizioni cliniche, quali l'obesità, l'ipertrigliceridemia, l'ipertensione, tutte situazioni di alto rischio aterogeno. A differenza della metformina, essi agiscono legandosi con recettori nucleari praticamente ubiquitari, noti come PPAR (*Peroxisome-Proliferator Activated Receptor gamma*), la cui stimolazione comporta una differenziazione dei preadipociti in adipociti e una diminuzione della lipolisi, con riduzione dei livelli circolanti di acidi grassi liberi e del loro effetto negativo sulla sensibilità periferica all'insulina (lipotossicità). Inoltre, questi farmaci attivano la trascrizione di numerosi geni che portano a un aumento dei GLUT-4 a livello muscolare e del tessuto adiposo e a un'augmentata produzione di adiponectina, una citochina che a sua volta contribuisce al miglioramento dell'insulino-resistenza¹³.

Attraverso questi meccanismi i glitazoni aumentano l'utilizzazione di glucosio a livello periferico, ed è questo il meccanismo principale attraverso cui si riducono i livelli di glucosio. Grazie a questa azione, inoltre, portano a una riduzione dei livelli di insulina circolante.

I 2 farmaci di questa famiglia attualmente in commercio sono il pioglitazone e il rosiglitazone. L'efficacia terapeutica delle due molecole è sovrapponibile e pari a una riduzione di 1,5-2% dell'HbA_{1c}⁷.

L'azione dei glitazoni va oltre il controllo dell'iperglicemia e si esprime in particolare con la capacità di modificare altri fattori di rischio cardiovascolare.

Entrambe le molecole riducono modestamente, ma in modo significativo, i valori pressori. Questo è un dato importante, stante la difficoltà a controllare adeguatamente la pressione arteriosa nel soggetto diabetico anche con l'uso di più farmaci anti-iper-tensivi.

L'effetto sul profilo lipidico è però diverso per i due glitazoni: in particolare, il pioglitazone ha dimostrato una maggiore capacità di riduzione dei livelli di trigliceridi e di aumento del colesterolo HDL (lipoproteine ad alta densità). Al contrario, il rosiglitazone, almeno in alcuni studi, si associa a un lieve aumento del colesterolo LDL (lipoproteine a bassa densità)^{14 15}.

Entrambi i farmaci, invece, esercitano un effetto antinfiammatorio e riducono sia la PCR sia il PAI-1^{13 16}.

Un vantaggio specifico di questa classe di farmaci è la capacità di mantenere a lungo nel tempo l'effetto ipoglicemizzante e un controllo accettabile evitando così l'introduzione della terapia insulinica. Lo studio ADOPT (*A Diabetes Outcome Progression Trial*) ha chiaramente dimostrato come in diabetici di tipo 2 di nuova diagnosi la terapia con rosiglitazone è maggiormente in grado di mantenere nel tempo un livello di HbA_{1c} inferiore al 7% rispetto a metformina e glibenclamide¹⁷. Questi risultati suggeriscono la possibilità che i glitazoni esercitino un effetto benefico sulla funzione beta-cellulare, ritardando il lento, ma progressivo declino della capacità di insulino-secrezione che è stato elegantemente dimostrato nello studio UKPDS. Il fatto poi che la terapia con rosiglitazone sia stata in grado di ridurre la comparsa del diabete in modo simile (se non superiore) a quello ottenuto con le modifiche dello stile di vita rafforza la possibilità di un effetto protettivo sulla beta-cellula di questi farmaci¹⁸.

Una differenza tra rosiglitazone e pioglitazone è emersa recentemente per quanto riguarda gli effetti sugli eventi cardiovascolari. Anche se un confronto diretto tra i due glitazonici non è mai stato effettuato, analisi retrospettive e metanalisi suggeriscono che l'impiego di rosiglitazone possa comportare un aumentato rischio (seppure modesto) di infarto del miocardio¹⁹.

Va però sottolineato che tutte le metanalisi eseguite, a cominciare da quella di Nissen, si basano su studi in maggioranza di breve durata e con pochi eventi. Per avere dati più sicuri è doveroso attendere i risultati dello studio RECORD (*Rosiglitazone Evaluated for Cardiac Outcomes and Regulation of glycaemia in Diabetes*), lo studio a lungo termine disegnato proprio per valutare l'effetto cardiovascolare di rosiglitazone rispetto a metformina e sulfanilurea. L'interim analisi di questo studio non ha sollevato alcun problema di sicurezza relativa all'uso di rosiglitazone.

Il pioglitazone, in base ai risultati dello studio PROactive (*PROspective pioglitazone Clinical Trial In macroVascular Events*), non aumenta il rischio di infarto, e appare in grado di ridurre significativamente molti degli eventi cardiovascolari maggiori che complicano la storia naturale del diabete di tipo 2. Lo studio PROactive, condotto su più di 5000 diabetici di tipo 2, ha chiaramente dimostrato che un trattamento prolungato con pioglitazone aggiunto alla terapia già in atto per il controllo glicemico è in grado di ri-

duurre del 16% il rischio complessivo di mortalità totale, infarto miocardico e ictus²⁰. Nella recente revisione del *consensus* per l'algoritmo di trattamento del diabete di tipo 2, l'ADA e l'EASD hanno ribadito il razionale d'uso dei glitazoni in associazione alla metformina per il controllo del diabete di tipo 2, ma segnalando la possibile differenza tra le due molecole per quanto riguarda il rischio di eventi cardiovascolari maggiori²¹.

