

Aggiornamento e Formazione in Diabetologia e Malattie Metaboliche

Direttori Scientifici
A. Arcangeli, G. Medea

Comitato di Redazione
U. Alecci, A. Di Benedetto, A. Ozzello, M. Passamonti

Presidente AMD
S. Gentile

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.pacinieditore.it

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

**PACINI
EDITORE
MEDICINA**

Editoriale

Il nuovo documento della Società Italiana di Medicina Generale per la gestione dei pazienti ad alto rischio cardiovascolare in Medicina Generale: obiettivi, strumenti e strategie

A. Filippi, G. Medea 51

Sezione di formazione per l'autovalutazione

Lo "starting therapy" insulinico nel diabete mellito tipo 2. Cosa deve saper il medico di medicina generale

M. Passamonti, G. Medea..... 55

La stratificazione dei pazienti diabetici in classi di isocomplessità ed isorisorse: obiettivi e metodi

G. Medea..... 66

Articolo di aggiornamento

Diabete mellito e declino cognitivo nel paziente anziano

F. Corica, S. Foti, G. Lanza, A. Corsonello 73

Casi clinici

Tireotossicosi iatrogena. Un nodulo trattato per troppo tempo

R. Le Moli 79

L'inclinazione a procrastinare modificazioni terapeutiche efficaci

G. Sabbatini, F. Quadri, L. Sambuco, M. Rossi 82

Notizie dal web

I device per la somministrazione di insulina

A. Di Benedetto, T. Giuliano 85

Pagina per il paziente

Raccomandazione per la corretta gestione della terapia antidiabetica orale

L. Sambuco, G. Sabbatini, F. Quadri, M. Rossi 88

Notizie dal mondo del farmaco

Valutazione dei risultati dello Studio IN-CROSS

G. Magro..... 90

Chi ben comincia ... una terapia "proverbiale" del diabete tipo 2

A. Arcangeli 94

Bisogni insoddisfatti e problemi aperti nel trattamento del diabete tipo 2: il ruolo degli analoghi del GLP-1

A. Nicolucci, M.C. Rossi..... 101

Sezione di autovalutazione

Risposte ai precedenti questionari n. 1, vol. 9, 2009 104

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, con numerazione delle pagine a partire dalla prima e corredato di:

- titolo del lavoro
- parole chiave (dove richiesto)
- riassunto (dove richiesto, non più di 200 parole)
- nomi degli Autori e l'Istituto o Ente di appartenenza
- il nome, l'indirizzo, il recapito telefonico e l'indirizzo e-mail dell'Autore cui sono destinate la corrispondenza e le bozze
- la rubrica cui si intende destinare il lavoro (decisione che è comunque subordinata al giudizio del Direttore);
- titolo e didascalie delle tabelle e delle figure
- bibliografia
- eventuale menzione del Congresso al quale i dati dell'articolo siano stati comunicati (tutti o in parte)

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.

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 condrome*. Milano: Edizioni Mediamix 1991.

Capitoli di libri o atti di Congressi:

Krmpotic-Nemanic J, Kostovic 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; 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 (lcastelli@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:* il testo e le singole tabelle devono essere salvati in file separati.

Illustrazioni: inviare le immagini in file 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:* 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 € 58,00; estero € 73,00. Questo fascicolo € 21,00. Le richieste di abbonamento ed ogni altra corrispondenza relativa agli abbonamenti vanno indirizzate a: MeDia Aggiornamento e Formazione in Diabetologia e Malattie Metaboliche, Pacini Editore S.p.A., via Gherardesca 1, 56121 Ospedaletto (PI) – Tel. 050 313011 – Fax 050 3130300 – E-mail: info@pacinieditore.it – <http://www.pacinimedica.it>

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

In copertina: Castel Sant'Elmo, Napoli

Finito di stampare presso le Industrie Grafiche della Pacini Editore S.p.A. – Pisa – Giugno 2009

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.

Il nuovo documento della Società Italiana di Medicina Generale per la gestione dei pazienti ad alto rischio cardiovascolare in Medicina Generale: obiettivi, strumenti e strategie

Alessandro Filippi
Gerardo Medea*

Area Cardiovascolare SIMG,
Bergamo; * Area Metabolica SIMG,
Brescia

La gestione dell'alto rischio cardiovascolare: criticità e soluzioni

Le malattie cardiovascolari (CV) rappresentano a tutt'oggi la maggior causa di mortalità e di disabilità in tutti i Paesi Occidentali. L'attività di prevenzione CV rappresenta una gran parte del lavoro dei medici di medicina generale (MMG) e degli specialisti: controllare l'ipertensione arteriosa, ridurre i livelli elevati di lipidi, prescrivere farmaci antitrombotici sono misure preventive CV, così come, in larga parte, anche ottimizzare i livelli glicemici e il *counseling* per il fumo.

Nell'ambito generale della prevenzione, poi, i pazienti ad alto rischio CV rappresentano la priorità assoluta indicata da tutte le Linee Guida e da tutti i Piani Sanitari. In questi soggetti la prevenzione è caratterizzata da un'ottima efficacia e sicurezza e da un ottimo rapporto costo/beneficio; oltre a ciò i vantaggi si manifestano in tempi brevi (mesi, se si considera l'intera popolazione ad alto rischio) e si mantengono negli anni successivi. Nell'ambito dell'alto rischio, inoltre, il ruolo attivo dei medici è chiaramente preponderante rispetto ad interventi di prevenzione, che sono invece assolutamente predominanti per la gran parte della popolazione che, fortunatamente, risulta a "basso rischio". Vi è inoltre assoluta concordia sull'importanza della figura "centrale" del MMG e della collaborazione/integrazione tra MMG e specialisti/ospedale.

Nell'attuale pratica clinica, però, l'intervento preventivo è molto distante da quello raccomandato e ciò è causa, ogni anno, di migliaia di eventi CV potenzialmente evitabili, con gravissime conseguenze in termini di mortalità, invalidità e costi sanitari e sociali. Nonostante l'unanime consenso sull'urgenza di migliorare la pratica professionale, i progressi registrati negli ultimi anni sono stati del tutto insoddisfacenti.

Le cause di questo insuccesso sono numerose e appaiono immediatamente evidenti:

- le iniziative sono state spesso pensate e calate dall'alto, senza sufficiente meditazione e condivisione con chi avrebbe poi dovuto realizzarle nella pratica quotidiana;
- i ruoli, le competenze, le responsabilità e le modalità di collaborazione delle varie figure professionali non sono state ben chiarite in termini operativi condivisi;
- l'impostazione ha generalmente privilegiato gli aspetti di "processo": percorsi, modalità di follow-up, ecc., solitamente impostati con l'ottica dello specialista;
- non si sono utilizzati gli strumenti di miglioramento dotati di maggiore efficacia (audit, feed-back informativi, valutazione e condivisione dei risultati), ma ci si è affidati a modalità di cui è ben nota la scarsa ricaduta pratica (lezioni frontali, materiale scritto, campagne d'informazione, ecc.);
- la valutazione dei risultati ottenuti è stata spesso totalmente ignorata o, comunque, di scarsa qualità ed utilità pratica;
- ci si è focalizzati su singole patologie (diabete, infarto miocardico, ictus, ipertensione, ecc.), ignorando il fatto che i pazienti erano spesso portatori di più problemi, creando sovrapposizioni di indicazioni e percorsi e difficoltà nei rapporti con i vari specialisti;

CORRISPONDENZA

ALESSANDRO FILIPPI
alessandro.filippi@simg.it

GERARDO MEDEA
medea.gerardo@simg.it

- è mancata la programmazione globale e di lungo termine: le iniziative sono state spesso occasionali, scarsamente coordinate tra di loro e di corto respiro. Il sostegno finanziario/organizzativo, quasi sempre insufficiente già dall'inizio, si esaurisce nell'ambito di 1-2 anni (periodo medio dei progetti aziendali), facendo "morire" nell'indifferenza generale quello che era stato prima decantato come assolutamente necessario;
- si è anche generalmente sottovalutato l'aspetto etico e professionale del miglioramento, si è "mortificata" la professionalità del medico privilegiando la valutazione degli aspetti burocratici del suo lavoro e si è demolito il "morale" dei sanitari con messaggi ed atteggiamenti contraddittori.

L'inadeguatezza con cui è stato affrontato il problema è ancora più evidente se si esamina più da vicino la natura della prevenzione CV nei soggetti ad alto rischio. L'ottimizzazione degli interventi preventivi deve essere realizzata e, soprattutto, sostenuta nel lungo periodo, solitamente a vita, e deve essere integrata in un progetto globale di salute. Per questo motivo è fondamentale il ruolo del MMG, professionista che segue il paziente e l'intero nucleo familiare per molti anni. Altrettanto importante è la unitarietà di approccio da parte di tutte le figure professionali coinvolte, negli anni, a qualunque titolo, nell'assistenza sanitaria al paziente. I pazienti ad alto rischio sono infatti spesso seguiti da più medici: MMG, internisti, ipertensivologi, cardiologi, diabetologi, nefrologi, riabilitatori, ecc. Il coordinamento tra queste figure professionali e l'identificazione di obiettivi e di modalità di comunicazione comuni sono fondamentali per ottenere i migliori risultati ed utilizzare in modo razionale le risorse disponibili.

Considerando poi in modo più specifico la realtà delle cure primarie alla luce delle caratteristiche comuni a tutte le patologie aterosclerotiche, l'approccio preventivo alle singole malattie (infarto, angina pectoris, ictus, attacco ischemico transitorio [TIA], diabete, ecc.) appare poco razionale e potenzialmente fuorviante, rafforzando l'impressione che si tratti di problemi a carico di pochi assistiti, sostanzialmente di pertinenza specialistica. Oltre a ciò l'usuale suddivisione della prevenzione CV in primaria e secondaria appare concettualmente e praticamente superata nel momento che il livello di alto rischio assoluto CV di questi soggetti può essere dovuto a diversi elementi, anche tra loro combinati: a) presenza di malattia CV clinicamente manifesta; b) associazione di più fattori di rischio; c) presenza di "danno d'organo"; d) associazione tra eventi, fattori di rischio e danno d'organo tra loro variamente combinati.

In sintesi, migliorare la prevenzione nella popolazione ad alto rischio CV appare quindi un'urgenza dal punto di vista etico, professionale ed economico/sociale; gli interventi debbono essere indirizzati all'intero gruppo di pazienti ad alto rischio e non essere rivolti alle singole patologie.

Il documento della Società Italiana di Medicina Generale sulla gestione dell'alto rischio cardiovascolare: un valido strumento di supporto professionale

È sembrato quindi necessario affrontare il problema con un'ottica nuova, unificando tutti i soggetti ad alto rischio CV indipendentemente dai singoli determinanti del rischio stesso e proponendo una strategia preventiva "essenziale" uguale per tutti. Per questo motivo la Società Italiana di Medicina Generale (SIMG), ha proposto un documento sulla gestione dei pazienti ad alto rischio CV in medicina generale; questo documento, realizzato da un gruppo misto, particolarmente qualificato, di MMG e specialisti, è consultabile e scaricabile dal sito della Società (www.simg.it).

In realtà in questo approccio non c'è nulla di veramente nuovo, almeno dal punto di vista teorico, perché si tratta esattamente di ciò che viene proposto già da anni dalle Linee Guida internazionali. Quello che contraddistingue la proposta SIMG è, come sempre, la possibilità di trovare immediata attuazione nella pratica dei MMG italiani e nell'essere supportata da strumenti pratici che ne facilitano l'utilizzo.

Ecco i punti cardine della gestione dei pazienti ad alto rischio in Medicina Generale trattati nel documento.

Chi sono i pazienti ad alto rischio cardiovascolare?

Sono ad alto rischio CV i soggetti con:

- 1) presenza di malattia CV manifesta (infarto miocardico, procedure di rivascolarizzazione coronarica, angina pectoris, ictus cerebri/TIA, di origine aterosclerotica, arteriopatía periferica: patologia aterosclerotica-stenotica, occlusiva, aneurismatica dell'aorta e delle arterie);
- 2) danno renale (filtrazione glomerulare [GFR] stimata < 60 ml/min e/o micro-macroalbuminuria adeguatamente accertate e riconfermate);
- 3) diabete mellito di tipo 2;
- 4) ipertensione arteriosa con diagnosi elettrocardiografica d'ipertrofia ventricolare sinistra;
- 5) rischio stimato con algoritmo Progetto Cuore $\geq 20\%$ a dieci anni.

Questo elenco non è esaustivo di tutte le tipologie di pazienti ad alto rischio CV (ad esempio non vengono citate l'ipertensione arteriosa di grado 3, le dislipidemie familiari, il diabete di tipo 1 con altri fattori di rischio o complicanze microangiopatiche, ecc.) ma, a giudizio del gruppo di lavoro e in base all'analisi delle Linee Guida e della letteratura scientifica, è funzionale ad una strategia unica di prevenzione CV, particolarmente adatta alla Medicina Generale italiana.

Quanti sono?

Si può stimare che i pazienti con le caratteristiche sopra elencate rappresentino il 13% circa della popolazione adulta (me-

diamente 130 pazienti per 1000 assistiti) e che già ora rap-presentino oltre un terzo dell'attività lavorativa del MMG. È immediatamente chiara la differenza tra organizzare un intervento preventivo da sostenere negli anni nei confronti di 100-200 pazienti e occuparsi di singoli pazienti che, a seconda del problema predominante, spesso appaiono di competenza specialistica (10-20 infartuati, 10-20 pazienti con arteriopatia periferica, 10-20 pazienti con ictus o TIA, ecc.). Questa numerosità consente anche una valutazione di qualità del proprio lavoro, cosa impossibile su poche decine di soggetti (vedi dopo).

Come identificarli?

L'identificazione di questi pazienti è possibile semplicemente applicando le norme dell'attuale buona pratica clinica: valutare il rischio CV con l'algoritmo cuore per i soggetti privi di eventi CV (quelli con evento sono "automaticamente" ad alto rischio), valutare il danno d'organo nei pazienti ipertesi e diabetici, uso sistematico della stima del filtrato glomerulare (utilizzando le formule di calcolo senza accontentarsi della sola creatinemia).

Cosa deve fare il MMG?

Gli obiettivi sono, ovviamente, quelli già raccomandati dalle Linee Guida, ma differente è l'approccio per superare l'inerzia terapeutica che ne rende difficile il raggiungimento: assunzione piena del ruolo professionale, uso intelligente, attivo e sistematico della medicina d'opportunità e delle ripetute occasioni di contatto, uso pieno della terapia (e della politerapia), utilizzo maturo e continuo dei supporti del software di studio e delle verifiche di qualità (audit personale e di gruppo basato su indicatori e standard).

Come collaborare con gli specialisti?

La chiara definizione del ruolo e degli obiettivi (raggiungimento e mantenimento degli obiettivi pressori e lipidici, indicazioni e supporto per i corretti stili di vita, ecc.) e la dimostrazione dei risultati raggiunti (verifica degli indicatori) rappresentano una solida base per la collaborazione con gli specialisti, che sanno cosa possono e debbono aspettarsi dal medico di famiglia. Il paziente clinicamente stabile, ben controllato dal punto di vista preventivo può essere quindi gestito in modo autonomo dal MMG, "liberando" lo specialista da compiti impropri. Ovviamente l'intervento specialistico sarà necessario in caso d'instabilità o di difficoltà nel raggiungimento degli obiettivi preventivi o nell'ambito di controlli periodici richiesti dalle specifiche patologie (esami necessari per individuare un peggioramento asintomatico che richiede un intervento precoce).

È necessario del tempo in più?

Tutto questo, per quanto realizzabile già immediatamente nell'ambito dell'usuale attività clinica, necessita di un'adeguata organizzazione dell'attività professionale. Il carico di lavoro attuale è già molto pesante e la domanda che sicuramente ci si

pone è: ma quanto tempo in più sarà necessario? In realtà più che aggiungere ore di ambulatorio si tratta di utilizzare meglio quelle già svolte, focalizzando gli obiettivi e utilizzando e finalizzando in modo sistematico i momenti d'incontro con i pazienti e i familiari.

È però indubbio che una maggior presa in carico professionale comporti un lavoro maggiore (stimabile mediamente in due ore settimanali aggiuntive). In questo maggiore impegno (globalmente inteso) si giocano però decine di eventi CV potenzialmente evitabili nel corso della vita professionale di un medico, una responsabilità in ogni caso non eludibile.

La gestione dell'alto rischio cardiovascolare: una responsabilità da condividere

Il fatto che sia una responsabilità ineludibile, però, non vuol dire che il MMG debba essere lasciato solo ad affrontarla. Se per quanto riguarda gli aspetti informatici (supporti professionali, reportistica automatica, ecc.) già molto è disponibile per chi utilizza un software adeguato, è indubbio che la parte pubblica debba farsi carico di un maggior aiuto in termini di personale di studio, copertura di eventuali costi informatici aggiuntivi, riduzione del carico burocratico, ecc. In alternativa (o in contemporanea) è ipotizzabile ricorrere ad incentivi legati al raggiungimento di obiettivi di salute specifici e dimostrabili, come già accade con successo in altri paesi europei. Qualsiasi sia la soluzione scelta, il rapporto tra costi e vantaggi risulterà estremamente favorevole (ovviamente a fronte di iniziative ben strutturate con risultati verificabili).

Tutto quanto abbiamo detto fino ad ora rappresenta solo una iniziativa, sia pur lodevole, della SIMG, avulsa dalle reali esigenze del Sistema Sanitario Nazionale (SSN)? Non vi è alcuna possibilità che il SSN e il Sistema Nazionale Regionale (SSR) possa sostenere concretamente l'impegno della Medicina Generale? In realtà quanto proposto e sostenuto da SIMG è perfettamente in linea con quanto indicato dai documenti ministeriali. Alcune citazioni a titolo puramente esemplificativo.

"L'invecchiamento e la bassa natalità determinano un cambiamento nelle priorità del sistema sanitario, in virtù di dati epidemiologici che evidenziano come primarie le aree delle malattie cardiovascolari (prima causa di morte) [...]. Quale la dimensione territoriale che più efficientemente può trattare tutte le patologie che non necessitano di assistenza ospedaliera e favorire assistenza continuativa ai malati cronici, ai disabili e alle persone non autosufficienti?"

(dal Libro verde del Ministro Sacconi)

Anche il Piano Sanitario Nazionale 2006-2008 considera un importante ambito di rinnovamento del SSN la riorganizzazione delle Cure Primarie attraverso un "processo di riassetto organizzativo e funzionale che comporti un maggiore coinvolgimento dei MMG e dei pediatri di libera scelta nel governo della domanda e dei percorsi sanitari, sperimentando nuove modalità erogative

favorenti l'integrazione con le altre professionalità sanitarie del territorio".

Nonostante tutte le più favorevoli premesse, scientifiche, economiche e politiche la possibilità che gli oltre 5 milioni di

pazienti italiani ad alto rischio CV ricevano i provvedimenti preventivi necessari è legata indissolubilmente ad un'azione decisa e convinta della Medicina Generale in tutte le sue componenti.

“Desideriamo esprimere il nostro profondo dolore per la scomparsa di Pasquale Di Coste che molti lettori di MEDIA hanno conosciuto e apprezzato nei suoi trascorsi aziendali in Guidotti, Eli Lilly e Menarini Diagnostics. Coloro che hanno avuto il piacere di lavorare con lui o semplicemente di conoscerlo, hanno apprezzato le sue qualità professionali e soprattutto le grandi doti umane che lo hanno contraddistinto. Ci sentiamo vicini alla Famiglia, agli Amici, ai Colleghi e a tutti coloro che vorranno ricordarlo insieme a noi in un unico grande abbraccio.”

La Direzione, il Comitato di Redazione e l'Editore

Lo “starting-therapy” insulinico nel diabete mellito tipo 2. Cosa deve saper il medico di medicina generale

Marco Passamonti
Gerardo Medea*

Area Metabolica SIMG, Varese;
*Area Metabolica SIMG, Brescia

PAROLE CHIAVE

Diabete mellito tipo 2 • Insulina •
Medicina Generale • Starting therapy

CORRISPONDENZA

MARCO PASSAMONTI
mpassam@alice.it

GERARDO MEDEA
medea.gerardo@simg.it

Riassunto

L'utilizzo di associazioni di più agenti orali rappresenta la norma, nella storia naturale del diabete mellito tipo 2 (DMT2), fino, teoricamente, a pervenire alla condizione in cui solo il trattamento con insulina potrà essere adeguato per il raggiungimento del target glicemico. A tal proposito non ci dovrebbero essere ritardi nell'inizio dell'eventuale terapia insulinica poiché ciò aumenta in modo significativo la possibilità di raggiungere l'obiettivo glicemico e, quindi, in ultima analisi, di prevenire le complicanze tardive onde evitare quella deleteria condizione chiamata “Clinical inertia”.

Esistono, tuttavia, alcune barriere che limitano l'inizio e il monitoraggio dell'insulina da parte del medico di medicina generale (MMG), in particolare la mancanza di conoscenza della terapia stessa, oltre alla mancanza di tempo e il fatto che spesso il trattamento insulinico è giudicato complesso e di esclusiva pertinenza del medico diabetologo. Questo articolo vuole dare un contributo al superamento di queste barriere, anche perché i pazienti con DMT2 che annualmente potrebbero aver bisogno di iniziare un trattamento insulinico sono numerosi (da 5 a 20 per un MMG con 1500 assistiti e 100 pazienti con DMT2).