Entrambi i farmaci comportano un modesto aumento di peso (2-3 kg), probabilmente legato alla differenziazione adipocitaria, che però coinvolge soprattutto il tessuto adiposo sottocutaneo, a minor rischio cardiovascolare, mentre si osserva una diminuzione del grasso viscerale, a maggiore rischio cardiovascolare¹³. È importante considerare il modesto rischio di ritenzione idrica associato all'uso dei glitazoni. In genere gli edemi sono di lieve entità e non pregiudicano la continuazione della terapia. Raramente si sono verificati casi di scompenso cardiaco, prontamente risolti con la sospensione della terapia. Per tale evento avverso, l'uso dei glitazoni è controindicato nei pazienti con disfunzione ventricolare sinistra.

L'insulina

L'insulina riveste un ruolo fondamentale nel controllo glicemico del diabete di tipo 2 e non occorre spendere molte parole sulla necessità del suo utilizzo quando la terapia orale in associazione non riesce a mantenere l'HbA_{1c} inferiore al 7%. D'altra parte la recente introduzione di analoghi a lunga durata e assenza di piccolo d'azione significativo ha reso più facile l'insulinizzazione basale dei pazienti. Va però detto che l'insulina non ha dimostrato ad oggi la capacità di ridurre il rischio di eventi cardiovascolari rispetto ai farmaci orali⁴. Inoltre, l'uso dell'insulina è chiaramente associato a un aumento del peso corporeo e produce ovviamente un incremento dei livelli circolanti di insulina, che in presenza di insulino-resistenza potrebbe esercitare un effetto negativo sugli organi bersaglio. Trial importanti nel prossimo futuro dovrebbero chiarire il ruolo della terapia insulinica nella gestione del rischio cardiovascolare. In attesa dei risultati di questi studi, come d'altra parte asserito anche dalla *consensus* dell'ADA e dell'EASD, l'insulina non può essere una terapia di prima scelta nella gestione ordinaria del controllo glicemico del diabete di tipo 2²¹. La stessa *consensus* consiglia al contempo l'utilizzo di insulina in associazione a insulino-sensibilizzanti (metformina e/o glitazone), in quanto tali combinazioni sono particolarmente efficaci nel ridurre i valori glicemici.

Conclusioni

La Tabella I riassume schematicamente quanto detto rispetto alle caratteristiche clinico-terapeutiche dei vari farmaci ipoglicemizzanti. Da quanto sommariamente esposto si possono trarre delle importanti lezioni per l'applicazione razionale di algoritmi terapeutici per il diabete di tipo 2. La dimostrazione che sia la metformina sia i glitazoni sono in grado di modificare la progressione da intolleranza al glucosio a diabete conclamato e di assicurare un buon controllo glicemico più duraturo rispetto alle sulfaniluree suggerisce che questi farmaci siano in grado di modificare la

Tabella I. Sommario degli effetti dei farmaci ipoglicemizzanti sul controllo metabolico e sul rischio cardiovascolare.

	SULFANILUREE GLINIDI	ACARBOSE	METFORMINA	PIOGLITAZONE	ROSIGLITAZONE	INSULINA
Riduzione % HbA _{1c}	1-2	0,5-0,8	1-2	1-1,5	1-1,5	1-3,5
Iperinsulinemia	Sì	No	No	No	No	Sì
Ipoglicemia	Sì	No	No	No	No	Sì
Effetto sul profilo lipidico	Neutrali	Neutrale	Lieve riduzione trigliceridi	Riduzione trigliceridi; aumento HDL	Controverso	Lieve riduzione trigliceridi
Effetto sul peso corporeo	Aumento di 2-3 kg	Neutrale	Riduzione 2-3 kg	Aumento di 2-3 kg	Aumento di 2-3 kg	Aumento di 2-3 kg
Protezione beta-cellulare	No	No	Possibile	Sì	Sì	No
Effetto sui marker di rischio cardiovascolare	Neutrali	Neutrali	Riduzione	Riduzione	Riduzione	Neutrale
Riduzione del rischio cardiovascolare	No	No	Sì	Sì	No	No

storia naturale della malattia diabetica. In termini di "durabilità", i glitazoni appaiono superiori alla metformina.

L'altro aspetto importante a favore di metformina e pioglitazone è che, ad oggi, sono gli unici farmaci per il trattamento del diabete che abbiano dimostrato un effetto significativo di protezione cardiovascolare al di là della loro capacità di migliorare il controllo glicemico. Questo dato è fondamentale nella terapia di pazienti diabetici "complessi" ad alto rischio cardiovascolare e supporta l'uso combinato di queste due molecole.