La terapia insulinica nel diabete tipo 2 dovrebbe essere iniziata quando, malgrado l'appropriato trattamento con agenti orali, il target glicemico e di emoglobina glicata non viene raggiunto.

La strategia generale dell'inizio del trattamento insulinico nel DMT2 prevede di correggere prima la glicemia a digiuno con l'impiego preferibilmente di un analogo *long-acting* (glargine o detemir, che hanno un profilo farmacocinetico simile a quello della secrezione dell'insulina basale endogena) con un dosaggio *starting* di 10 unità/sera (o meglio 0,2 UI per kg).

Il mantenimento degli agenti insulinico-sensibilizzanti (metformina e, tra i glitazoni, il solo pioglitazone) è utilissimo perché capace di ridurre, a parità di valori glicemici raggiunti, il numero delle unità di insulina utilizzate. Alla luce delle attuali evidenze va rimarcato come l'utilizzo della metformina sia più sicura e gestibile nella pratica del MMG, mentre i glitazoni richiedono un monitoraggio più puntuale. Gli agenti secretagoghi quali sulfaniluree e glinidi saranno necessari per evitare l'iperglicemia post-prandiale. Considerare l'eventuale sospensione in caso di ipoglicemia o se si instaura un regime terapeutico *basal-bolus*.

Di estrema rilevanza è l'offrire ai pazienti a cui si suggerisce un trattamento con insulina uno strutturato atto educativo per la corretta somministrazione e titolazione dell'insulina oltre a conoscenze per la gestione delle emergenze acute.

Introduzione

È a tutti ben noto che il DMT2 non è una condizione cronica stabile, ma si delinea come una malattia progressiva dove, con l'incedere del tempo, il controllo glicemico è inesorabilmente destinato a peggiorare^{1,2}. Ne consegue che l'aggiunta di farmaci, con l'obiettivo di mantenere o riacquisire il buon controllo, nel tempo, rappresenta la regola e non l'eccezione. Nell'introduzione del “The National Collaborating Centre for Chronic Conditions - Type 2 Diabe-

tes" (NICE) ² pubblicato nel 2008 dal *Royal College of Physicians*, si rimarca come l'utilizzo di associazioni di più agenti orali rappresenti la norma, nella storia naturale del DMT2, fino, teoricamente, a pervenire alla condizione in cui solo il trattamento con insulina potrà essere adeguato per il raggiungimento del target glicemico.

Da alcuni anni, ormai, alla luce dei dati derivanti dalla letteratura, emerge "... la sollecitazione di un intervento terapeutico più intensivo anche nei DMT2, intervento che dovrebbe prevedere eventualmente il ricorso all'utilizzo dell'insulina in fasi più precoci della malattia" ³.

Il concetto innovativo che il medico di medicina generale (MMG) deve allora acquisire è che, nel DMT2, il trattamento insulinico non dovrebbe, come forse un tempo insegnato, rappresentare "l'ultima spiaggia". L'intraprendere un trattamento con insulina più precocemente, aumenta in modo significativo la possibilità di raggiungere l'obiettivo glicemico e, quindi, in ultima analisi, di prevenire le complicanze tardive ⁴.

Un rapido excursus dei meccanismi fisiopatologici responsabili del citato decorso del DMT2 sono ulteriormente chiarificatori. La progressività della malattia è la conseguenza di una costante e continua riduzione della massa beta-cellulare secondaria a fenomeni apoptotici non compensati dalla "rigenerazione" ⁵. Si sono identificati più meccanismi patogenetici responsabili di questo processo, i principali dei quali sono: la glucotossicità, la lipotossicità, fattori autoimmunitari e l'accumulo di amiloide.

Si ritiene che i DMT2 che necessitano l'insulina abbiano un'accelerazione di questi variegati fenomeni patologici con conse-

guente più rapida perdita di massa beta-cellulare ⁵. L'intervallo di tempo che intercorre tra il momento in cui si diagnostica il DMT2 e quello in cui si ha la necessità dell'insulina dipende dalla pendenza della retta indice della progressiva disfunzione beta-cellulare. Più la retta è pendente (Fig. 1), più breve è l'intervallo di tempo; in altre parole, prima si sviluppa il c.d. fallimento secondario agli agenti anti-diabetici orali ⁵. La Figura 1 (andamento segnato con pallino rosso) mostra, inoltre, un altro aspetto emblematico che gioca un ruolo determinante nel decorso verso il fallimento secondario: infatti, all'atto della diagnosi di DMT2, la massa delle beta-cellule è già marcatamente ridotta di circa il 50-70% a causa di fenomeni apoptotici cominciati almeno 10 anni prima ^{5,6}.

In Tabella I si legge sia la definizione di fallimento secondario agli anti-diabetici orali come proposta dal Gruppo di Lavoro Intersocietario delle Società Diabetologiche Italiane (Associazione Medici Diabetologi [AMD] e Società Italiana di Diabetologia [SID]) ⁵ sia gli obiettivi glicemici raccomandati nella recente pubblicazione delle stesse Società ⁷.

“Peso” del problema in Medicina Generale

Malgrado la notevole variabilità, principalmente dovuta alla eterogeneità della modalità di definizione, si calcola che l'incidenza annua del fallimento secondario sia tra il 5 e il 20% ⁵ (Tab. I).

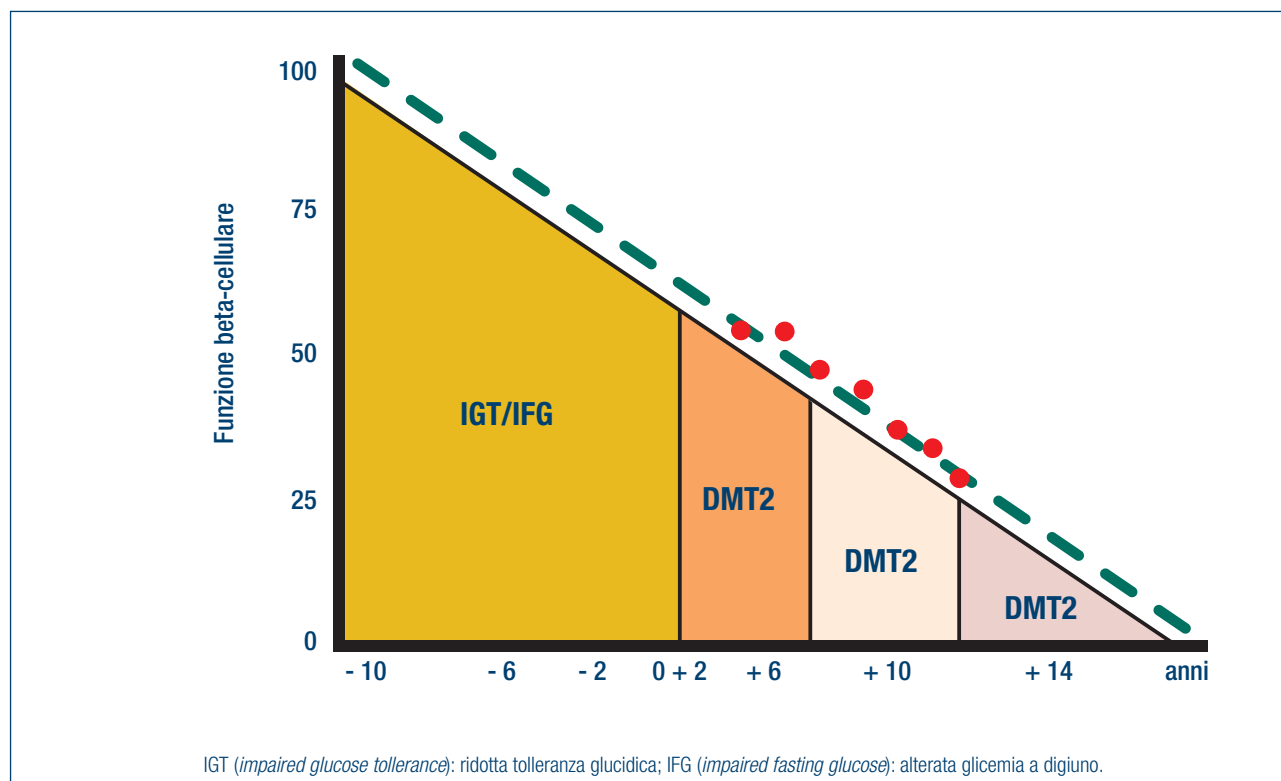


Figura 1.

Progressione del deficit della funzione beta-cellulare nel DMT2.

Tabella I. Definizione ed epidemiologia.

| DEFINIZIONE DI FALLIMENTO SECONDARIO | |
|--------------------------------------|---|
| • | Un paziente con DMT2 in terapia con il dosaggio massimo consentito di farmaci ipoglicemizzanti orali (terapia piena) è definito in fallimento secondario quando il suo controllo glicemico non si mantiene entro il target raccomandato, dopo un congruo periodo di tempo in cui tale target è stato raggiunto |
| • | Gli obiettivi glicemici in diabetici adulti tipo 2 indicati dagli standard di cura Italiani sono: <ul style="list-style-type: none"> – emoglobina glicosilata (HbA_{1c}) < 7,0%* (6,5% in singoli pazienti) – glicemia a digiuno e pre-pandiale 90-130 mg/dl – glicemia postprandiale** < 180 mg/dl*** |
| EPIDEMIOLOGIA | |
| • | Incidenza annua assai variabile (per lo più tra il 5 e il 20%) a causa delle diverse modalità di definizione dell'evento |

* Facendo riferimento ai valori di 4,0-6,0% della popolazione non diabetica, con il metodo utilizzato dal *Diabetes Control and Complications Trial* (DCCT); ** La misurazione della glicemia postprandiale deve essere effettuata due ore dopo l'inizio del pasto; *** Valori a digiuno < 110 mg/l e valori post-prandiali < 145 mg/dl sono perseguibili del DMT2 (IDF 2005).

Questo significa che un MMG con 1500 assistiti con circa 100 DMT2 noti, potrebbe, ogni anno, avere da 5 a 20 DMT2 interessati. Questo è di per sé eloquente affinché il MMG si sensibilizzi al problema, ma viene ulteriormente rafforzato dai dati della letteratura dove, valutando un considerevole numero di studi epidemiologici circa l'incidenza del fallimento secondario, si dimostra

come la durata del periodo di efficacia degli agenti anti-diabetici orali vari dai soli 6 mesi a 3-5 anni. Periodo di tempo, quindi, sostanzialmente molto breve rispetto alla speranza di vita con la malattia del DMT2⁵.

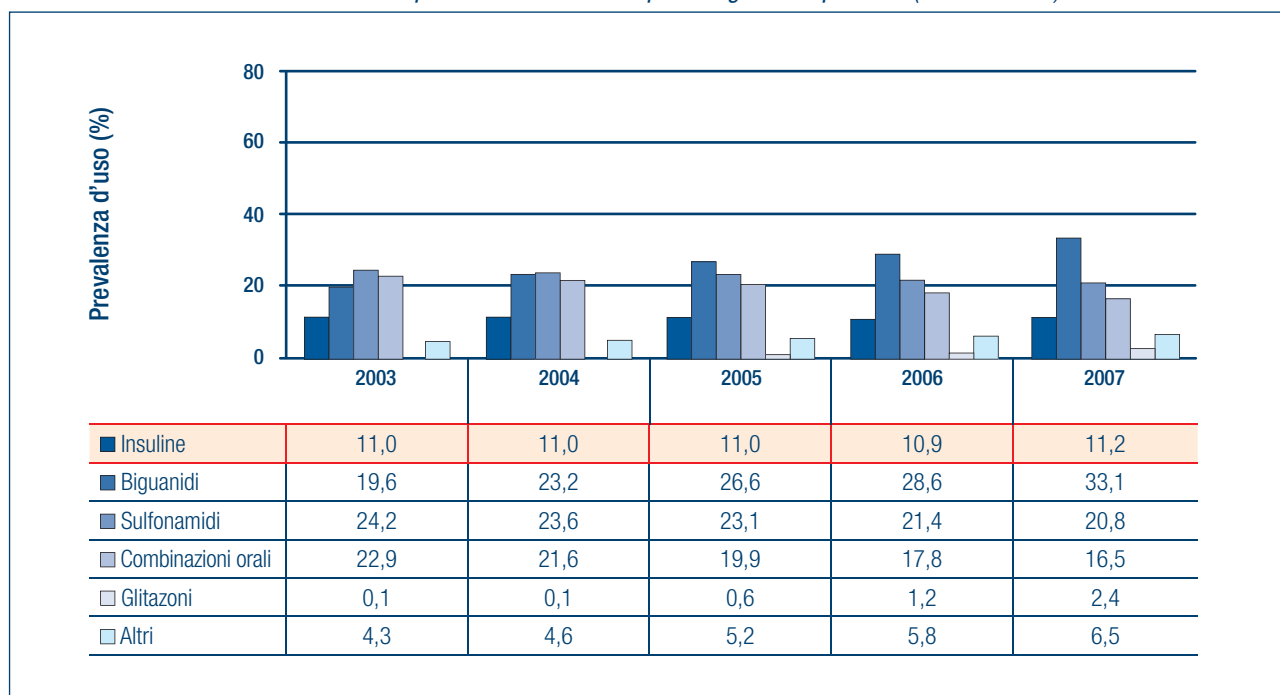
La Tabella II presenta la prevalenza di uso di insulina e degli anti-diabetici orali dal 2003 al 2007 facendo riferimento al V Report di Health Search-THALES (database della Medicina Generale italiana che ha come fonte dati una rete di monitoraggio delle attività ambulatoriali di circa 850 MMG)⁸. È bene rimarcare in questa sede che l'analisi comparativa sulla distribuzione per classi di età e sesso, indica un alto grado di sovrapposibilità tra la popolazione rappresentata nel database Health Search-THALES rispetto a quanto riportato dall'ISTAT. Quindi, alla luce di questi dati, ogni MMG con 1500 scelte, dovrebbe avere circa 12 DMT2 in trattamento insulinico.

Quando è il momento di suggerire il trattamento con insulina?

Nella pratica quotidiana del MMG, senza alcun dubbio, la ragione che più frequentemente giustifica il proporre un trattamento con insulina nel DMT2 è il non raggiungimento, con l'uso dei soli anti-diabetici orali al dosaggio massimale, dei target glicemici raccomandati⁷.

Le molteplici evidenze oggi a disposizione mostrano come il raggiungimento dei target glicemici abbia effetti significativamente positivi sulle complicanze microangiopatiche della malattia diabetica. Facciamo riferimento alla retinopatia, alla nefropatia e alla neuropatia, sia nel soggetto con diabete mellito tipo 1 (DMT1) che con DMT2⁹. La riduzione dell'A1c ha mostrato avere effetti

Tabella II. Prevalenza d'uso di farmaci per il DMT2 stratificata per categorie terapeutiche (anni 2003-07).



benefici sulle complicanze macroangiopatiche nel DMT1⁹, mentre, nel DMT2, i dati epidemiologici e le meta-analisi, supportano il suo effetto positivo, anche se a tutt'oggi, mancano, in merito, risultati di trial clinici randomizzati⁹.

I dati a disposizione, comunque, invitano, con forza, sia gli operatori sanitari coinvolti che i pazienti, al raggiungimento dei target glicemici e al trattamento aggressivo di eventuali condizioni associate, come ipertensione arteriosa, dislipidemia, obesità e altri fattori di rischio cardiovascolari. Il MMG non può esimersi al cercare di conseguire con tutti i mezzi a disposizione (informativi, educativi/istruttivi, motivazionali, farmacologici e comportamentali) gli obiettivi raccomandati, come cardine per la prevenzione delle complicanze della malattia diabetica.

Esula dagli obiettivi di questo articolo la gestione della terapia insulinica in situazioni cliniche di emergenza-urgenza (es. scompenso metabolico acuto, malattie intercorrenti che necessitano il passaggio anche temporaneo alla terapia insulinica, ecc.) di stretta pertinenza del consulente diabetologo.

Le “barriere” all'uso dell'insulina

Nella letteratura sono stati identificati una serie di condizioni che rappresentano una vera e propria “barriera”, limitazione all'uso dell'insulina. È bene sapere che queste non sono solo appannaggio del paziente, ma anche sono solide negli operatori sanitari. Giusto per elencarne alcune, se facciamo riferimento al paziente, pensiamo al sentimento comune di “fallimento” che il bisogno dell'insulina frequentemente induce, “fallimento” della corretta “gestione” della propria malattia, un senso, quindi, di colpa irrimediabile e responsabile di riduzione del tono dell'umore¹⁰ che il MMG deve saper percepire per sottolineare che il tutto è, in realtà, la conseguenza del fallimento del trattamento e non del “management del paziente”. Consideriamo, inoltre la paura dell'iniezione, l'interferenza che questa si ritiene possa avere con la routine della vita quotidiana, lo stigma sociale, il timore degli episodi ipoglicemici o dell'aumento del peso corporeo. Altra barriera, più tipica nel setting della Medicina Generale è prospettata dalla soggettiva considerazione, da parte del paziente, di presentare una sintomatologia che non giustifica una terapia “... così aggressiva”.

Una recente pubblicazione sull'*Official Journal of Primary Care Diabetes Europe*¹¹, indica che la più frequente “barriera” circa l'inizio e/o il monitoraggio della terapia insulinica da parte del MMG è proprio “... la mancanza di conoscenza della terapia stessa, oltre alla mancanza di tempo ...”. Non infrequentemente, il MMG, si giustifica ritenendo il trattamento insulinico complesso ed esclusivo del medico diabetologo. Ancora, c'è, spesso, una sorta di implicita collusione, un “contratto non espresso” tra DMT2 e medico in generale e MMG, in particolare per continuare il trattamento con agenti orali il più lungamente possibile¹².

Questi molteplici fattori sono responsabili della c.d. “Clinical inertia”, condizione in cui, il DMT2 con inadeguato controllo non riceve una intensificazione della terapia. È bene rilevare che il fenomeno della “Clinical inertia” è proprio sia del MMG che del medico diabetologo come provato da un lavoro dove il DMT2

aveva un'intensificazione della terapia solo nel 37,4 e 45,1% dei casi, rispettivamente¹³.

Con questo articolo ci proponiamo di offrire un contributo per far acquisire un'adeguata conoscenza, da parte del MMG, per intraprendere lo *starting therapy* insulinico.

Le insuline: novità e aggiornamenti per il MMG

In questa sezione ripasseremo le caratteristiche salienti delle insuline oggi a nostra disposizione come propedeutica allo *starting therapy* insulinico in Medicina Generale.

Lo schema ideale del trattamento insulinico deve necessariamente rifarsi al fisiologico *release* da parte del pancreas. È quindi necessaria una sufficiente quantità “basale” di insulina ad azione lenta, senza picchi di attività e una certa quantità ad azione rapida per far fronte all'iperglicemia conseguente all'introduzione degli alimenti, dosata in modo direttamente proporzionale alla consistenza di ogni singolo pasto.

Possiamo, allora, distinguere due categorie di insuline in base, principalmente, alla loro cinetica e durata d'azione: quelle ad azione basale e quelle *bolus*, ad azione rapida¹⁴. Le prime necessarie per controllare l'output di glucosio da parte principalmente del fegato, le seconde per correggere l'iperglicemia post-prandiale. La Tabella III¹⁵ mostra gli aspetti più salienti della farmacocinetica delle insuline in commercio quali: inizio, picco e durata d'azione.

Dal punto di vista del MMG, lo *starting therapy* insulinica, pur essendo possibile con qualsiasi tipo di insulina, è più semplice e gestibile se si utilizza un'insulina ad azione prolungata o basale (analoghi *long-acting*) per le ragioni di seguito discusse.

La prima insulina *long-acting* che è stata approvata per l'uso, sia nel DMT1 che nel DMT2, da parte dell'*US Food and Drug Administration* nell'aprile del 2000 e dall'*European Agency for the Evaluation of Medicinal Products* nel giugno dello stesso anno è l'insulina glargine¹⁶. La disponibilità di un'insulina che manifestasse realmente un effetto basale era a lungo attesa. Le insuline ad azione intermedia (Tab. III), l'insulina isofano o NPH (*Neutral Protamine Hagedorn*) e la formulazione di insulina *long-acting* detta ultralenta, infatti, non mimano l'effetto basale richiesto, avendo un profilo con un picco e una durata d'azione brevi e, aspetto questo di estrema rilevanza clinica, notevole variabilità dell'assorbimento sottocutaneo¹⁶.

L'insulina glargine (Fig. 2): dopo iniezione, nel s.c. (pH neutro), la soluzione acida di glargine (pH 4), microprecipita in aggregati stabilizzati. Poi, la lenta dissoluzione di esameri di glargine dai microprecipitati, la libera in modo graduale con conseguente azione prolungata nel tempo. La Figura 3 mostra la differenza della cinetica tra glargine vs. insulina isolano¹⁶, la prima priva di picco d'azione, con uno stabile *plateau* di insulina libera durante il periodo notturno e con profilo cinetico riproducibile e simile a quello della secrezione dell'insulina basale endogena, la seconda che manifesta un'inizio di attività dopo 1-2 ore, picco d'azione molto variabile (6-14 ore) e durata di 16-24 ore o più (Tab. III). L'efficacia sul mantenimento del compenso glicemico

Tabella III. Farmacocinetica delle più comuni insuline utilizzate¹⁵.

| INSULINA O ANALOGO DELL'INSULINA | NOME E CITTÀ DEL PRODUTTORE | PROFILO D'AZIONE, ORE | |
|--|---|-----------------------|---------------|
| | | ONSET | PICCO |
| <i>Ultra-rapid-acting</i> | | | |
| Insulina lispro (Humalog) | Eli Lilly, Indianapolis, IN, USA | 0,2-0,5 | 0,5-2 |
| Insulina aspart (Novolog) | Novo Nordisk, Bagsvaerd, Danimarca | 0,2-0,5 | 0,5-2 |
| Insulina glulisina (Apidra) | Aventis Pharmaceuticals, Inc., Bridgewater, NJ, USA | 0,2-0,5 | 0,5-2 |
| <i>Short-acting</i> | | | |
| Regolare (umana) Humulin R/Novolin R | Eli Lilly, Indianapolis, IN, USA | 0,5-1 | 2-3 |
| U-500 (umana) [†] | | | |
| <i>Intermediate-acting</i> | | | |
| NPH (umana) Humulin N/Novolin N | Eli Lilly, Indianapolis, IN, USA | 1,5-4 | 4-10 |
| Insulina detemir (Levemir) | Novo Nordisk, Bagsvaerd, Danimarca | 1-3 | 9-sconosciuto |
| <i>Long-acting</i> | | | |
| Insulina glargine (Lantus) | Aventis Pharmaceuticals, Inc., Bridgewater, NJ, USA | 1-3 | No |
| <i>Pre-miscelate (umana)[‡]</i> | | | |
| 70/30 Humulin/Novolin (70% NPH, 30% regolare) | Eli Lilly, Indianapolis, IN, USA | 0,5-1 | 3-12 |
| 50/50 Humulin (50% NPH, 50% regolare) | Eli Lilly, Indianapolis, IN, USA | 0,5-1 | 2-12 |
| <i>Pre-miscelate (analoghi dell'insulina)</i> | | | |
| 75/25 Humalog (75% NPL, 25% lispro) | Eli Lilly, Indianapolis, IN, USA | 0,2-0,5 | 1-4 |
| 50/50 Humalog (50% NPL, 50% lispro) | Eli Lilly, Indianapolis, IN, USA | 0,2-0,5 | 1-4 |
| 70/30 Novolog Neutral (70% protamina aspart, 30% aspart) | Novo Nordisk, Bagsvaerd, Danimarca | 0,2-0,5 | 1-4 |

NPH: *Neutral Protamine Hagedorn*; NP: *Neutral Protamine Lispro*; [†] Tutte le preparazioni disponibili in USA sono concentrate: U-100 (100 U/mL); [‡] Pre-miscelate con differenti proporzioni di NPH a insulina regolare sono disponibili anche in Europa.

è pari alle insuline ad azione intermedia, ma ci sono sostanziali differenze circa l'incidenza degli episodi ipoglicemici. Tutto ciò è emerso con chiarezza dallo studio *The Treat-to-Target Trial*¹⁷ che ha confrontato efficacia ed effetti collaterali dell'insulina glargine vs. l'insulina isofano. Il trial multicentrico della durata di 24 settimane, ha coinvolto 756 DMT2 in sovrappeso con valori di A1c > 7,5% in trattamento con uno o due agenti orali. Le unità di insulina somministrate alla sera, venivano aumentate fino al raggiungimento di glicemia a digiuno < 100 mg/dl.

Le Figure 4 e 5 mostrano, rispettivamente l'andamento dei valori della glicemia, A1c ed eventi ipoglicemici con i due trattamenti. Dalle figure emerge che, a parità di valori glicemici e di A1c, i DMT2 in trattamento con glargine sviluppavano un significativo minor numero di episodi della complicanza acuta. La conclusione degli Autori fu che l'aggiunta di insulina ai DMT2 in terapia orale permette di raggiungere (analogamente all'insulina isofano) i target glicemici nella maggioranza dei soggetti in sovrappeso, ma la glargine è responsabile di un significativo minor numero di episodi ipoglicemici rispetto all'isofano riducendo, quindi, una delle più solide barriere che limitano l'uso dell'insulina nel DMT2.

È disponibile oggi anche una seconda insulina analogo *long-acting* (detemir). Questa è un'insulina acilata con acido miristico e, a differenza della glargine, non presenta una fase di precipitazione, ma, dopo essersi legata all'albumina sia nel sito di iniezione sia in circolo, presenta un assorbimento lento, graduale e costante. L'insulina detemir è somministrabile 1 o 2 volte al giorno, presenta una riduzione del rischio di ipoglicemia notturna quando confrontata con l'insulina isofano e induce un significativo miglioramento dei livelli glicemici e dell'A1c.

Differenze e ripercussioni pratiche tra gli analoghi *long-acting*

Questo aspetto assume una rilevante importanza nella scelta dello *starting-therapy* insulinico in Medicina Generale.

Una recente trial randomizzato, multinazionale, aperto della durata di 52 settimane che ha confrontato in 582 DMT2 (A1c 7,5-10,0%) insuline-naïve e in trattamento con agenti orali, l'effetto

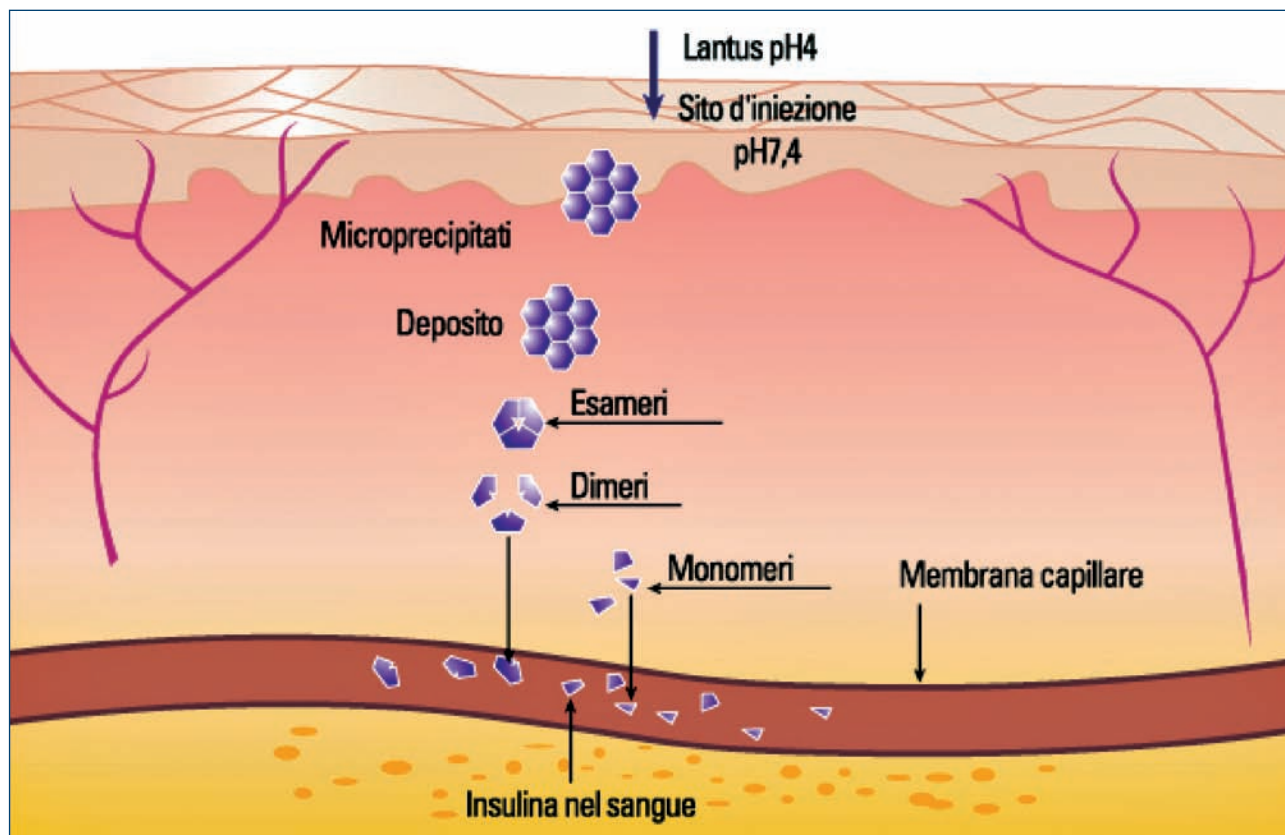


Figura 2.

Analogo *long-acting* insulina glargine: meccanismo d'azione.

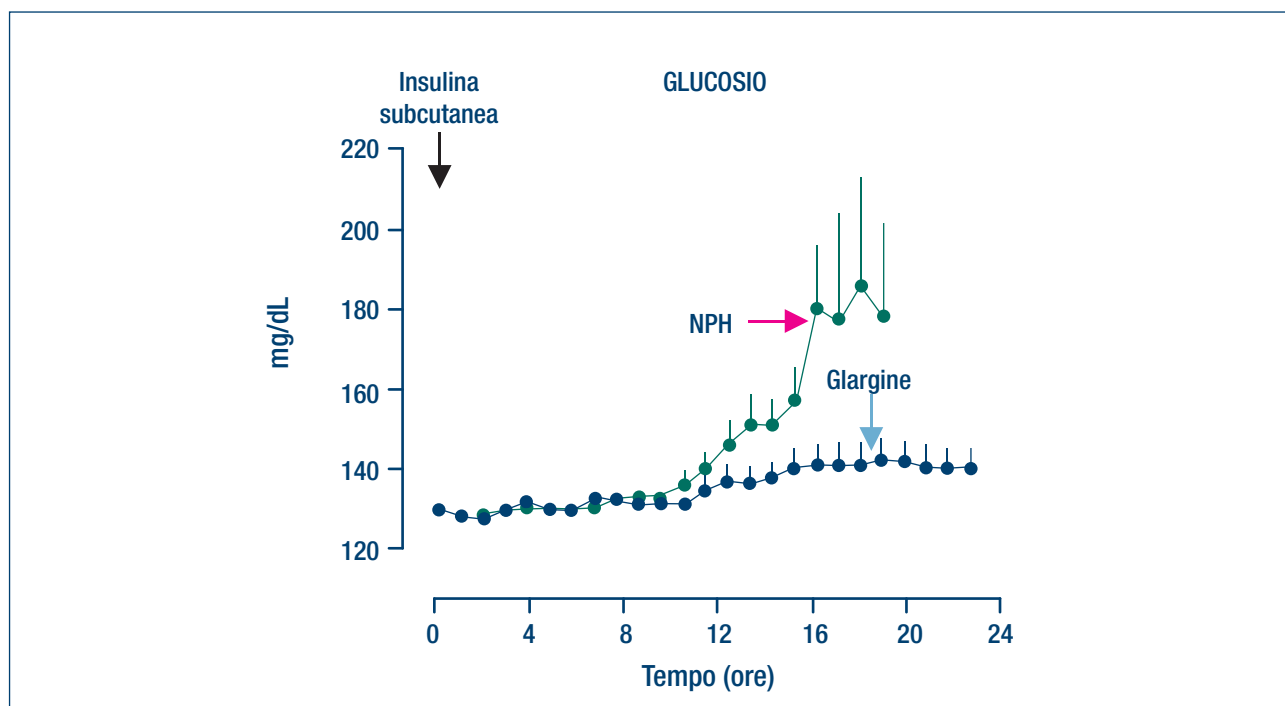


Figura 3.

Cinetica dell'insulina glargine vs. insulina isofano.

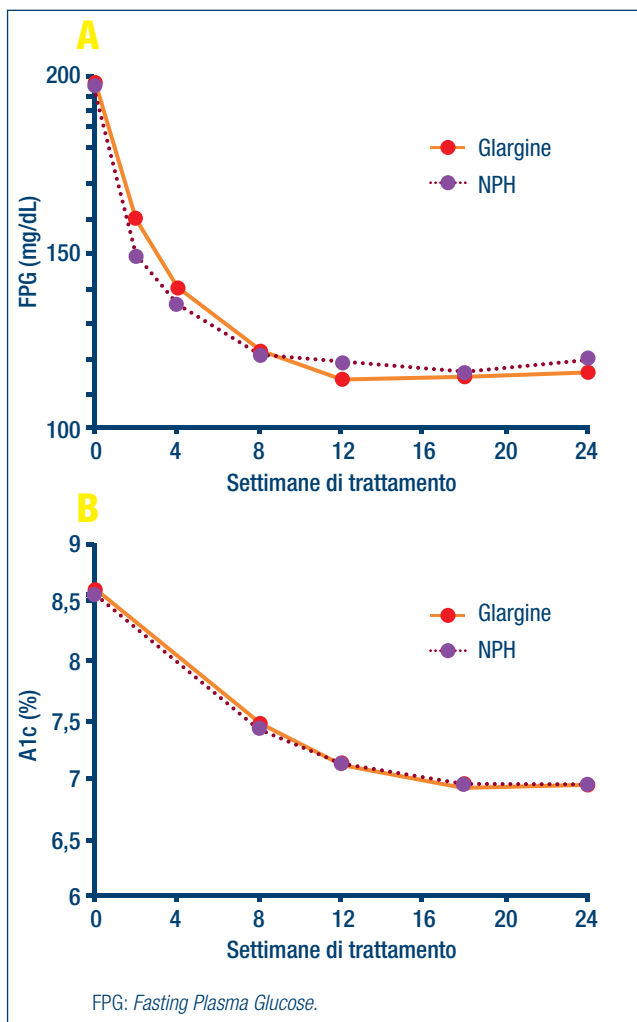


Figura 4. Valori glicemici e di emoglobina glicata durante lo studio *The Treat-to-Target*¹⁷.

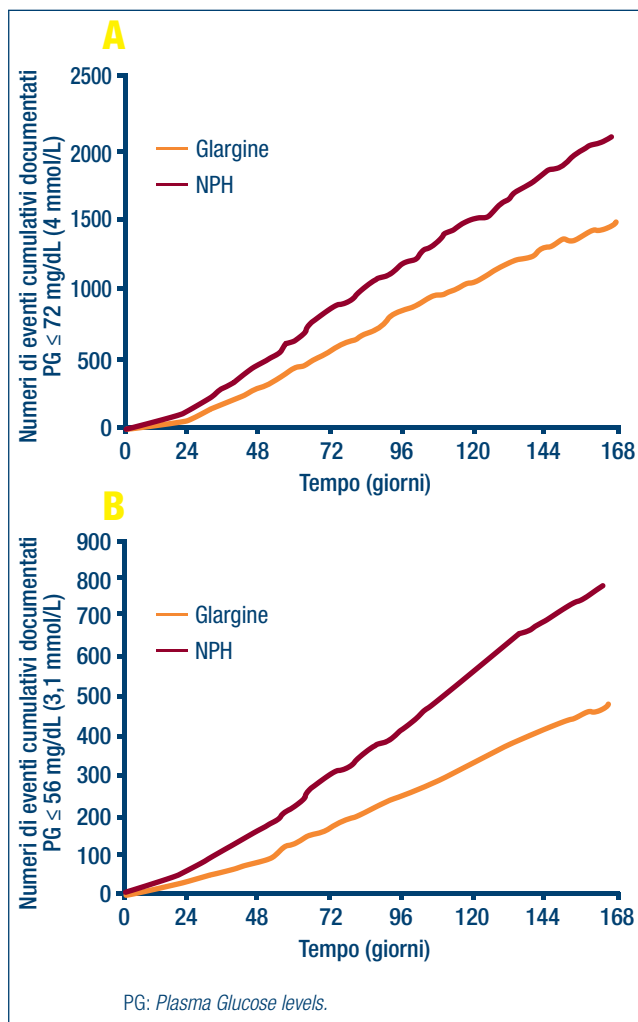


Figura 5. Eventi ipoglicemici durante lo studio *The Treat-to-Target*¹⁷.

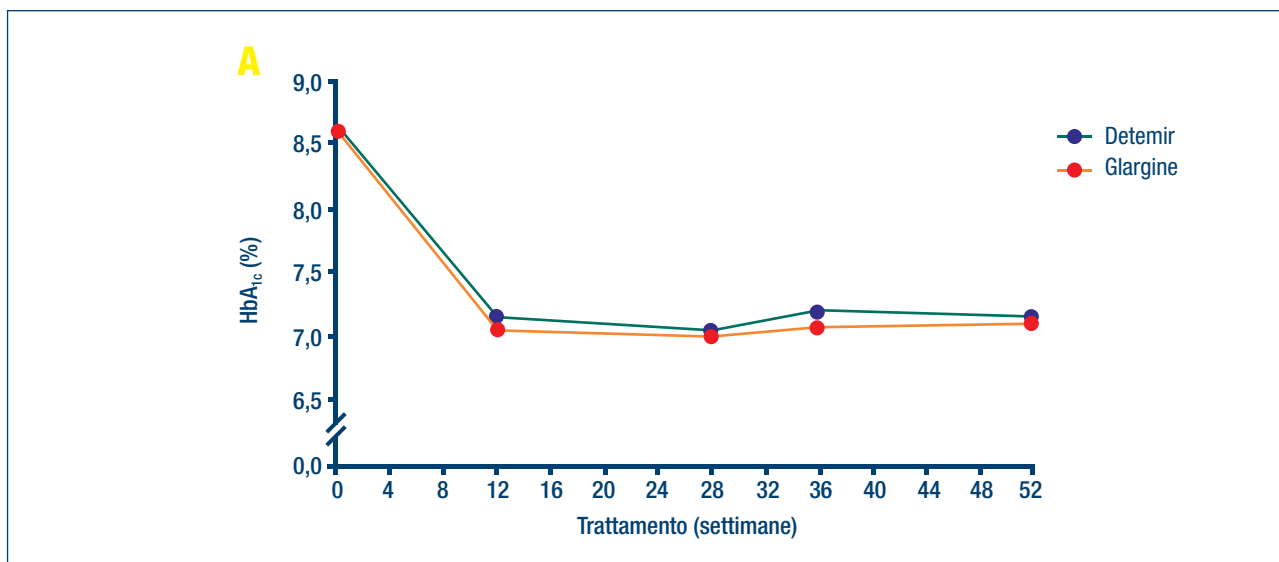


Figura 6. Valori di emoglobina glicata nello studio di Rosenstock et al. che confronta insulina detemir vs. insulina glargine¹⁸.

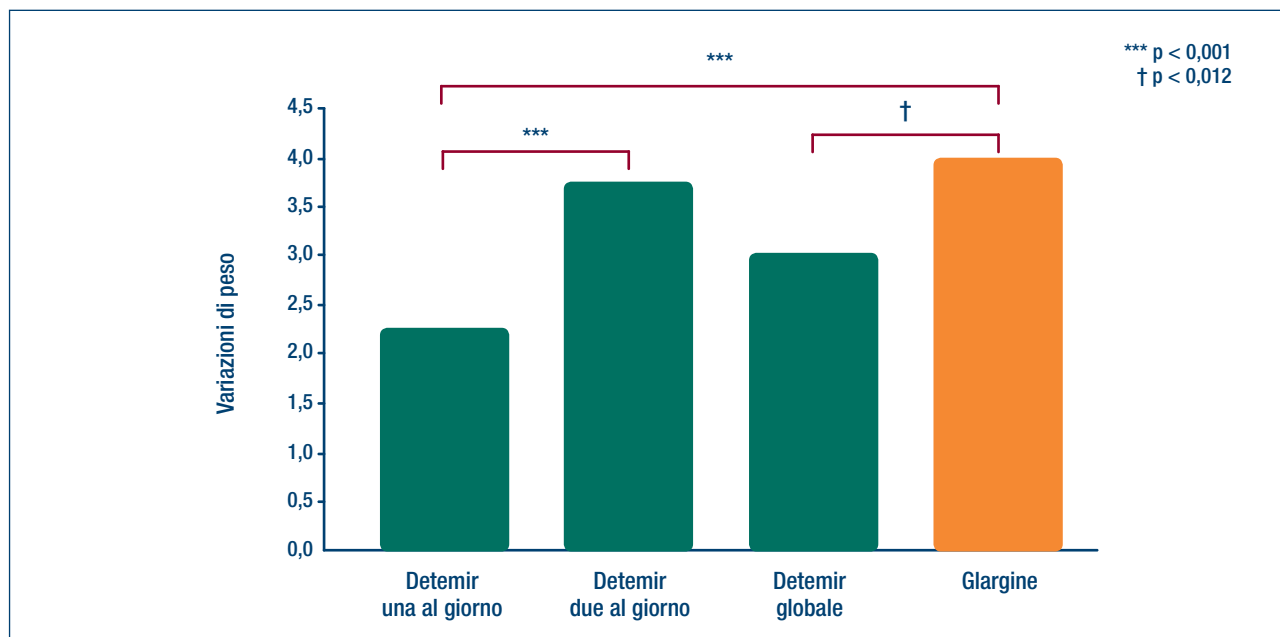


Figura 7.

Media della variazione del peso corporeo nello studio di Rosenstock et al. che confronta insulina detemir vs. insulina glargine ¹⁸.

dell'aggiunta di una iniezione serale di insulina detemir o glargine aumentando le unità fino a raggiungere una glicemia a digiuno < 108 mg/dl. Nel caso il valore della glicemia pre-cena fosse stato > 126 mg/dl, il DMT2 randomizzato all'uso della detemir veniva invitato ad una seconda somministrazione della stessa insulina.

La Figura 6 evidenzia come, durante lo studio, il decorso dei valori di A1c nelle due popolazioni di DMT2 in trattamento con le diverse insuline fosse sostanzialmente sovrapponibile. Il 45% dei DMT2 in trattamento con detemir completarono lo studio con un'unica somministrazione giornaliera di insulina, mentre il 55% ne richiesero due.