Non va ovviamente dimenticato che la protezione cardiovascolare non può prescindere dal trattamento aggressivo di tutti i fattori di rischio con statine, inibitori del sistema renina-angiotensina e antiaggreganti ²².

Bibliografia

- Narayan KM, Boyle JP, Thompson TJ, Sorensen SW, Williamson DF. *Lifetime risk for diabetes mellitus in the United States*. JAMA 2003;290:1884-90.
- Caro JJ, Ward AJ, O'Brien JA. *Lifetime costs of complications resulting from type 2 diabetes in the US*. Diabetes Care 2002;25:476-81.
- Diabetes Control and Complications Trial Research Group. *The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long term complications in insulin-dependent diabetes mellitus*. N Engl J Med 1993;329:977-86.
- UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33)*. Lancet 1998;352:837-53.
- Scognamiglio R, Avogaro A, Vigili de Kreutzenberg S, Negut C, Palisi M, Bagolin E, et al. *Effects of treatment with sulphonylurea drugs or insulin on ischemia-induced myocardial dysfunction in type 2 diabetes*. Diabetes 2002;51:808-12.
- Del Prato S, Pulizzi N. *The place of sulfonylureas in the therapy for type 2 diabetes mellitus*. Metabolism 2006;55(Suppl.1):20-7.
- Inzucchi S. *Oral antihyperglycemic therapy for type 2 diabetes. Scientific review*. JAMA 2002;287:360-72.
- 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.
- UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Effect of intensive blood glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes*. Lancet 1998;352:854-65.
- Diabetes Prevention Program research Group. *Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin*. NEJM 2002;346:393-403.
- De Jager J, Kooy A, Lehert P, Bets D, Wulfelé MG, Teerlink T, et al. *Effects of short-term treatment with metformin on markers of endothelial function and inflammatory activity in type 2 diabetes mellitus: a randomized, placebo-controlled trial*. J Intern Med 2005;257:100-9.
- Kaiser T, Sawicki PT; STOP-IDDM. *Acarbose for prevention of diabetes, hypertension and cardiovascular events? A critical analysis of the STOP-NIDDM data*. Diabetologia 2004;47:575-80.
- Yki-Järvinen H. *Thiazolidinediones*. N Engl J Med 2004;351:1106-18.
- Goldberg RB, Kendall DM, Deeg MA, Buse JB, Zagar AJ, Pinaire JA, et al.; GLAI Study Investigators. *A comparison of lipid and glycemic effects of pioglitazone and rosiglitazone in patients with type 2 diabetes and dyslipidemia*. Diabetes Care 2005;28:1547-54.
- Deeg MA, Buse JB, Goldberg RB, Kendall DM, Zagar AJ, Jacober SJ, et al.; GLAI Study Investigators. *Pioglitazone and rosiglitazone have different effects on serum lipoprotein particle concentrations and sizes in patients with type 2 diabetes and dyslipidemia*. Diabetes Care 2007;30:2458-64.
- Patel CB, De Lemos JA, Wyne KL, McGuire DK. *Thiazolidinediones and risk for atherosclerosis: pleiotropic effects of Ppar gamma agonism*. Diab Vasc Dis Res 2006;3:65-71.

- ¹⁷ Kahn SE, Haffner SM, Heise MA, Herman WH, Holman RR, Jones NP, et al.; ADOPT Study Group. *Glycemic durability of rosiglitazone, metformin, or glyburide monotherapy*. N Engl J Med 2006;355:2427-43.
- ¹⁸ Gerstein HC, Yusuf S, Bosch J, Pogue J, Sheridan P, Dinccag N, et al.; DREAM (Diabetes REduction Assessment with ramipril and rosiglitazone Medication) Trial Investigators. *Effect of rosiglitazone on the frequency of diabetes in patients with impaired glucose tolerance or impaired fasting glucose: a randomised controlled trial*. Lancet 2006;368:1096-105.
- ¹⁹ Rosen CJ. *The rosiglitazone story - lessons from an FDA Advisory Committee meeting*. N Engl J Med 2007;357:844-6.
- ²⁰ Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DJ, Erdmann E, Massi-Benedetti M, Moules IK, et al.; PROactive investigators. *Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study (PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macroVascular Events): a randomised controlled trial*. Lancet 2005;366:1279-89.
- ²¹ Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, Ferrannini E, Holman RR, Sherwin R, et al. *Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes mellitus: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy: update regarding the thiazolidinediones*. Diabetologia 2008;51:8-11.
- ²² Gaede P, Vedel P, Larsen N, Jensen GV, Parving HH, Pedersen O. *Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes*. N Engl J Med 2003;348:383-93.

Report congressi e convegni European Association of Study on Diabetes (EASD) (Amsterdam, settembre 2007)

Marco A. Comaschi

MeDia 2007;7:254

Errata

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 Jordaan, 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 (HbA1c) 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.

Corrige

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 Jordaan, 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 (HbA1c) 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 Mariacarla Castelli Pedrolì e la Lettura Camillo Golgi](#). 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.