Di tutti i DMT2 reclutati, il 52% raggiunsero, al termine dello studio, il valore di A1c < 7,0%, di questi il 33% trattati con detemir e il 35% con glargine lo ottennero senza rimarcare alcun evento ipoglicemico. Interessante rilevare che, durante lo studio, gli episodi ipoglicemici furono estremamente ridotti: 5,8 vs. 6,2 episodi/paziente/anno con detemir e glargine rispettivamente (rischio relativo: 0,94-96% intervallo di confidenza 0,71-1,25). Rassicurante anche conoscere che gli episodi di ipoglicemia grave, che necessitavano dell'intervento di caregiver per la risoluzione, erano estremamente rari, specialmente nelle ore notturne, con entrambe le insuline.

Di estrema utilità sono le considerazioni pratiche che lo studio ha permesso di apprendere circa un'altra barriera all'uso dell'insulina: l'incremento del peso corporeo. È noto, infatti, che il trattamento insulinico è associato ad un aumento del peso corporeo di circa 2-4 kg ¹. La Figura 7 evidenzia la variazione del peso con i due analoghi *long-acting*. Incremento di 3,0 vs. 3,9 kg rispettivamente con detemir e glargine (p = 0,01). I DMT2

che completarono lo studio con una sola somministrazione di detemir ebbero una significativa riduzione dell'incremento del peso rispetto a quelli con glargine (2,3 vs. 3,9 kg, p = 0,04); nessuna differenza per i DMT2 con due detemir/die vs. glargine (3,7 vs. 3,9 kg, p = ns).

La strategia generale del trattamento insulinico: lo *starting-therapy*

Il lavoro pubblicato da Monnier et al. ¹⁹ che mostra la variazione del contributo della glicemia a digiuno e post-prandiale nel determinismo dei valori di A1c (Fig. 8) chiarisce ampiamente perché la strategia generale dell'inizio del trattamento insulinico preveda di correggere prima la glicemia a digiuno con l'impiego preferibilmente di un'analogo *long-acting* ¹.

Come mostrato in Figura 8, per valori di A1c > 10,2% la responsabilità dell'iperglicemia a digiuno è > 70%. Questo contributo diminuisce con il decrescere dei livelli di A1c.

Questa conoscenza offre un significativo apporto circa la corretta scelta da intraprendere nella pratica clinica invitando ad abbassare la glicemia a digiuno quando i valori di A1c sono elevati. In questo caso è proprio l'uso di una insulina basale ad avere la più alta probabilità di successo ¹⁹.

La Tabella IV offre due semplici validati schemi di titolazione dell'insulina analogo *long-acting* ^{1 12 17} che hanno il merito di essere semplici nell'uso e consentire, con estrema facilità, di correggere il titolo delle unità di insulina in funzione dei valori della glicemia a digiuno. Lo schema proposto ^{1 17} invita a partire con un dosaggio

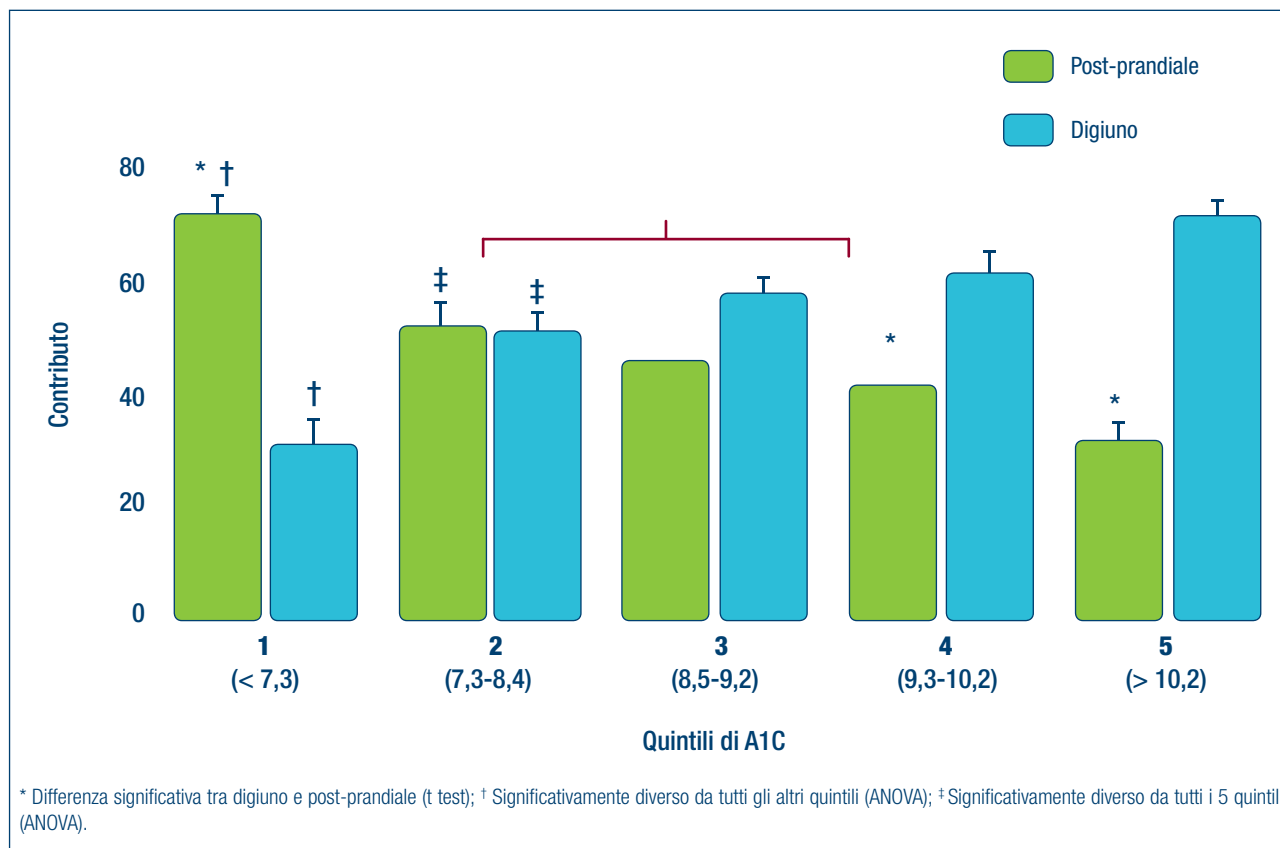


Figura 8.

Contributo relativo della glicemia a digiuno e post-prandiale sui valori di emoglobina glicata ¹⁹.

starting di 10 unità/sera dell'insulina analogo *long-acting*. A nostro giudizio, questo schema potrebbe rappresentare un validato riferimento per il MMG per lo *starting-therapy*.

Di rilevante utilità per il MMG sono le informazioni circa la gestione degli agenti anti-diabetici orali una volta intrapreso il trattamento con insulina analogo *long-acting*.

Possiamo affermare che il mantenimento degli agenti insulino-sensibilizzanti (metformina e glitazoni) è utilissimo perché capace di ridurre, a parità di valori glicemici raggiunti, il numero delle unità di insulina utilizzate ². È particolarmente indicato mantenere i glitazonici nei DMT2 che sperimentarono una buona risposta glicemica durante il loro trattamento precedente all'uso dell'insulina ². Gli agenti secretagoghi quali sulfaniluree e glinidi saranno necessari per evitare l'iperglicemia post-prandiale e quindi è bene che siano mantenuti con eventuali modifiche della loro dose in relazione ai valori glicemici particolarmente post-prandiali. Considerare l'eventuale sospensione in caso di ipoglicemia ².

Le incretine vanno sospese.

I secretagoghi vanno sospesi se all'insulina analogo *long-acting* si aggiunge un'insulina rapida (regolare o analogo breve) (Tab. III) instaurando un trattamento *basal-bolus*. L'uso dell'acarbose è teoricamente possibile, ma è bene sapere che può aumentare il rischio di ipoglicemia ².

L'ultima quesito pratico da chiarire potrebbe essere il seguente:

quali differenze tra la somministrazione serale o al mattino dell'analogo *long-acting*?

Uno studio pubblicato nel 2008 ² non mostrò alcuna differenza circa il miglioramento dell'A1c, dei valori di glicemia a digiuno, della percentuale dei DMT2 che raggiungevano il target di A1c < 7,0% e degli eventi ipoglicemici nei due bracci, mattina e sera, con l'uso dell'insulina glargine.

Il DMT2 che intraprende un trattamento insulinico deve contestualmente essere sottoposto a un programma educativo atto a insegnare e verificare la conoscenza della corretta modalità dell'iniezione, del sito di somministrazione e del modo di "conservare" l'insulina stessa. È, inoltre, fondamentale fornire le appropriate conoscenze per prevenire e affrontare correttamente le ipoglicemie. Il MMG, inoltre, dovrebbe valutare l'opportunità, per i soggetti ai quali si è data l'indicazione al trattamento con insulina, di incrementare la frequenza delle visite presso la struttura diabetologica di riferimento secondo i cardini della gestione integrata con il team diabetologico.

Conclusioni

Il DMT2 rappresenta, per l'odierna elevata prevalenza e per il suo atteso significativo aumento nel prossimo futuro, una delle maggiori sfide per la medicina moderna.

Tabella IV. Lo starting therapy e modalità di "titolazione" del trattamento con insulina in Medicina Generale.

| SCHEMA 1 ¹⁷ | |
|---|-------------------------------------|
| Inizio con insulina basale <i>bedtime</i> 10 IU/sera e adattare settimanalmente | |
| Strumento di monitoraggio dei valori di FPG da due giorni prima | Aumento dosaggio insulina (IU/sera) |
| ≥ 180 mg/dl (10 mmol/l) | 8 |
| 140-180 mg/dl (7,8-10 mmol/l) | 6 |
| 120-140 mg/dl (6,7-7,8 mmol/l) | 4 |
| 100-120 mg/dl (5,6-6,7 mmol/l) | 2 |

| SCHEMA 2 ¹² | |
|-------------------------------------|------------------|
| Valori maggiori (ultimi 3-7 giorni) | Cambiamento dose |
| < 80 mg/dl | -2 unità |
| 80-109 mg/dl | No cambiamenti |
| 110-139 mg/dl | +2 unità |
| 140-170 mg/dl | +4 unità |
| ≥ 180 mg/dl | +6 unità |

Questa era l'introduzione di una *review* il cui titolo e sottotitolo sono estremamente eloquenti: "Abbiamo le evidenze, necessita agire per migliorare le cure del diabete. Ritardare il trattamento è chiaramente indifendibile dato la mole di evidenze che mostrano che il diabete può essere efficacemente trattato"²⁰.

La "chiave" per un'efficace trattamento passa, anche, dall'acquisizione da parte del MMG di saper intraprendere e gestire un validato *starting-therapy* insulinico con un'analogo *long-acting* oggi a disposizione, in considerazione degli accertati vantaggi di un trattamento sempre più precoce del DMT2 con insulina.

L'articolo si prefigge questo obiettivo alla luce della sostanziale immobilità della prevalenza dell'uso dell'insulina nel corso degli ultimi anni, come rilevato in Tabella II.

Dalle conclusioni degli Autori del *The Treat-to-Target Trial*¹⁷ emerge come lo *starting-therapy* qui suggerito possa essere capace di migliorare in modo significativo il compenso glicemico e, aspetto di estrema rilevanza, ridurre compiutamente gli episodi della complicanza acuta più temibile del trattamento con insulina: l'ipoglicemia.

Questo traguardo consente di superare probabilmente, per il medico, la barriera più coriacea relativa alla limitazione dell'uso dell'insulina.

Riteniamo che lo schema dello *starting-therapy* insulinico, come proposto in Tabella IV, sia semplice e di reale facile applicazione in Medicina Generale. Condividiamo le conclusioni di Michael J. Fowler dell'*University Medical Center* di Nashville (USA), che in un recente articolo²⁰ asserisce come "... la buona conoscenza della farmacocinetica dell'azione dell'insulina e del management dei regimi insulinici consenta al medico e al paziente di controllare i livelli glicemici nella maggior parte dei casi".

Bibliografia

- Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, Heine RJ, Holman RR, Sherwin R, et al. *Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy. A consensus statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes.* Diabetes Care 2006;29:1963-72.
- National Collaborating Centre for Chronic Conditions. *Type 2 Diabetes. National clinical guideline for management in primary and secondary care (update).* London: Royal College of Physicians 2008.
- Fedele D. *La terapia insulinica nel diabete tipo 2.* G It Diabetol Metab 2006;26:10-7.
- Palombo PJ. *The case for insulin treatment early in type 2 diabetes.* Cleve Clin J Med 2004;71:385-6.
- Cordera R, Cucinotta D, De Cosmo S, De Micheli A, Pontiroli A, Sesti G; per il Gruppo di Lavoro Intersocietario Associazione Medici Diabetologi e Società Italiana di Diabetologia. *Il fallimento secondario degli ipoglicemizzanti orali nel diabete mellito tipo 2: inquadramento fisiopatologico ed approccio terapeutico.* Il Diabete 2008;20:57-81.
- Turner RC, Cull CA, Frighi V, Holman RR. *Glycemic control with diet, sulfonylurea, metformin, or insulin in patients with type 2 diabetes mellitus: progressive requirement for multiple therapies (UKPDS 49). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group.* JAMA 1999;281:2005-12.
- Associazione Medici Diabetologi (AMD), Società Italiana di Diabetologia (SID), Diabete Italia. *Standard italiani per la cura del diabete mellito. Linee-guida e raccomandazioni.* Torino: Infomedica 2007.
- V Report Health Search. Istituto di Ricerca della Società Italiana di Medicina Generale. Pisa: Pacini Editore 2008.
- Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, Ferrannini E, Holman RRH, Sherwin R, et al. *Medical management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy. A consensus statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes.* Diabetes Care 2009;32:193-203.

- ¹⁰ Funnell MM. *Overcoming barriers to the initiation of insulin therapy*. Clin Diabetes 2007;25:36-8.
- ¹¹ Van Avendonk MJP, Gorter KJ, Van den Donk M, Rutten GEHM. *Insulin therapy in type 2 diabetes is no longer a secondary care activity in the Netherlands*. Prim Care Diabetes 2009;3:23-8.
- ¹² Hirsch IB, Bergenstal RM, Parin CG, Wright E, Buse JB. *A real-world approach to insulin therapy in primary care practice*. Clin Diabetes 2005;23:78-86.
- ¹³ Shah BR, Hux JE, Lapacis A, Zinman B, Van Walraven CV. *Clinical inertia in response to inadequate glycemic control*. Diabetes Care 2005;28:600-6.
- ¹⁴ Mayfield JA, White RD. *Insulin therapy for type 2 diabetes: rescue, augmentation, and replacement of beta-cell function*. Am Fam Physician 2004;70:470-500.
- ¹⁵ Mooradian AD, Bernbaum M, Albert SG. *Narrative review: a rational approach to starting insulin therapy*. Ann Intern Med 2006;145:125-34.
- ¹⁶ Bolli GB, Owens DR. *Insulin glargine*. Lancet 2000;356:443-4.
- ¹⁷ Riddle MC, Rosenstock J, Gerich J; on behalf of the Insulin Glargine 4002 Study Investigators. *The Treat-to-Target Trial. Randomized addition of glargine or human NPH insulin to oral therapy of type 2 diabetic patients*. Diabetes Care 2003;26:3080-6.
- ¹⁸ Rosenstock J, Davies M, Home PD, Larsen J, Koenen C, Schernthaner G. *A randomised, 52-week, treat-to-target trial comparing insulin detemir with insulin glargine when administered as add-on to glucose-lowering drugs in insulin-naïve people with type 2 diabetes*. Diabetologia 2008;51:408-16.
- ¹⁹ Monnier L, Lapinski H, Colette C. *Contributions of fasting and postprandial plasma glucose increments to the overall diurnal hyperglycemia of type 2 diabetic patients: variations with increasing levels of HbA_{1c}*. Diabetes Care 2003;26:881-5.
- ²⁰ Fowler MJ. *Diabetes treatment, part 3: insulin and incretins*. Clin Diabetes 2008;26:35-9.

1. **L'incidenza annua del fallimento secondario agli antidiabetici orali tale da richiedere l'inizio della terapia insulinica nel diabete mellito tipo 2 è del:**
 - a. 0,1-4%
 - b. 5-20%
 - c. 20-30%
 - d. 30-40%
2. **In quale delle seguenti condizioni, in genere, NON è indicato l'inizio di una terapia insulinica nel diabete mellito di tipo 2 (quindi intendendo che in tutte le altre l'utilizzo è appropriato)?**
 - a. ripetute glicemie a digiuno > 250 mg/dl
 - b. ripetute glicemie post-prandiale > 300 mg/dl
 - c. emoglobina glicata (HbA_{1c}) > 10%
 - d. intolleranza alla metformina, ma non agli altri antidiabetici orali
3. **Quale caratteristica differenzia le insuline *long-acting* dalle altre insuline ad azione intermedia (isofano o NPH)?**
 - a. il suo picco d'azione è più basso rispetto all'insulina isofano
 - b. il suo profilo farmacodinamico è simile a quello della secrezione dell'insulina basale endogena
 - c. può essere somministrata per via intramuscolare
 - d. la durata d'azione è molto più lunga (36 ore)
4. **Il *The Treat-to-Target Trial* ha dimostrato che l'insulina glargine rispetto all'insulina isofano:**
 - a. è responsabile di un significativo minor numero di episodi ipoglicemici
 - b. permette di raggiungere il target di emoglobina glicata in un maggior numero di casi
 - c. provoca minori fenomeni allergici locali
 - d. è responsabile di un significativo maggior numero di episodi ipoglicemici
5. **La posologia dell'insulina glargine per lo *starting therapy* nel diabete mellito di tipo 2, indipendentemente dal peso del paziente, è di:**
 - a. 5 UI
 - b. 10 UI
 - c. 15 UI
 - d. 20 UI
6. **L'insulina glargine deve essere somministrata:**
 - a. al mattino prima di colazione
 - b. la sera dopo cena
 - c. a pranzo
 - d. orario indifferente

La stratificazione dei pazienti diabetici in classi di isocomplessità ed isorisorse: obiettivi e metodi

Riassunto

La riorganizzazione dell'assistenza alle persone con diabete richiede anche la stratificazione della patologia in classi crescenti di complessità clinica e gestionale.

I sistemi di stratificazione di gruppi di pazienti si stanno sviluppando rapidamente in questi ultimi anni, poiché, solo di recente, si sono resi disponibili strumenti elettronici di archiviazione delle informazioni cliniche che permettono queste operazioni in modo semplice e rapido.

È evidente che l'esatta definizione di ogni classe (specie in campo diabetologico) permette di:

- attivare uno specifico e appropriato percorso di cura e la "presa in carico" da parte di professionisti competenti;
- determinare il "peso clinico" (in termini di carico assistenziale) di ogni isogruppo;
- determinare il peso economico e quindi gruppi di isorisorse;
- sviluppare scenari di *clinical governance*.

Sono stati sviluppati diversi metodi per stratificare in isogruppi i pazienti con pluripatologie (*Diagnosis Related Group* [DRG]; Banca Dati Assistito [BDA]; *Charlson Comorbidity Index* [CCI]), che sono brevemente illustrati con i loro limiti e vantaggi.

A partire, invece, dal *National Case-mix Office* del Sistema Sanitario Nazionale inglese che tiene conto delle molte variabili clinico-organizzative che contribuiscono a determinarne la complessità di una patologia e/o condizione, si propongono tre modelli di stratificazione dei pazienti diabetici, ognuno dei quali ha finalità e obiettivi diversi.

La stadiazione (*triage*) in base a classi crescenti di complessità gestionale ha l'obiettivo di favorire la presa in carico della persona con diabete in base al ruolo e alle competenze di ciascun attore in un determinato momento del processo di cura, sulla base delle proprie funzioni, conoscenze e ruolo e in base all'attuale livello di complessità gestionale.

La stadiazione clinica ai fini dell'appropriata terapia ha l'obiettivo d'identificare classi di pazienti in cui alcuni farmaci sono più appropriati, per semplificare e ottimizzare le scelte terapeutiche aumentando la sicurezza dei pazienti.

La stadiazione clinica in base alle complicanze, ai fattori di rischio cardiovascolare, al compenso metabolico e al tipo di trattamento antidiabetico ha l'obiettivo di definire meglio il *case-mix* di complessità presente nella popolazione dei diabetici assistiti.

La stratificazione dei pazienti diabetici: razionale e obiettivi

L'elevata incidenza e prevalenza del diabete richiedono una profonda rivisitazione dei modelli assistenziali, che passa anche attraverso una stratificazione della patologia in classi crescenti di complessità clinica e gestionale.

I sistemi di stratificazione di gruppi di pazienti si stanno sviluppando rapidamente in questi ultimi anni, poiché solo di recente si sono resi disponibili strumenti elettronici di archiviazione delle informazioni cliniche, che permettono queste operazioni in modo semplice e rapido.

La necessità d'individuare metodiche agevoli ed efficaci per misurare il grado di complessità

Gerardo Medea

Area Metabolica SIMG, Brescia

PAROLE CHIAVE

Stratificazione dei pazienti diabetici •
Isogruppi • Isocomplessità • Isocosti •
Copatologie

CORRISPONDENZA

medea.gerardo@simg.it

MEDIA

assistenziale delle persone con diabete o più in generale di bacini di utenza diversi (*case-mix*) è importante non solo per l'economia sanitaria, ma anche per migliorare l'efficacia e l'efficienza del sistema oltre che per la ricerca clinica.

La variabilità dei diversi quadri clinici (determinati dalla combinazione dei fattori di rischio e delle complicanze in vario stadio evolutivo) determinano, infatti, la presenza nelle persone con diabete di tutti i livelli assistenziali con i più disparati quadri clinici: dallo stadio "assenza di complicanze", fino al livello massimo di complessità vale a dire "la cura in terapia intensiva".

È evidente che l'esatta definizione di ogni classe permette di:

- attivare uno specifico e appropriato percorso di cura e la "presa in carico" da parte di professionisti competenti. Prendere in carico una persona con diabete vuol dire, infatti, assisterla in un determinato momento del processo di cura, sulla base delle proprie funzioni, conoscenze e ruolo, in coerenza con i percorsi diagnostico-terapeutici, senza eccessi e carenze non giustificate e avendo come punto di riferimento il programma di assistenza concordato per il singolo paziente;
- determinare il "peso clinico" (in termini di carico assistenziale) di ogni isogruppo, funzionale all'ergonomia di ogni modulo assistenziale (singolo medico di medicina generale (MMG), gruppo di cure primarie, team diabetologico, ecc.);
- determinare il peso economico e quindi gruppi di isorisorse, con la possibilità di pianificare gli interventi e le risorse necessarie. La complessità delle cure è, difatti, uno dei parametri (insieme all'età, l'appropriatezza, l'inadeguatezza e i DRG) che si possono utilizzare per definire i "costi standard", necessari per mettere a regime la spesa sanitaria e renderla uniforme sul territorio nazionale;
- sviluppare scenari di clinical governance mediante i quali si potranno prevedere gli effetti clinici e farmaco-economici derivanti dalle modifiche degli interventi sanitari e degli outcome.

Metodi di classificazione dei gruppi di pazienti

Sono stati sviluppati diversi metodi per stratificare in isogruppi i pazienti con pluripatologie. Di seguito sono descritti i più conosciuti.

Diagnosis Related Group

Il più noto metodo di classificazione di gruppi di pazienti è il sistema per gruppi relativi di diagnosi che, sulla base di diagnosi e/o procedure, classifica gli episodi acuti di ricovero in gruppi di similare attesa nell'uso delle risorse.

I DRG fin dalla loro prima introduzione hanno ispirato numerose imitazioni (DRG australiani, *Clinician Major Groups* [CMGs] canadesi, *Groupe Homogène de Malades* [GHM] francesi, *Healthcare Resource Group* [HRG] inglesi), anche se esse sono applicate sempre nel setting delle cure per acuti.

Il metodo è utile per comparare l'efficienza tra erogatori dello stesso servizio e permettere ai *providers* di essere pagati per unità di prodotto erogato. Il limite principale dei DRG è che il sistema non esprime la certezza che il prodotto erogato sia stato erogato

alla persona giusta ed in modo appropriato e che quindi sia stato di buona qualità. È ovvio, infine, che essi non possono esseri applicati nel setting delle cure primarie, dove i processi assistenziali sono orientati prevalentemente alla cura delle patologie croniche e seguono iter gestionali diversi.

Charlson Comorbidity Index

Il CCI è un metodo affidabile per misurare la comorbidità; esso è stato validato in numerose esperienze e i valori che produce risultano ben correlati con i dati di mortalità, morbilità e consumo di risorse sanitarie.

Il metodo è stato recentemente applicato e validato anche nel setting della Medicina Generale (MG) ¹.

L'indice viene costruito in base alla presenza o meno nel singolo paziente di 19 patologie traccianti (Tab. I), ciascuna delle quali contribuisce allo *score* con un punteggio che può variare da 1 a 6; la somma dei punteggi riferibili alle malattie coesistenti in un soggetto viene quindi ponderata per l'età del paziente. Il modello può essere adattato (attraverso molteplici fattori di correzione) per calcolare il costo dei diversi isogruppi.

Tabella I. Le 19 patologie traccianti del Charlson Comorbidity Index e loro punteggio/peso.

| CONDIZIONI | PESO |
|-----------------------------------|------|
| Scompenso cardiaco congestizio | 1 |
| Infarto del miocardio | 1 |
| Malattia vascolare periferica | 1 |
| Malattia cerebrovascolare | 1 |
| Demenza | 1 |
| Malattia cronica polmonare | 1 |
| Malattie del tessuto connettivo | 1 |
| Ulcera | 1 |
| Malattia del fegato lieve | 1 |
| Diabete | 1 |
| Depressione | 1 |
| Uso di warfarin | 1 |
| Iperensione | 1 |
| Emiplegia | 2 |
| Malattia del fegato media o grave | 2 |
| Diabete con organi danneggiati | 2 |
| Qualche tumore | 2 |
| Leucemia | 2 |
| Linfoma | 2 |
| Pelle ulcerosa/cellulite | 2 |
| Malattia del fegato media o grave | 3 |
| Cancro | 6 |
| AIDS | 6 |

In corsivo sono riportati i nuovi aggiunti all'esistente *comorbidity index*.

L'intero *range* del CCI è compreso tra 0 a 43 ma, nonostante l'ampiezza del *range*, uno *score* già uguale o superiore a 5 è in genere espressione di grave impegno clinico.

Nell'ambito della MG una corretta determinazione del *case-mix* individuale può consentire una definizione più congrua ed equa del consumo di risorse rispetto al semplice scostamento da valori "medi" di spesa o di consumo ².

Questo significa che medici con elevata spesa (farmaceutica o diagnostica) pro capite rispetto ad una media di un determinato gruppo possono risultare, invece, in linea rispetto ad un'allocatione delle risorse ponderata per *case-mix* ³.

A fronte della semplicità e rapidità di calcolo, il CCI non tiene tuttavia conto delle molteplici variabili cliniche presenti all'interno di una patologia cronica, mentre lo *score* che ne deriva non è immediatamente traducibile in termini di carico assistenziale, pianificazione degli interventi e coinvolgimento professionale.

La Banca Dati Assistito

Alcune Aziende Sanitarie Locali (ASL) (in cui è possibile l'archiviazione elettronica delle ricette e delle Schede di Dimissione Ospedaliera, SDO) si sono dotate di un sistema che consente di individuare fra la popolazione assistita tutti i soggetti che hanno patologie croniche, le co-patologie associate, l'entità di presa in carico da parte dei MMG, con la possibilità di costruire i profili di costo e di gravità dei pazienti ⁴⁻⁵.

L'estrazione dei dati è ottenuta di solito mediante il *linkage* dei seguenti database: Anagrafe Sanitaria Assistiti, Archivio Prescrizioni Farmaceutiche, Anagrafe Assistiti Esenti per Patologia; SDO, Archivio Assistenza Specialistica Ambulatoriale, in modo da ottenere per ogni assistito il costo relativo alla spesa a carico del Servizio Sanitario Nazionale.

Nella Tabella II, per esempio, sono presentate le forme di diabete associato alle copatologie più frequenti derivanti dalla BDA dell'ASL di Brescia ⁵.

Grazie a questa stratificazione la BDA permette facilmente di de-

terminare i costi per ogni isogruppo sommando le prestazioni erogate ai pazienti facenti parte del gruppo.

Per esempio, sempre dai dati dell'ASL di Brescia, sul totale della popolazione diabetica il costo medio pro capite è pari a 2839 euro, ma se il soggetto è affetto dalla malattia nella sola forma isolata e senza altri fattori di rischio, tale costo diminuisce a 892 euro; il costo aumenta progressivamente, arrivando fino a 6365 euro con quattro associazioni patologiche.

Alcune proposte di stadiazione dei pazienti diabetici

Il *National Case-mix Office* del Sistema Sanitario Nazionale inglese ⁶ ha proposto un semplice modello classificatorio in grado di sviluppare un più efficace management dell'assistenza delle patologie croniche e che tiene conto delle molte variabili clinico-organizzative che contribuiscono a determinarne la complessità. In pratica, per ogni patologia/paziente si tratta di prendere in considerazione due elementi: la *condizione* (che può essere costituita dai sintomi, una diagnosi, un problema) e l'*azione e/o il suo risultato* (una procedura diagnostica, un percorso di cura, il follow-up, una terapia, un outcome, l'efficienza della cura, ecc.). Essi possono essere rappresentati su una matrice a due assi le cui celle evidenziano tutte le possibili combinazioni dei processi di cura, anche se la scelta per definire gli isogruppi cadrà solo su alcune di esse (Tab. III).

In sintesi, ogni condizione si associa ad un'azione rilevante (il sintomo ad una procedura diagnostica, il follow-up ad un piano di cura, ecc.) e il loro incrocio rende possibile l'identificazione di gruppi di pazienti con simili bisogni assistenziali e presumibilmente simili costi.

La scelta dei gruppi rilevanti dipende da criteri epidemiologici, clinici, assistenziali o da altri criteri (anche soggettivi) ritenuti di volta in volta determinanti.

Tabella II. Età e rilevanza del diabete isolato o associato ad altre patologie ASL di Brescia anno 2005 ⁵.

| COPATOLOGIE | ASSISTITI | MASCHI | | | FEMMINE | | |
|---|------------------|----------------|-----------|-----------|----------------|-----------|-----------|
| | | NUMERO | RILEVANZA | ETÀ | NUMERO | RILEVANZA | ETÀ |
| Diabete isolato | 9600 | 5689 | 28,56% | 62 | 3911 | 21,80% | 62 |
| Diabete + cardiovasculopatie | 12.697 | 6065 | 30,45% | 67 | 6632 | 36,97% | 72 |
| Diabete + cardiovasculopatie + dislipidemie | 3580 | 2015 | 10,11% | 62 | 1565 | 8,72% | 72 |
| Diabete + cardiovasculopatie + neoplasie | 953 | 471 | 2,36% | 70 | 482 | 2,69% | 67 |
| Diabete + dislipidemie | 709 | 431 | 2,16% | 62 | 278 | 1,55% | 62 |
| Diabete + cardiovasculopatie + EGD | 901 | 420 | 2,11% | 72 | 481 | 2,68% | 77 |
| Diabete + cardiovasculopatie + neuropatie | 980 | 421 | 2,11% | 72 | 559 | 3,12% | 77 |
| Diabete + cardiovasculopatie + broncopneumopatie | 729 | 394 | 1,98% | 72 | 335 | 1,87% | 77 |
| Diabete + cardiovasculopatie + EGD + dislipidemie | 672 | 386 | 1,94% | 67 | 286 | 1,59% | 77 |
| Diabete isolato o associato | 37.862 | 19.921 | 100% | 67 | 17.941 | 100% | 72 |
| Totale ASL | 1.071.775 | 528.754 | | 37 | 543.021 | | 37 |

Tabella III. Matrice proposta dal National Case-mix Office per stadiare le patologie croniche⁶.

| | | Trattamento dei gruppi (azioni) | | | | |
|-----------------------|---|---------------------------------|---|---|---|---|
| | | A | B | C | D | E |
| Condizioni dei gruppi | 1 | | | | | |
| | 2 | | | | | |
| | 3 | | | | | |
| | 4 | | | | | |
| | 5 | | | | | |
| | 6 | | | | | |
| | 7 | | | | | |
| | 8 | | | | | |
| | 9 | | | | | |

Partendo da questo modello di seguito si propongono tre ipotesi di stratificazione dei pazienti diabetici, ognuna delle quali ha finalità e obiettivi diversi.

1. Stadiazione (*triage*) in base a classi crescenti di complessità gestionale
L'obiettivo è favorire la presa in carico della persona con diabete in base al ruolo e alle competenze di ciascun attore in un determinato momento del processo di cura, sulla base delle proprie funzioni, conoscenze e ruolo e in base all'attuale livello di complessità gestionale (v. *Stadiazione dei pazienti diabetici ...*, p. 68).
2. Stadiazione clinica ai fini dell'appropriata terapia
L'obiettivo è identificare classi di pazienti in cui alcuni farmaci sono più appropriati, per semplificare e ottimizzare le scelte terapeutiche aumentando la sicurezza dei pazienti (v. *Stadiazione clinica dei pazienti ...*, p. 69).
3. Stadiazione clinica in base alle complicanze, ai fattori di rischio cardiovascolare, al compenso metabolico e al tipo di trattamento antidiabetico

Stadiazione dei pazienti diabetici (*triage*) in base a classi crescenti di complessità gestionale

Nota: la stadiazione (qui riportata in estrema sintesi) deriva da una proposta della Società Italiana di Medicina Generale (SIMG) e della Associazione Medici Diabetologi (AMD) inserita in un documento di consenso intersocietario in fase di elaborazione e approvazione

Classe 1

- Pazienti critici e/o fragili con complicanza e/o una situazione clinica per cui vi è un serio e grave pericolo per la vita o l'autosufficienza (es. infarto acuto, coma, intervento di by-pass, sepsi, amputazione, comunque ogni situazione che comporti un ricovero ospedaliero urgente)
- Interventi: ricovero
- Attori: team specialistico diabetologico, altri specialisti, reparti ospedalieri di cure intensive

Classe 2

- Pazienti che presentano una complicanza acuta in atto e che necessitano di un intervento specialistico urgente, anche in regime di ricovero, ma che non sono in immediato pericolo di vita e/o di disabilità (es. piede in gangrena, angioplastica, grave scompenso metabolico senza coma, recente e grave episodio di ipoglicemia con perdita di coscienza ma successivo recupero, paziente diabetico ricoverato in un reparto non di terapia intensiva, ecc.)
- Interventi: presa in carico da parte del team specialistico diabetologico e/o ricovero
- Attori: team specialistico diabetologico, altri specialisti, reparti ospedalieri non di cure intensive

Classe 3

- Pazienti che richiedono un intervento specialistico o multidisciplinare non urgente, ma comunque indifferibile (es. diabetico di nuova diagnosi per il quale è non differibile una definizione diagnostica, diabete in gravidanza, paziente con complicanza acuta in atto come l'ulcera del piede senza infezione, retinopatia proliferante)
- Interventi: presa in carico da parte del team specialistico diabetologico (assistenza diabetologia complessa: day service, day hospital)
- Attori: team specialistico diabetologico, MMG

Classe 4

- Pazienti diabetici con compenso metabolico instabile; pazienti non a target per i vari fattori di rischio cardiovascolare; pazienti in evoluzione rapida verso una qualsiasi complicanza; piede diabetico senza ulcera
- Interventi: presa in carico da parte del team specialistico diabetologico (assistenza diabetologia complessa: day service, day hospital, programmi educativi strutturati)
- Attori: team specialistico diabetologico, MMG

Classe 5

- Pazienti diabetici stabili, in buon compenso metabolico (emoglobina glicata (HbA_{1c}) < 7,0%) ed a target per i vari fattori di rischio cardiovascolare, senza complicanze evolutive in atto
- Interventi: monitoraggio su *adherence* e *compliance* ed efficacia dei trattamenti farmacologici e non farmacologici, follow-up, farmacovigilanza
- Attori: MMG e team specialistico diabetologico (Gestione Integrata)

Classe 6

- Pazienti diabetici caratterizzati dalla coesistenza di cronicità multiple e riduzione dell'autosufficienza (in molti casi allettati in modo permanente o prevalente)
- Interventi: assistenza domiciliare
- Attori: MMG, diabetologi, infermiera ASL e del MMG, altri specialisti, medico di continuità assistenziale

Classe 7

- Comprende tutta la popolazione generale sulla quale sono necessari interventi generali o specifici sullo stile di vita per ridurre il rischio di comparsa di un diabete tipo 2. Comprende anche i soggetti a rischio (alto o basso per diabete) sui quali il MMG deve attuare interventi di screening opportunistico per la diagnosi precoce di diabete mellito tipo 2
- Interventi: educazione sanitaria ai corretti stili di vita, screening opportunistico del diabete mellito tipo 2
- Attori: MMG

Stadiazione clinica dei pazienti diabetici ai fini di un'appropriata terapia

Nota bene: le indicazioni terapeutiche qui riportate derivano in gran parte da linee guida nazionali o internazionali le cui voci bibliografiche non sono citate, poiché l'articolo non nasce con l'intento di discuterle o proporle nell'uso pratico. L'obiettivo principale, infatti, è di dimostrare come sia possibile stadiare, con vari indicatori, i pazienti diabetici. È da considerare, infine, che alcune delle raccomandazioni contenute nel box derivano da opinioni di esperti qualificati, sia pur sostenute da evidenze di letteratura

- Età. Negli anziani:
 - evitare i segretagoghi a lunga emivita (glibenclamide) per il rischio di ipoglicemia
 - cautela nell'uso della metformina negli anziani con più di 80 anni per la possibile insufficienza renale cronica e il rischio di acidosi lattica (non utilizzare se la clearance creatinina è < 60 ml/min).
- Fasi iniziali della malattia. Preferire:
 - farmaci insulino-sensibilizzanti (metformina, glitazoni)
 - incretinomimetici i-DPP4 (*dipeptidyl peptidase-4*) (sitagliptin, vildagliptin), che hanno dimostrato di migliorare gli indicatori surrogati di funzione delle beta-cellule (indice Homa)
- Fasi avanzate della malattia:
 - di solito necessaria l'insulina
 - se le beta-cellule sono esaurite, inutile utilizzare sulfaniluree e incretinomimetici
- Soggetti normopeso o magri (probabile disfunzione beta-pancreatica):
 - escludere il diabete tipo 1 autoimmune a lento esordio (LADA) con il dosaggio degli anticorpi anti-glutammato decarbossilasi (GAD)
 - 1^a scelta: metformina
- Soggetti sovrappeso/obesi (molto probabile l'insulino-resistenza):
 - 1^a scelta la metformina
 - se necessario un secondo farmaco considerare l'exenatide (induce un significativo calo del peso)
- Ipertensione arteriosa:
 - no opzioni particolari per la scelta degli antidiabetici
 - per la terapia dell'ipertensione: 1^a scelta inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE-inibitori) specie se presente microalbuminuria/proteinuria; 2^a scelta sartani se presente intolleranza agli ACE-inibitori. In particolare:

- il telmisartan è efficace sull'insulino-resistenza
- il candesartan si è dimostrato efficace nel ridurre l'incidenza, ma non la progressione, della retinopatia nel diabete di tipo 1
- Dislipidemia (trigliceridi > 150 mg/dl, HDL nelle femmine < 50 mg/dl; HDL nei maschi < 40 mg/dl). Preferire:
 - la metformina (riduce i trigliceridi)
 - il pioglitazone (riduce i trigliceridi e aumenta il colesterolo-HDL)
- Valori dell'emoglobina glicata:
 - se 7-8,9%: in genere si utilizzano gli antidiabetici orali
 - se > 9-9,5% (o sintomi di scompenso): in genere si utilizza l'insulina (anche temporaneamente)
- Iperglicemia persistente (nonostante terapia con metformina)
 - se prevale l'iperglicemia a digiuno:
 - 1^a scelta glitazoni, sulfaniluree
 - se prevale l'iperglicemia postprandiale:
 - 1^a scelta: acarbose o sitagliptin, vildagliptin
 - 2^a scelta: repaglinide
- Soggetti con eventi cardiovascolari (incluso angina ed interventi di rivascularizzazione):
 - necessario il controllo ottimale dei fattori di rischio cardiovascolare con i seguenti obiettivi minimi:
 - HbA_{1c} < 7%;
 - LDL < 100 mg/dl (in taluni casi anche < 70 mg/dl);
 - pressione arteriosa < 130-80 mmHg
 - attenersi alle raccomandazioni nel prescrivere i glitazoni
 - evitare le sulfaniluree di 1^a generazione
- Retinopatia diabetica. Vedi effetti del candesartan:
 - insufficienza renale cronica (creatinina > 1,5 mg/dl o clearance creatinina < 70 ml/min): attenzione all'uso della metformina (non utilizzare se clearance < 60 ml/min) e alle sulfaniluree a lunga emivita (glibenclamide), preferibile repaglinide, glitazoni e incretine
- Presenza di microalbuminuria o proteinuria: utilizzare gli ACE-inibitori o in alternativa i sartani
- Ulcera in piede diabetico: nessuna particolare indicazione circa la scelta degli antidiabetici
- Scompenso cardiaco (classe 1-4 NYHA):
 - necessario controllo ottimale dell'emoglobina glicata
 - attenersi alle raccomandazioni circa la prescrizione dei glitazoni
- Altissimo rischio cardiovascolare, ma senza eventi cardiovascolari: necessario il controllo metabolico ottimale e di tutti i fattori di rischio presenti

L'obiettivo è di predeterminare il carico assistenziale e migliorare l'organizzazione del lavoro (Fig. 1).

Conclusioni

Lo sviluppo recente dell'*information technology* consente oggi l'attivazione di sistemi sempre più raffinati di stadiazione dei malati cronici, anche se è necessario disporre di registrazioni molto accurate dei dati clinici per poter ottenere risultati precisi ed affidabili.

Tali classificazioni sono sempre più necessarie tenuto conto delle profonde modificazioni e della complessità dei modelli assistenziali nell'ambito delle patologie croniche, al fine di gestire i servizi sanitari con efficacia ed efficienza e di facilitare il compito dei professionisti coinvolti.

Inoltre, il loro coinvolgimento nella gestione diretta di specifici gruppi di pazienti (all'interno di una rete integrata di cure), li responsabilizza anche nella consapevolezza che, al variare delle condizioni e/o delle necessità, saranno supportati da altri professionisti con competenze diverse, ma complementari al sistema complesso delle cure.

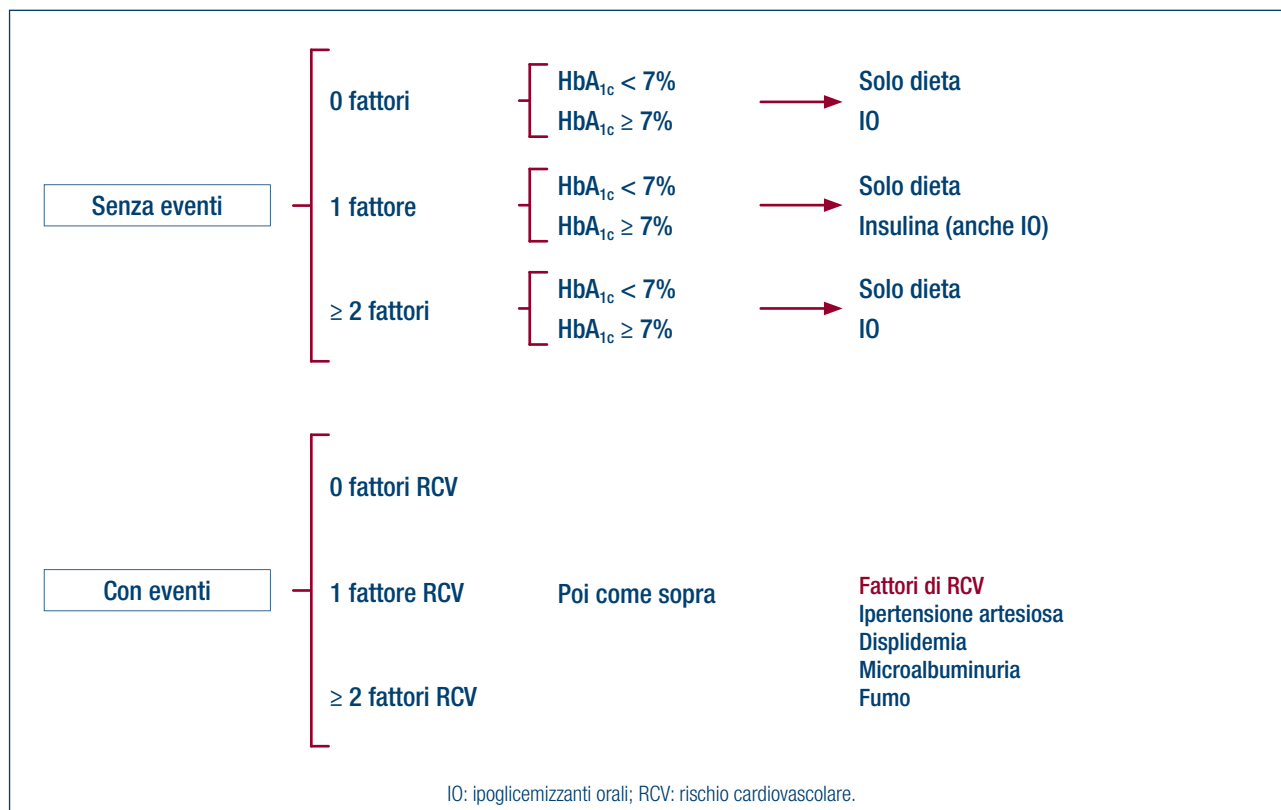


Figura 1. Stadiazione clinica dei pazienti diabetici in base alle complicanze, ai fattori di rischio cardiovascolare, al compenso metabolico e al tipo di trattamento antidiabetico.

Bibliografia

- 1 Battaglia A, Del Zotti F, Vaona A, Farinaro C, Giustini SE. *Basta con le medie! La Medicina Generale e il case-mix: dati preliminari di una esperienza pilota nell'ULSS 20 del Veneto*. EQM (Evidenza qualità e metodo in Medicina Generale).
- 2 [http://www.evidenzaqualitametodo.it/files/basta_con_le_medie_abstract\(1\).pdf](http://www.evidenzaqualitametodo.it/files/basta_con_le_medie_abstract(1).pdf).
- 3 Cerra C, Lottargli S. *Utilizzo di banche dati amministrative per il calcolo dei costi di patologie croniche e/o degenerative. Un metodo per la mappatura dei consumi sanitari degli assistiti dal SSN*. Pharmacoeconomics – Italian Research Articles 2004;6:141-9.
- 4 Scarcella C, Indelicato A, Lonati F, Levaggi R, Magoni M, Cascio S. *Il costo del diabete: l'esperienza dell'ASL di Brescia*. Pharmacoeconomics – Italian Research Articles 2006;8: 95-103.
- 5 Charlson M, Charlson RE, Peterson JC, Marinopoulos SS, Briggs WM, Hollenberga JP. *The Charlson comorbidity index is adapted to predict costs of chronic disease in primary care patients*. J Clin Epidemiol 2008;61:1234-40.
- 6 Sanderson H, Mountney L. *The development of patient grouping for more effective management of health care*. Eur J Publ Health 1997;7:210-4.

1. **Quale tra i seguenti NON è un possibile vantaggio di un sistema di stratificazione dei pazienti diabetici?**
 - a. attivare percorsi di cura specifici ed appropriati per ciascuna classe
 - b. determinare il "peso clinico" di ogni isogruppo
 - c. contribuire a definire i costi standard
 - d. definire tetti di spesa per ciascuna classe

2. **Individuala l'affermazione FALSA relativa ai DRG (*Diagnosis Related Groups*):**
 - a. si applicano essenzialmente alle patologie acute
 - b. sono utili per comparare l'efficienza tra erogatori dello stesso servizio
 - c. definiscono con sufficiente certezza la qualità delle prestazioni erogate
 - d. permettono ai *providers* di essere pagati per unità di prodotto erogato

3. **Le patologie traccianti che definiscono il *Charlson Comorbidity Index (CCI)* sono in tutto:**
 - a. 15
 - b. 17
 - c. 19
 - d. 21

4. **Lo score che nel *Charlson Comorbidity Index (CCI)* indica già un grave impegno clinico è:**
 - a. ≥ 4
 - b. ≥ 6
 - c. ≥ 8
 - d. ≥ 14

5. **La Banca Dati Assistito (BDA) estrae i pazienti con patologie croniche sulla base di tutti questi parametri, tranne uno:**
 - a. prescrizioni farmaceutiche
 - b. esenzioni per patologia
 - c. esenzioni per invalidità
 - d. schede di dimissione ospedaliera
 - e. visite specialistiche

6. **Gli isogruppi che potrebbero derivare applicando il modello di stratificazione dei pazienti proposto dal *National Case-mix Office* del Sistema Sanitario Nazionale inglese sono:**
 - a. pochissimi (es.: poche unità)
 - b. pochi (es.: qualche decina)
 - c. numerosi (es.: molte decine)
 - d. numerosissimi (es.: anche centinaia)

Diabete mellito e declino cognitivo nel paziente anziano

Francesco Corica
Santina Foti
Giulia Lanza
Andrea Corsonello*

Dipartimento di Medicina Interna e
Terapia Medica, Università di Messina;
* Istituto Nazionale di Ricerca e Cura
per Anziani (INRCA), Cosenza

PAROLE CHIAVE

Diabete • Funzione cognitiva • Anziani

CORRISPONDENZA

FRANCESCO CORICA
coricaf@unime.it

Introduzione

La funzione cognitiva consiste nell'acquisizione, processazione, integrazione, immagazzinamento e recupero delle informazioni da parte del sistema nervoso centrale (SNC). Dal punto di vista funzionale viene spesso suddivisa in percezione, attenzione, memoria, funzioni esecutive ivi comprese la pianificazione e il decision making (Fig. 1).

Queste distinzioni non sono meramente descrittive ma riflettono distinti circuiti neuroanatomici che regolano differenti aspetti della memoria e della cognitività (Fig. 2). Come è noto con l'invecchiamento si riduce la velocità di processazione delle informazioni ed appaiono evidenti altri deficit nelle funzioni cognitive mediate dalla corteccia prefrontale, quali la *working memory*, la capacità di giudizio e pianificazione e il *problem solving*, mentre le altre funzioni cognitive o di controllo come la memoria semantica o l'intelligenza fluida sembrano rimanere relativamente inalterate. Un modesto declino della memoria, in particolare della parte di decodificazione delle informazioni (*encoding*), accompagna tipicamente il "normale invecchiamento cognitivo" ¹ (Fig. 3). Nell'ambito di queste normali modificazioni le eventuali turbe del metabolismo glucidico contribuiscono alla comparsa di alterazioni neurofisiologiche che aggravano la funzione cognitiva.

Ruolo neuromodulatore dell'insulina a livello cerebrale

Le alterazioni metaboliche che contribuiscono alla comparsa del diabete mellito sono prece-dute, nella maggior parte dei casi dall'alterazione dell'azione biologica dell'insulina che conduce alla iperinsulinemia-insulino-resistenza.

Infatti, alla base del potenziale ruolo dell'iperinsulinemia (IR) nella genesi e nel deterioramento delle funzioni cognitive, vi sono le molteplici osservazioni che suggeriscono che l'insulina sembra svolgere una attività "neuromodulatrice" a livello cerebrale probabilmente indipendente dall'azione sul glucosio.

In passato il cervello era considerato un organo non-insulino-sensibile; negli ultimi vent'anni numerosi studi hanno documentato la presenza di recettori insulinici in diverse aree cerebrali e quindi rafforzato l'ipotesi che l'insulina possa essere considerata un neuromodulatore fondamentale per il corretto svolgimento dei numerosi processi neuronali compresi quelli coinvolti nella funzione cognitiva ².

L'insulina è facilmente trasportata nel SNC attraverso la barriera emato-encefalica mediante un processo di trasporto saturabile mediato dai recettori insulinici ³ localizzati nelle sinapsi sia degli astrociti che dei neuroni ⁴; inoltre la localizzazione dei recettori insulinici nell'ippocampo e nella corteccia medio-temporale rafforza l'evidenza che l'insulina influenzi la memoria ⁵. L'aumento acuto della concentrazione periferica di insulina incrementa la concentrazione nel cervello e nel liquido cerebrospinale, mentre la prolungata iperinsulinemia periferica riduce il trasporto di insulina nel cervello attraverso un processo di *down-regulation* dei recettori della barriera ematoencefalica.



Figura 1.
Funzione cognitiva.

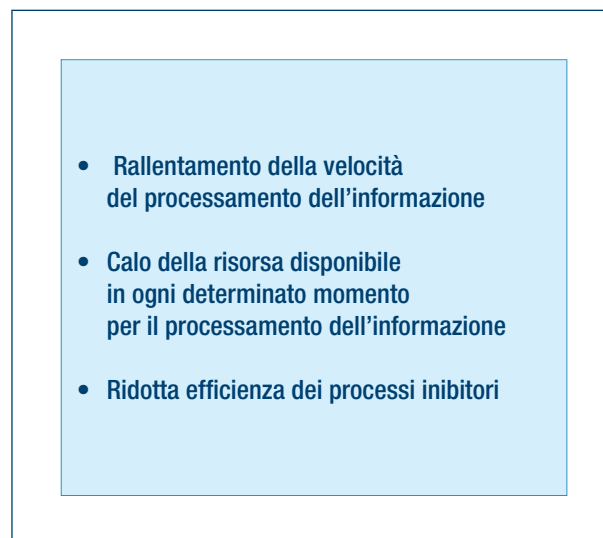


Figura 3.
Meccanismi ipotizzati per giustificare i cambiamenti che intervengono nel deterioramento cognitivo normale.

È stato dimostrato, in un modello molecolare, che l'insulina può modulare il potenziamento dell'apprendimento a lungo termine. Questo processo può essere indotto dall'attivazione dei recettori dell'NMDA (N-metil-D-aspartato) che a loro volta aumentano l'influsso di calcio nel neurone. L'alta concentrazione di calcio intracellulare presumibilmente attiva la chinasi II alfa-calicio-calmodulina-dipendente ed altri enzimi calcio-dipendenti che favoriscono una più stretta associazione fra neuroni. L'insulina potrebbe attivare diversi fattori di questa cascata, quali l'espressione dei re-

cettori dell'NMDA di membrana che rafforza la probabilità del potenziamento a lungo termine ⁶.

Una questione intrigante concerne la presenza ed il ruolo dell'insulina derivata dal cervello nell'essere umano. Numerosi studi con la tomografia a emissione di positroni (PET) nell'uomo non hanno trovato, però, alcun effetto dell'insulina somministrata acutamente nel trasporto del glucosio nel cervello ⁷. L'insulina per via nasale migliora nell'uomo la performance mnemonica ⁸.

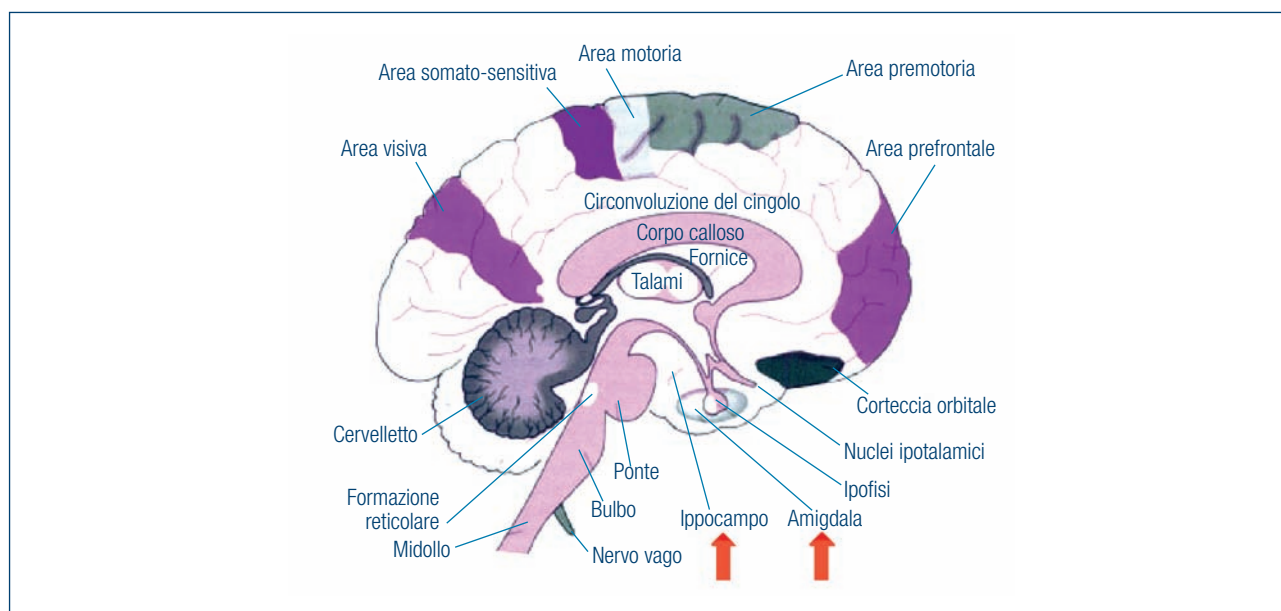


Figura 2.
Rappresentazione schematica delle aree corticali e sub-corticali che connettono i circuiti che regolano la funzione cognitiva di base.

Un'alterazione della memoria verbale è stata riportata in individui con iperinsulinemia ma senza iperglicemia cronica, come dimostrato dalla emoglobina glicosilata⁹. Inoltre in anziani dello studio InCHIANTI non diabetici né dementi è stato osservato che l'insulino-resistenza influenza negativamente la funzione cognitiva valutata con il *Trail Making Test*¹⁰. Analoghi risultati sono stati ottenuti in anziani con sindrome metabolica¹¹.

Appare evidente, quindi, come l'insulina intervenga in molti meccanismi collegati con l'attività neuronale e la conseguente funzione cognitiva e svolga, inoltre, un ruolo nella regolazione dei processi di invecchiamento e dell'attività cerebrale.

Tuttavia, parallelamente alle variabili legate alle differenti sedi cerebrali, bisogna considerare variabili biologiche non modificabili, quali l'invecchiamento, che di per sé, costituisce una condizione di alterata funzione biologica dell'insulina sia a livello del muscolo scheletrico che del SNC.

Diabete mellito

Il diabete rappresenta un importante fattore di rischio per disturbi della funzione cognitiva.

Esiste una correlazione tra l'aumentare dell'età e la presenza di diabete mellito. Gli studi epidemiologici indicano il consistente aumento di prevalenza della malattia nell'età senile: i dati del *National Health and Nutrition Examination Survey* indicano una percentuale del 12,6% tra i 50-59 anni, del 19% tra 60 e 74 anni per raggiungere il 20% dopo i 75 anni. Dati analoghi sono stati riscontrati nella popolazione europea¹² con picchi massimi di incidenza tra i 75-79 anni e una flessione dopo gli 80 anni¹³.

Le ricerche effettuate dal *DECODE Study Group (Diabetes Epidemiology Collaborative Analysis of Diagnostic Criteria in Europe)*¹⁴ per individuare nuovi casi di diabete ed il rischio di morte di questi soggetti rispetto a pazienti diabetici anziani già noti, hanno dimostrato la presenza di valori glicemici a digiuno alterati nel 10-12% al di sopra dei 70 anni.

Diversi fattori predispongono allo sviluppo della malattia nell'anziano; alcuni sono correlati all'invecchiamento dell'organismo come la diminuzione della secrezione di insulina e l'insulino-resistenza. In particolare gli anziani che sviluppano il diabete dopo i 70 anni presentano un insieme di fattori di rischio peculiari: l'arteriosclerosi pancreatica, lo stato di fragilità, la malnutrizione calorico proteica, la riduzione della massa magra fino alla sarcopenia, l'aumento della massa grassa, la sedentarietà, l'immobilità, aggravati dalla polipatologia ed dalla polifarmacoterapia¹⁵, ed infine l'instabilità economica e sociale.

L'interazione tra questi fattori rappresenta il substrato per la particolare predisposizione del soggetto anziano diabetico allo sviluppo di tipiche sindromi geriatriche quali i disturbi della funzione cognitiva ed affettiva, il declino funzionale fisico e la comparsa della disabilità, l'elevato rischio di cadute e fratture.

Il deficit cognitivo è uno dei fattori principali associati alla disabilità durante l'invecchiamento. La prevalenza di deficit cognitivo raggiunge quasi il 35% degli anziani con età superiore a 85 anni che hanno un rischio di sviluppare disabilità dieci volte superiore¹⁶ tanto da annoverare la disfunzione cognitiva tra le complica-

zione del diabete¹⁷. Da un punto di vista fisiopatologico particolarmente coinvolte nella alterazione funzionale sono l'attenzione, la memoria, il linguaggio l'abilità visuo-spaziale, l'orientamento e la vigilanza espressione di distinti circuiti neuronali cerebrali.

Diabete mellito: studi clinici

Studi prospettici riportano che il diabete mellito è associato a bassi punteggi dei test cognitivi negli adulti di media età ed anziani¹⁸. Altri studi correlano il diabete tipo 2 con il rischio di demenza vascolare e malattia di Alzheimer, inoltre numerose evidenze associano il deficit cognitivo con l'alterata tolleranza al glucosio¹⁹.

Uno studio prospettico condotto su donne con diabete mellito o ridotta tolleranza al glucosio ha dimostrato che le pazienti diabetiche e prediabetiche avevano alterate prestazioni cognitive ed un elevato rischio di svilupparle rispetto ai soggetti normoglicemici²⁰. L'analisi dei dati dello studio osservazionale GIFA (Gruppo Italiano di Farmacovigilanza nell'Anziano) ha rilevato che anche il diabete al pari di altre malattie croniche o neoplastiche è significativamente associato al declino cognitivo²¹.

Le donne diabetiche arruolate nel *Nurses Health Study* acquisivano un punteggio più basso quando sottoposte al *Telephone Interview of Cognitive Status* che era anche correlato alla durata del diabete²².

Similmente, sia il *Finnish Study*²³ che il *Framingham Study*²⁴ riportano una associazione tra diabete ed alterazioni cognitive che coinvolgevano l'efficienza psicomotoria, l'attenzione, l'apprendimento, la memoria e le funzioni esecutive.

Diversi studi suggeriscono la coesistenza di disturbi cognitivi in pazienti con diabete mellito non insulino-dipendente (NIDDM)²⁵. Con una metanalisi, Strachan et al. nel 1997²⁶ hanno revisionato 19 studi di cui 9 riportavano alterazioni della memoria verbale, 5 alterazioni della memoria visuo-spaziale e 6 deficit dell'attenzione-concentrazione. Sebbene alcuni di questi studi abbiano evidenziato una maggiore compromissione della funzione cognitiva nei diabetici le metodologie applicate non erano omogenee e le casistiche poco numerose; pertanto non era possibile una interpretazione univoca dei risultati. Successivamente, altri autori hanno evidenziato deficit cognitivi in soggetti con alterata tolleranza al glucosio⁹ o diabete²⁰. Di converso, alcuni studi di popolazione non hanno confermato le alterazioni cognitive nei pazienti diabetici^{27,28}. Comunque, oltre ai limiti delle casistiche studiate, molti studi non hanno applicato test specifici standardizzati per la funzione cognitiva oppure hanno usato un piccolo numero di test che valutavano la funzione cognitiva globale. Uno degli studi ha utilizzato i dati del *Framingham Heart Study* per stabilire se il NIDDM e la pressione arteriosa alta erano associati alle cattive performance cognitive in 187 NIDDM diabetici (età media 68 anni) confrontati con 1624 non diabetici²⁴.

L'analisi logistica dei dati valutata sui risultati della *Wechsler Memory Scale* (WMS), della *Wechsler Adult Intelligence Scale* (WAIS) e del *Multilingual Aphasia Test*, in funzione della diagnosi e durata del diabete e dell'aumento della pressione arteriosa, ha dimostrato un'associazione con un aumentato rischio di alterazioni cognitive.

Altri studi longitudinali su popolazioni hanno esaminato l'impatto del diabete sul declino cognitivo. In uno studio veniva valutata la funzione cognitiva di base e dopo 3-6 anni in 682 donne diabetiche (età media 71 anni)²⁹. Lo stato cognitivo veniva valutato con una versione modificata del *Mini Mental State Examination* (MMSE), il *WAIS Digit Symbol Test* ed il *Trails B Test*.

Le pazienti diabetiche mostravano una cattiva performance nei test di base ed ai controlli successivi, confrontati con l'età, l'educazione scolastica, la depressione, l'ictus, l'ipertensione e le malattie cardiache.

Il successivo confronto con gli altri fattori, esaminati con la regressione logistica, ha dimostrato un incremento dell'odds ratio di almeno due volte nelle pazienti con almeno quindici anni di storia del diabete.

La funzione cognitiva di base e dopo 4 anni valutata in 1359 partecipanti (età media 65 anni) all'*Epidemiology of Vascular Aging Study* si è rivelata significativamente alterata nei pazienti con cattivo controllo glicometabolico³⁰.

Uno studio³¹ ha esaminato le funzioni cognitive in 506 soggetti anziani normoglicemici ed 80 con *Impaired Glucose Tolerance* (IGT). Lo stato di tolleranza glucidica è stato misurato prima e dopo 3,5 anni. I soggetti con IGT presentavano un più basso punteggio del MMSE.

Nessuna differenza è stata trovata nel *Visual Reproduction Test*, e nel *Trail-Making and Verbal Fluency Test*. In generale vi era, negli uomini, una tendenza al decremento associato all'IGT mentre nelle donne non vi era differenza con i controlli normali. La regressione logistica eseguita sul punteggio MMSE usando glicemia e l'insulinemia a 2 ore, età, educazione scolastica, sesso, ed ipertensione dimostra che l'insulinemia a due ore era associata ad un cattivo punteggio MMSE nei soggetti con IGT. Questi risul-

tati indicano che anche l'alterata tolleranza al glucosio è associata ad alterazioni dello stato cognitivo nei pazienti anziani.

Successivi studi hanno dimostrato sia in giovani che anziani che la performance mnemonica è alterata nei soggetti con cattiva glucoregolazione e che l'ingestione di glucosio attenua questa condizione. Ciò suggerisce che la disfunzioni cognitive precede l'alterazione della glicoregolazione prima che essa raggiunga livelli tipici del diabete mellito³².

Meccanismi responsabili dell'associazione tra disfunzione cognitiva ed alterata regolazione glicometabolica

L'insulino resistenza periferica che si sviluppa con l'età e riduce l'efficienza delle vie metaboliche responsabili della produzione di energia appare uno dei meccanismi che sottendono il declino cognitivo nelle persone anziane. In particolare il declino età-dipendente della utilizzazione del glucosio nella corteccia prefrontale è maggiore che in altre regioni corticali, e quindi la riduzione del segnale insulinico potrebbe avere effetti più evidenti sulle funzioni specifiche dei circuiti neuronali integrati in questa area³³. Questo coincide con i dati che suggeriscono che i lobi frontali subiscono con l'età una più significativa riduzione di volume rispetto alle altre aree corticali e che la ridotta performance nei test della funzione esecutiva elaborata nei circuiti dei lobi frontali si manifesta, spesso, nello stadio precoce del declino cognitivo³⁴. L'iperglicemia cronica, peraltro, induce tossicità biologica attraverso la glicazione delle pro-

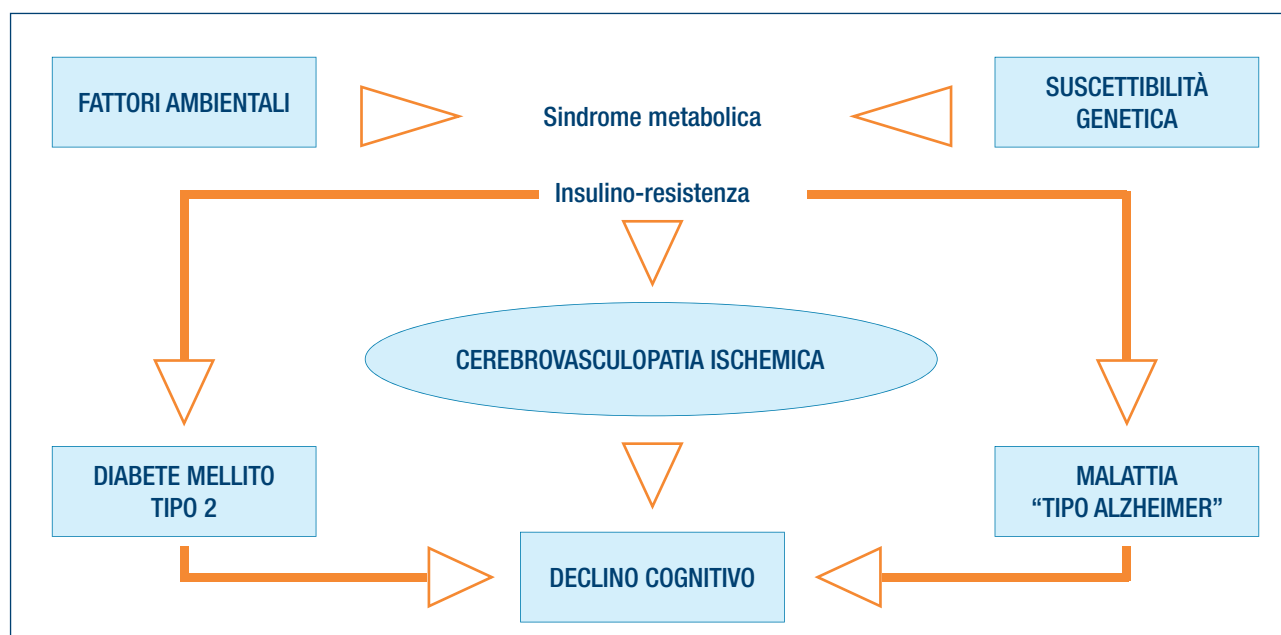


Figura 4.

Ipotesi patogenetica del declino cognitivo nel diabete mellito tipo 2 (da Biessels et al., mod.)⁴³.

teine, l'alterato potere di ossidoriduzione, e di generazione di specie reattive dell'ossigeno³⁵. Gli effetti dello stress ossidativo contribuiscono alla disfunzione dell'endotelio vascolare ed il conseguente danno microvascolare costituisce un importante determinante del deficit cognitivo (Fig. 4).

Inoltre gli effetti dell'ipoglicemia³⁶, così come gli effetti dell'iperglicemia cronica sulla formazione della mielina sono alcuni meccanismi fisiopatologici che spiegano questi eventi. Elevati livelli di glucocorticoidi mediano, probabilmente, il declino cognitivo mediato dal diabete. I livelli plasmatici di cortisolo sono correlati alla regolazione periferica del glucosio. In uno studio longitudinale, la cortisolemia predice le alterazioni cognitive in uomini e donne anziane³⁷.

Reversibilità dei deficit cognitivi

Alcuni studi hanno esaminato la funzione cognitiva in diabetici prima e dopo trattamenti normoglicemizzanti riscontrando analoghi miglioramenti della tolleranza al glucosio e nella performance di alcuni test cognitivi³⁸.

Soltanto uno studio non ha rilevato miglioramento della performance cognitiva dopo 3 mesi di trattamento ipoglicemizzante in pazienti con pessimo controllo metabolico. Tuttavia la performance cognitiva dei pazienti diabetici non era differente dal controllo basale, suggerendo che il trattamento ipoglicemizzante non migliora la cognitività quanto ci sono persistenti deficit cognitivi³⁹. Uno studio innovativo è stato eseguito con l'ausilio di un software per valutare lo stato cognitivo dei diabetici immediatamente prima della misurazione della glicemia a domicilio. La glicemia è stata misurata tre-quattro volte al giorno per un mese. I risultati indicano che quando la glicemia era più alta di 15 mmol/l (270 mg/dl) la performance negli esercizi aritmetici declinava. Tuttavia nel 50% circa dei partecipanti il test non si modificava durante l'iperglicemia, suggerendo che altri fattori oltre l'iperglicemia contribuiscono all'alterazione cognitiva⁴⁰.

Un altro studio ha dimostrato che nei diabetici da meno di 5 anni, l'MMSE declinava di due punti dopo due anni nei non trattati rispetto ai trattati. Nei diabetici da 5 anni e oltre il mancato trattamento si associava ad un decremento di 6 punti del MMSE⁴¹. Inoltre l'esagerata escursione glicemica postprandiale in pazienti anziani diabetici è associata ad un peggioramento delle funzioni esecutive e dell'attenzione. Lo stretto controllo glicemico con repaglinide, ipoglicemizzante a breve durata d'azione, preveniva e migliorava la disfunzione cognitiva⁴².

Questi studi suggeriscono che il miglior controllo glicemico migliora la cognitività, anche prevenendo le iperglicemie episodiche. Tuttavia, il beneficio potrebbe essere perso nei pazienti con diabete severo, forse, per il danno cerebrale permanente.

Conclusioni

A causa dell'aumentata prevalenza del diabete nelle persone anziane il rischio di un accelerato declino cognitivo attribuibile al diabete è in evidente aumento.

Durante le precedenti decadi la natura e la severità delle modificazioni delle funzioni cognitive correlate al diabete sono state chiarite ed i pazienti a rischio di alterazioni cognitive possono ora essere identificati.

Attualmente meritano di essere approfonditi gli effetti dei fattori di rischio vascolare sulla cognitività negli anziani negli stadi precoci delle alterazioni della glicoregolazione.

Nel frattempo lo studio della funzione cognitiva nel paziente anziano insulino-resistente e/o con alterazioni del metabolismo glucidico dovrebbe rientrare fra i parametri dell'inquadramento clinico generale; ciò consentirebbe di identificare i segni precoci del declino cognitivo.

La prossima sfida della ricerca in questo ambito consiste, pertanto, in un ulteriore approfondimento dei meccanismi che sottendono la fisiopatologia del diabete ed il declino cognitivo, cosicché, in futuro, il diabete possa considerarsi un fattore di rischio modificabile rispetto alla disfunzione cognitiva nei pazienti anziani.

Bibliografia

- 1 Park HL, O'Connell JE, Thomson RG. *A systematic review of cognitive decline in the general elderly population*. Int J Geriatr Psychiatry 2003;18:1121-34.
- 2 Gerozissis K. *Brain insulin: regulation, mechanisms of action and functions*. Cell Mol Neurobiol 2003;23:1-25.
- 3 Banks WA, Jaspan JB, Huang W, Kastin AJ. *Transport of insulin across the blood-brain-barrier: saturability at euglycemic doses of insulin*. Peptides 1997;18:1423-9.
- 4 Abbott MA, Wells DG, Fallon JR. *The insulin receptor tyrosine kinase substrate p58/53 and the insulin receptor are components of CNS synapses*. J Neurosci 1999;19:7300-8.
- 5 Sing BS, Rajakumar PA, Eves EM, Rosner MR, Wainer BH, Devaskar SU. *Insulin gene expression in immortalized rat hippocampal and pheochromocytoma-12 cell lines*. Reg Pept 1997;69:7-14.
- 6 Skeberdis V, Lan J, Zheng X, Zukin RS, Bennett MV. *Insulin promotes rapid delivery of N-methyl-D-aspartate receptors to the cell surface by exocytosis*. Proc Natl Acad Sci USA 2001;98:50-61.
- 7 Hasselbach SG, Knudsen GM, Videbaek C, Pinborg LH, Schmidt JF, Holm S, et al. *No effect of insulin on glucose blood-brain barrier transport and cerebral metabolism in humans*. Diabetes 1999;48:1915-21.
- 8 Fehm HL, Perras B, Smolnik R, Kern W, Born J. *Manipulating neuro-peptidergic pathways in humans: a novel approach to neuropharmacology?* Eur J Pharmacol 2000;405:43-54.
- 9 Vanhanen M, Koivisto K, Kuusisto J, Mykkänen L, Helkala EL, Hänninen T, et al. *Cognitive function in an elderly population with persistent impaired glucose tolerance*. Diabetes Care 1998;21:398-402.
- 10 Abbatecola AM, Prolisso G, Lamponi M, Bandinelli S, Lauretani F, Laurer L, et al. *Insulin resistance and executive dysfunction in older persons*. J Am Geriatr Soc 2004;52:1713-8.
- 11 van den Berg E, Dekker JM, Nijpels G, Kessels RP, Kappelle LJ, et al. *Cognitive functioning in elderly persons with type 2 diabetes and metabolic syndrome: the Hoorn study*. Dement Geriatr Cogn Disord 2008;26:261-9.
- 12 Dewan S, Wilding JP. *Obesity and type-2 diabetes in the elderly*. Gerontology 2003;49:137-45.
- 13 Wild S, Roglic G, Green A, Sicree R, King H. *Global prevalence of dia-*

- betes: estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care* 2004;27:1047-53.
- 14 The DECODE Study Group on Behalf of the European Diabetes Epidemiology Group. *Consequences of the new diagnostic criteria for diabetes in older men and women*. *Diabetes Care* 1999;22:1667-71.
 - 15 Sinclair AJ, Conroy SP, Bayer AJ. *Impact of diabetes on physical function in older people*. *Diabetes Care* 2008;31:233-5.
 - 16 Park HL, O'Connell JE, Thomson RG. *A systematic review of cognitive decline in the general elderly population*. *Int J Geriatr Psychiatry* 2003;18:1121-34.
 - 17 Cukierman T, Gerstein HC, Williamson JD. *Cognitive decline and dementia in diabetes-systematic overview of prospective observational studies*. *Diabetologia* 2005;48:2460-9.
 - 18 Haan MN, Shemanski L, Jagust WJ, Manolio TA, Kuller L. *The role of APOE epsilon4 in modulating effects of other risk factors for cognitive decline in elderly persons*. *JAMA* 1999;282:40-6.
 - 19 Elias MF, Elias PK, Sullivan LM, Wolf PA, D'Agostino RB. *Obesity, diabetes and cognitive deficit: the Framingham heart Study*. *Neurobiol Aging* 2005;26(Suppl):11-6.
 - 20 Yaffè K, Clemons TE, McBee WL, Lindblad AS; Age-Related Eye Disease Study Research Group. *Impact of antioxidants, zinc, and copper on cognition in the elderly: a randomized, controlled trial*. *Neurology* 2004;63:1705-7.
 - 21 Corsonello A, Pedone C, Carosella L, Corica F, Mazzei B, Antonelli Incalzi R; Gruppo Italiano di farmacovigilanza nell'anziano Investigators. *Health status in older hospitalized patients with cancer or non-neoplastic chronic diseases*. *BMC Geriatr* 2005;25:5-10.
 - 22 Grodstein F, Chen J, Wilson RS, Manson JE; Nurses' Health Study. *Type 2 diabetes and cognitive function in community-dwelling elderly women*. *Diabetes Care* 2001;24:1060-5.
 - 23 Hiltunen LA, Keinänen-Kiukaanniemi SM, Läärä EM. *Glucose tolerance and cognitive impairment in a elderly population*. *Public Health* 2001;115:197-200.
 - 24 Elias PK, Elias MF, D'Agostino RB, Cupples LA, Wilson PW, Silbershatz H, et al. *NIDDM and blood pressure as risk factors for poor cognitive performance. The Framingham Study*. *Diabetes Care* 1997;20:1388-95.
 - 25 Stewart R, Liolitsa D. *Type 2 diabetes mellitus, cognitive impairment and dementia*. *Diabetes Med* 1999;16:93-112.
 - 26 Strachan MV, Frier BM, Deary IJ. *Cognitive assessment in diabetes: the need for consensus*. *Diab Med* 1997;14:421-2.
 - 27 Lindeman RD, Romero LJ, LaRue A, Yau CL, Schade DS, Koehler KM, et al.; New Mexico Elder Health Survey. *A biethnic community survey of cognition in participants with type 2 diabetes, impaired glucose tolerance, and normal glucose tolerance: the New Mexico elder health survey*. *Diabetes Care* 2001;24:1567-72.
 - 28 Scott RD, Kritz-Silverstein D, Barrett-Connor E, Wiederholt WC. *The association of non-insulin-dependent diabetes mellitus and cognitive function in an older cohort*. *J Am Geriatr Soc* 1998;46:1217-22.
 - 29 Gregg EW, Yaffe K, Cauley JA, Rolka DB, Blackwell TL, Narayan KM, et al. *Is diabetes associated with cognitive impairment and cognitive decline among older women? Study of Osteoporotic Fractures Research Group*. *Arch Int Med* 2000;160:174-80.
 - 30 Fontbonne A, Berr C, Ducimetière P, Alperovitch A. *Changes in cognitive abilities over a 4-year period are unfavorably affected in elderly diabetic subjects: results of the Epidemiology of Vascular Aging Study*. *Diabetes Care* 2001;24:366-70.
 - 31 Vanhanen M, Koivisto K, Karjalainen L, Helkala EL, Laakso M, Soininen H, et al. *Risk for non-insulin-dependent diabetes in the normoglycaemic elderly is associated with impaired cognitive function*. *Neuroreport* 1997;8:1527-30.
 - 32 Messier C, Tsiakas M, Gagnon M, Desrochers A, Awad N. *Effect of age and glucoregulation on cognitive performance*. *Neurobiol Aging* 2003;24:985-1003.
 - 33 De Santis S, de Leon MJ, Convit A. *Age-related changes in brain. II. Positron emission tomography of frontal and temporal lob glucose metabolism in normal subjects*. *Psychiatr Q* 1995;4:357-70.
 - 34 Ratcliff G, Dodge H, Birzescu M, Ganguli M. *Tracking cognitive function over time: ten-year longitudinal data from a community-based study*. *Appl Neuropsychol* 2003;2:76-88.
 - 35 McCall AL. *Altered glycemia and brain-update and potential relevance to the aging brain*. *Neurobiol Aging* 2005;26 (Suppl.):70-5.
 - 36 Whitmer RA, Carter AJ, Yaffe K, Quesenberry Jr CP, Selby JV. *Hypoglycemic episodes and risk of dementia in older patients with type 2 diabetes mellitus*. *JAMA* 2009;301:1565-72.
 - 37 Karlamanga AS, Singer BH, Chodosh J, McEwen BS, Seeman TE. *Urinary cortisol excretion as a predictor of incident cognitive impairment*. *Neurobiol Aging* 2005;26 (Suppl.):80-4.
 - 38 Naor M, Steingrüber HJ, Westhoff K, Schottenfeld-Naor Y, Gries AF. *Cognitive function in elderly non insulin-dependent diabetic patients before and after inpatient treatment for metabolic control*. *J Diab Complications* 1997;11:40-6.
 - 39 Mussel M, Hewer W, Kulzer B, Bergis K, Rist F. *Effects of improved glycaemic control maintained for 3 months on cognitive function in patients with type 2 diabetes*. *Diab Med* 2004;21:1253-6.
 - 40 Cox DJ, Kovatchev BP, Gonder-Frederick LA, Summers KH, McCall A, Grimm KJ, et al. *Relationships between hyperglycemia and cognitive performance among adults with type 1 and type 2 diabetes*. *Diabetes Care* 2005;28:71-7.
 - 41 Wu JH, Haan MN, Liang J, Ghosh D, Gonzalez HM, Herman WH. *Impact of antidiabetic medications on physical and cognitive functioning of older Mexican Americans with diabetes mellitus: a population-based cohort study*. *Ann Epidemiol* 2003;13:369-76.
 - 42 Abbatecola AM, Rizzo MR, Barbieri M, Grella R, Arciello A, Laieta MT, et al. *Postprandial plasma glucose excursions and cognitive functioning in aged type 2 diabetics*. *Neurology* 2006;67:235-40.
 - 43 Biessels GJ, Kappelle LJ; Utrecht Diabetic Encephalopathy Study Group. *Increased risk of Alzheimer's disease in type II diabetes: insulin resistance of the brain or insulin-induced amyloid pathology?* *Biochem Soc Trans* 2005;33:1041-4.

Tireotossicosi iatrogena. Un nodulo trattato per troppo tempo

Rosario Le Moli

Dipartimento di Medicina Interna e Medicina Specialistica - Endocrinologia, Università di Catania

OBIETTIVI

1. Introdurre gli elementi basilari per il trattamento del gozzo multinodulare nei pazienti anziani
2. Definire le cause di ipertiroidismo più frequentemente diagnosticate in questa popolazione
3. Evidenziare alcuni elementi di base per la diagnosi clinica dell'ipertiroidismo

CORRISPONDENZA

lemoli.rosario@tiscali.it

Scheda del caso clinico

E.F. 61 anni, la madre deceduta a 34 anni per cause imprecisate, il padre deceduto ad 82 anni per infarto del miocardio. Dall'età di 30 anni è affetto da una lieve forma di psoriasi localizzata al capo. Da circa 10 anni, per il riscontro di elevati valori pressori, ha iniziato terapia con farmaci bloccanti il recettore dell'angiotensina. Circa 10 anni fa per il riscontro di tumefazione cervicale, ha eseguito esami di controllo della funzione e della morfologia tiroidea che hanno condotto alla diagnosi di gozzo tiroideo nodulare; da allora ha praticato irregolarmente terapia con levotiroxina (LT4) che ha sospeso da circa 2 anni, non ha eseguito controlli successivi.

Caso clinico 1° step

Il paziente si reca a visita medica lamentando facile affaticabilità e lieve riduzione ponderale (circa 2 kg in 3 mesi). All'esame obiettivo della regione cervicale si evidenzia una tumefazione in sede lobo tiroideo sinistro (sx). Su consiglio del medico esegue controlli di routine associati ad esami per la valutazione della funzione e morfologia tiroidea. I controlli biochimici evidenziano lieve anemia sideropenica, normale funzionalità tiroidea: TSH (tireotropina) = 0,8 μ U/ml (vn: 0,4-4); FT3 (triiodotironina libera) = 3,1 pg/ml (vn: 1,9-4,5); FT4 (tiroxina libera) = 1,4 ng/dl (vn 0,8-1,8) e lieve positività degli anticorpi antitireoperossidasi (AbTPO). Esibisce il seguente referto ecografico tiroideo: "tiroide in sede di volume leggermente aumentato ed ecostruttura disomogenea per la presenza a carico della porzione mediale del lobo destro (dx) di 2 piccole formazioni nodulari ipoecogene a margini definiti e regolari di 5 e 6 mm (diametro massimo) rispettivamente, a carico della porzione inferomediale del lobo sx si evidenzia formazione nodulare isoecogena a margini definiti e regolari di 22 mm (diametro massimo). Non presenza di linfonodi laterocervicali sospetti". Il paziente viene poi sottoposto ad agobiosia ecoguidata (FNAB) del nodulo tiroideo del lobo sx, la diagnosi evidenziata era: "gozzo adenomatoso". Il medico decide di prescrivere terapia con LT4 al dosaggio di 150 μ g/die (2 μ g/kg).

Domande

1. In questo caso è necessario dosare la tireoglobulina (TG) e/o la calcitonina?
2. È indicata la terapia con LT4 in pazienti con età > 60 anni e valori di TSH < 1 mU/l
3. Qual è l'efficacia della terapia con LT4 a dosi soppressive sul volume dei noduli tiroidei?

Risposte

1. Le raccomandazioni dell'Associazione Americana degli Endocrinologi Clinici (AACE) congiuntamente all'Associazione Medici Endocrinologi (AME) ¹ suggeriscono di non dosare la TG per la diagnosi dei noduli tiroidei. La determinazione della calcitonina dovrebbe essere effettuata solo in presenza di positività dell'FNAB e/o dalla presenza di familiarità per carcinoma midollare tiroideo (MTC).
2. In questa categoria di pazienti il trattamento con dosi soppressive di LT4 non è racco-

- mandato allo scopo di evitare condizioni di ipertiroidismo sub clinico prolungato². Quest'ultima evenienza deve essere pienamente considerata nel nostro paziente in relazione alle caratteristiche cliniche (età, ipertensione arteriosa) ed al lungo tempo trascorso dalla diagnosi di gozzo nodulare (possibilità di eventuali aree di autonomia funzionale tiroidea).
3. La riduzione dei noduli tiroidei si verifica più frequentemente nei pazienti trattati per lungo tempo con dosi soppressive di LT4 rispetto i pazienti non trattati. Tuttavia una riduzione significativa del volume nodulare si osserva solo nel 20% dei pazienti trattati³.

Caso clinico 2° step

Il paziente torna al controllo clinico dopo 18 mesi adducendo la giustificazione di aver lavorato all'estero. Riferisce significativo calo ponderale (circa 6 kg in un anno), intensa astenia, riduzione dell'appetito, frequente sensazione di cardiopalmo e dolorabilità in sede lombare dx. All'esame obiettivo era sempre evidenziabile la formazione nodulare al lobo sx e la frequenza cardiaca era di 94 battiti per minuto. Durante tutto questo tempo ha regolarmente assunto LT4 al dosaggio di 150 µg/die. Gli esami biochimici evidenziavano: lieve anemia, calcemia ai limiti alti della norma, lieve iperbilirubinemia indiretta e normali valori glicemici e di funzione renale. Gli esami di funzione tiroidea deponevano per una condizione di ipertiroidismo clinico: TSH = 0,01 µU/ml (0,4-4); FT3 = 5,2 pg/ml (1,8-4,5); FT4 = 2,2 ng/dl (0,7-1,8). La valutazione ecografica della tiroide evidenziava un quadro sovrapponibile al precedente ad eccezione di un lieve aumento volumetrico del nodulo al lobo sx: 25 mm vs. 22 mm. Per il persistere del dolore lombare veniva prescritto un esame ecografico renale che metteva in evidenza la presenza di piccola concrezione in sede renale destra.

Domande

- Quali sono le più frequenti cause di ipertiroidismo nei pazienti di età > 60 anni?
- In quale misura i sintomi riferiti dal paziente possono essere correlati con la condizione di ipertiroidismo?
- Quali ulteriori esami debbono essere richiesti per meglio definire la causa dell'ipertiroidismo in questo caso?

Risposte

- Nel *Framingham Hearth Study*⁴ la prevalenza di ipertiroidismo clinico era dello 0,2%, nei 2575 pazienti con età > 60 anni la prevalenza di ipertiroidismo raggiungeva il 3,9%, di questi pazienti il 50% praticava terapia con LT4. I dati di Diez⁵ evidenziano che le cause più frequenti di ipertiroidismo nella popolazione di età > 60 anni sono: il gozzo multinodulare tossico, la terapia medica con LT4 (ipertiroidismo iatrogeno) ed il morbo di Basedow (Tab. I).
- A) Il tessuto eritropoietico è sensibile agli ormoni tiroidei. L'eritropoietina (EPO) è sintetizzata primariamente a livello renale e regola l'eritropoiesi in base alla tensione di ossigeno presente nel rene e nei tessuti periferici. L'ormone tiroideo regola l'utilizzazione di ossigeno nei tessuti periferici e quindi regola l'eritropoiesi. In condizioni di ipertiroidismo l'eritropoiesi è incrementata, ciò determina un aumento della massa dei globuli rossi e del volume plasmatico. Tuttavia, occasionalmente, una condizione di ipertiroidismo può causare la riduzione dell'emivita dei globuli rossi e quindi anemia⁶. B) In condizioni di tireotossicosi si ha l'incremento del transito gastrointestinale, l'incremento del fabbisogno calorico e si determina una condizione di malassorbimento. Tuttavia le manifestazioni cliniche associate a questi cambiamenti possono essere differenti nei diversi individui: non è raro riscontrare incremento ponderale nonostante l'ipermetabolismo⁷. Per tale motivo la sintomatologia gastrointestinale è da considerarsi scarsamente specifica ai fini diagnostici. C) Una condizione di tireotossicosi causa alterazioni del trasporto epatico di anioni organici e della secrezione biliare determinando incremento della secrezione di bilirubina; per tale motivo si può occasionalmente evidenziare un aumento dei livelli di bilirubina indiretta⁸. D) La tireotossicosi accelera il riassorbimento osseo ed occasionalmente può

Tabella I. Cause di ipertiroidismo (n. [%]) tra 313 pazienti ospedalizzati in una regione a carenza iodica intermedia (da *Thyroid International 2007*;3:7-8).

| | IPERTIROIDISMO CLINICO | IPERTIROIDISMO SUBCLINICO | TOTALE |
|-----------------------------------|------------------------|---------------------------|------------|
| Gozzo multinodulare tossico | 58 (34,7) | 77 (52,7) | 135 (43,1) |
| Malattia di Graves | 63 (37,7) | 4 (2,7) | 67 (21,4) |
| Adenoma tossico | 32 (19,2) | 5 (3,4) | 37 (11,8) |
| Tireotossicosi iatrogena | 3 (1,8) | 47 (32,2) | 50 (16,0) |
| Tireotossicosi iodio indotta | 3 (1,8) | 2 (1,4) | 5 (1,2) |
| Tiroidite sub-acuta | 3 (1,8) | 0 | 3 (1,0) |
| Tiroidite silente | 1 (0,6) | 0 | 1 (0,3) |
| Tireotossicosi factizia | 1 (0,6) | 0 | 1 (0,3) |
| Adenoma ipofisario TSH secernente | 2 (1,2) | 0 | 2 (0,6) |
| Causa non determinata | 1 (0,6) | 11 (7,5) | 12 (3,8) |

- causare ipercalcemia. In queste condizioni è inibita la secrezione di paratormone (PTH). L'aumento del riassorbimento osseo e la ridotta secrezione di PTH determinano un aumento della escrezione urinaria di calcio che può causare calcolosi renale⁹. E) A livello cardiaco si hanno effetti diretti: modulazione del trasporto ionico, attivazione dei beta adrenocettori, ed indiretti: vasodilatazione periferica determinata dall'aumento del consumo di ossigeno muscolare. Queste azioni dell'ormone tiroideo determinano incremento della frequenza cardiaca e della contrattilità miocardica, occasionalmente disturbi del ritmo striale fino alla fibrillazione ed al flutter¹⁰. F) Sui muscoli si ha aumentata risposta agli stimoli elettrici, aumento del metabolismo energetico ed aumento della sensibilità dei beta adrenocettori, incremento dell'attività ossidativa mitocondriale, aumento della sintesi e della degradazione proteica, aumento della differenziazione delle fibre muscolari e degli enzimi antiossidanti¹¹. La valutazione di questi meccanismi patogenetici ci conduce ad attribuire la sintomatologia del nostro paziente alla condizione di tireotossicosi.
3. Dalle linee guida dell'ATA (*American Thyroid Association*)² si evince che in presenza di valori ridotti di TSH ($\leq 0,4 \mu\text{U/ml}$), specie se in presenza di gozzo multinodulare in paziente con età ≥ 60 anni, deve essere sospettata la presenza di autonomia funzionale della ghiandola tiroidea. Per tale motivo deve essere effettuata una scintigrafia tiroidea da comparare all'ecografia ultrasonografica allo scopo di determinare la funzionalità dei noduli tiroidei di dimensioni superiori ad 1-1,5 cm. L'esame citologico andrebbe effettuato per quei noduli ipofunzionanti o isofunzionanti preferendo quelli con caratteristiche ecografiche sospette (ipoecogenicità, calcificazioni, margini irregolari, ecc.)

Caso clinico 3° step

Il paziente viene invitato ad interrompere l'assunzione di LT4 e viene prescritta una scintigrafia tiroidea. L'esito dell'esame scintigrafico evidenzia la presenza di un'area ipercaptante a livello del lobo tiroideo sx corrispondente alla formazione nodulare evidenziata mediante ultrasonografia e palpabile all'esame obiettivo. La captazione del parenchima circostante appare solo lievemente ridotta.

Domande

1. Quale diagnosi?
2. Quale decisione terapeutica?

Risposte

1. La diagnosi da porre è la seguente: "tireotossicosi iatrogena in paziente con gozzo tiroideo ed area di autonomia funzionale". L'esame scintigrafico mette infatti in evidenza la quasi normale captazione del parenchima tiroideo circostante la zona di autonomia funzionale e permette quindi di attribuire gran parte del quadro clinico all'inappropriato trattamento con dosi soppressive di LT4. Dai dati biochimici e dall'esame scintigrafico possono essere escluse le altre cause di ipertiroidismo comuni nella fascia di età del nostro paziente⁵.

2. La sospensione della terapia medica (LT4) deve essere immediata, in considerazione della lunga emivita dell'ormone tiroideo, circa 8 giorni e dell'esistenza dell'area di autonomia funzionale della tiroide debbono essere associati farmaci bloccanti i recettori beta adrenergici, la prescrizione di tali farmaci può essere effettuata prima, durante e dopo l'eventuale trattamento definitivo dell'ipertiroidismo. Tale associazione va evitata nel caso esistano controindicazioni all'uso degli stessi, es. grave broncopneumopatia, ecc. La ripetizione degli esami di funzione tiroidea dopo la sospensione della terapia con LT4 è necessaria ed orienta nella scelta dell'eventuale terapia definitiva. Un trattamento definitivo dell'ipertiroidismo andrebbe considerato per valori di TSH $< 0,1 \mu\text{U/ml}$. Nel *Framingham Heart Study* la percentuale di fibrillazione atriale era del 28% nei pazienti con TSH $< 0,1 \mu\text{U/ml}$ mentre era 11% nei pazienti con TSH nei limiti della norma. Nel nostro paziente la scelta del trattamento definitivo dovrebbe essere quella del trattamento radiometabolico con ¹³¹I, infatti in queste circostanze (età del paziente, condizioni cliniche) il trattamento chirurgico dell'ipertiroidismo può avere rischi maggiori dello stesso ipertiroidismo.

Bibliografia

- 1 The American Association of Clinical Endocrinologist (AACE) and Associazione Medici Endocrinologi (AME). *Medical Guidelines for clinical practice for the diagnosis and management of thyroid nodules*. *Endocrin Pract* 2006;12:63-102.
- 2 The American Thyroid Association (ATA) Guidelines Taskforce. *Management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer*. *Thyroid* 2006;16:109-42.
- 3 Weman JL, Caron P, Schwartz L, Schlinger JL, Orgiazzi J, Cousty C, et al. *Effects of thyroid-stimulating hormone suppression with levothyroxine in reducing the volume of solitary thyroid nodules and improving extranodular nonpalpable changes: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial by the French Thyroid Research Group*. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:4928-34.
- 4 Kennedy JW, Caro JF. *The ABCS of managing hyperthyroidism in older patients*. *Geriatrics* 1996;51:22-32.
- 5 Diez J. *Hyperthyroidism in patients older than 55 years: an analysis of the etiology and management*. *Gerontol* 2003;49:316-23.
- 6 McClellan JE, Donegan C, Throup OA, Leavel BS. *Survival time of the erythrocyte in mixedema and hyperthyroidism*. *J Lab Clin Med* 1958;51:91-6.
- 7 Karas M, Winback M, Grussendorf M, Erckenbrecht JF, Strohmeyer G, et al. *Intestinal motor activity in experimental hyperthyroidism in conscious dogs*. *Gastroenterology* 1989;97:911-9.
- 8 Van Stembergen W, Fevery J, De Groot J. *Thyroid Hormones and the hepatic handling of bilirubin: effects of hypothyroidism and hyperthyroidism on the apparent maximal biliary secretion of bilirubin in the wistar rat*. *J Hepatol* 1988;7:229-38.
- 9 Epstein FH, Freedman LR, Levitin H. *Hypercalcemia, nephrocalcinosis and reversible renal insufficiency associated with hyperthyroidism*. *N Engl J Med* 1958;258:782-5.
- 10 Sawin CT, Geller A, Wolf PA, Belanger AJ, Baker E, Bacharach P, et al. *Low serum thyrotropin concentration as a risk factor for atrial fibrillation in older person*. *N Engl J Med* 1994;331:1249-52.
- 11 Brown JG, Millward DJ. *Dose response of protein turnover in rat skeletal muscle to triiodothyronine treatment*. *Biochim Biophys Acta* 1983;757:182-90.

L'inclinazione a procrastinare modificazioni terapeutiche efficaci

Caso clinico 1° step

Donna di 64 anni, altezza 158 cm, peso 75 kg, indice di massa corporea (BMI) 30. Attualmente pensionata, ex infermiera adibita a servizio territoriale della ASL; vedova, 1 figlia, dedica oltre metà delle giornate ad accudire 2 nipoti. Ciò a suo dire le rende difficile praticare attività fisica con regolarità: effettua solo qualche breve passeggiata la domenica.

Non fuma, non beve alcolici.

È diabetica da circa 6 anni e finora non sono state rilevate complicanze della malattia.

È inoltre ipertesa da circa 8 anni in buon controllo (130/80) ed assume nebivololo 5 mg/die. Regolari i parametri di funzione renale, compresa la microalbuminuria; lieve alterazione della GammaGT (97) in presenza di normalità delle transaminasi, fosfatasi alcalina, amilasi; lievemente elevata la ferritinemia (268); lieve alterazione del quadro lipidico (colesterolemia totale = mg 220; HDL = 97; trigliceridemia = mg 39, LDL = 115).

Ecografia addome superiore: steatosi epatica di 2° grado con aree in parte confluenti, regolare la morfologia della colecisti e vie biliari, milza, reni, pancreas e aorta addominale.

Ecocardiografia: FE 58%, modesta sclerosi delle semilunari aortiche; buona cinetica atrio-ventricolare; non segni di disfunzione diastolica.

Elettrocardiogramma: ritmo sinusale, frequenza 86. Normale conduzione AV. Atrio-ventricologramma nella norma.

Ecocolordoppler vasi epiaortici: ispessimento intimale diffuso; segnale Doppler ben modulato bilateralmente.

L'emoglobina glicata (HbA_{1c}) media nei primi 3 anni di malattia è stata complessivamente soddisfacente: 7,1-7,5%. Tuttavia, e soprattutto negli ultimi 3 anni, l'andamento metabolico è andato deteriorandosi, con emoglobine glicate medie di 8,2-8,5. Contemporaneamente si è verificato un aumento del peso corporeo, in particolare della circonferenza vita, in parte attribuibile alla scarsa attività fisica sopra citata, in parte ad ipoglicemie che si presentano prevalentemente nella tarda mattinata e tardo pomeriggio: in realtà ella ammette di aver spontaneamente deciso di aumentare il dosaggio della sua terapia ipoglicemizzante orale abituale (glibenclamide in associazione preconstituita con metformina utilizzati fin dall'esordio del diabete) avendo constatato un progressivo deterioramento della HbA_{1c} e delle glicemie postprandiali. La paziente è sempre stata abituata ad effettuare regolarmente il monitoraggio glicemico corretto e comprensivo delle misurazioni postprandiali, avendone compreso nel corso della sua attività lavorativa la valenza nello sviluppo delle complicanze. Tuttavia non è riuscita ad accettare una eventuale modifica del tipo di ipoglicemizzante orale propositole più volte dal diabetologo, motivando il suo rifiuto con la familiarità acquisita al lavoro dei farmaci "tradizionali" e con un atteggiamento "cauto" sui nuovi farmaci con i quali non ha sufficiente "confidenza". Ammette che la sua attenzione alla dieta è francamente diminuita negli ultimi anni.

Avendo notato circa 3 anni fa un progressivo incremento delle glicemia a digiuno (mg 170-190) ha accettato il suggerimento di aggiungere metformina 1000 mg dopo cena, che ha ridotto i livelli a digiuno di 20 mg in media. Allorché ha notato il progressivo incremento an-

Gigliola Sabbatini
Fabrizio Quadri
Laura Sambuco
Mauro Rossi

UO Diabetologia e Malattie
Metaboliche, ASL 9 Area Grossetana

OBIETTIVI

1. Necessità di raggiungere gli obiettivi glicemici raccomandati non trascurando quelli post-prandiali
2. Valutare l'importanza delle ipoglicemie nell'indurre incremento ponderale
3. Necessità di vincere "l'inerzia terapeutica" spesso legata a schemi terapeutici semplici, comodi ma "datati" rispetto a possibili associazioni farmacologiche estemporanee più scomode perché legate all'assunzione di più farmaci, ma anche dotati di minor rischio di effetti collaterali e suscettibili di una spiccata "personalizzazione" terapeutica

CORRISPONDENZA

GIGLIOLA SABBATINI
g.sabbatini@usl9.toscana.it

che delle glicemie post-prandiali (media 200-220 mg) ha temporaneamente accettato di aggiungere alla sua abituale terapia acarbose a basso dosaggio, che però non ha tollerato. Ha quindi deciso autonomamente di raggiungere il dosaggio massimale dell'associazione precostituita. Ma si è aggiunto il problema delle frequenti ipoglicemie che avvengono 3-4 volte alla settimana e molto spesso nelle ore che dedica ai nipoti.

Domanda

1. È il caso di comprendere meglio e sottolineare il ruolo delle ipoglicemie sull'incremento ponderale? Esiste una relazione fra scarsa efficacia ipoglicemizzante della glibenclamide nelle ore immediatamente dopo i pasti e ipoglicemie lontano dai pasti?

Risposta

1. La glibenclamide ha un'azione secretagoga indipendente dai livelli glicemici nonché prolungata ma non rapida e dunque la sua cinetica non è adeguata alle problematiche della paziente ancorché essere, ancor più a dosi elevate, fattore favorevole quelle stesse problematiche.

Caso clinico 2° step

Finalmente la paziente accetta la sostituzione terapeutica e optiamo per il mantenimento della metformina (2000 mg/die) somministrata a colazione e cena, e la sostituzione di glibenclamide con repaglinide a dosaggio medio (2 mg a pranzo e cena).

Nell'arco di 4-5 settimane la paziente nota una drastica riduzione delle ipoglicemie fino alla scomparsa; i livelli glicemici post-prandiali tuttavia si modificano solo in parte, ovvero migliorano quelli misurati dopo pranzo (media 180-190 mg) ma persistono elevati quelli dopo cena (media mg 200) nonché sostenuti sono i livelli glicemici registrati nel tardo pomeriggio e pre-cena (170-180 mg), con suo disappunto allorché messi a confronto con il problema inverso delle ipoglicemie in corso di utilizzo di glibenclamide; le glicemie a digiuno sono simili al periodo precedente (160-170 mg).

Nonostante tale andamento metabolico e pur non essendo riuscita a migliorare l'aderenza alla dieta, nel frattempo registriamo nei 3-4 mesi successivi una lieve riduzione del peso corporeo di circa 2 kg: attribuiamo tale dato all'eliminazione degli spuntini resi necessari dalle ipoglicemie del periodo precedente.

Le due misurazioni di HbA_{1c} successive migliorano (7,8-8%) ma non sono ancora a target.

Domanda

1. Potremmo ritenerci soddisfatti dei risultati raggiunti e possiamo quindi solo raccomandare di rinforzare un programma di attività fisica? Peraltro la paziente acconsente a tale proposta ma ben presto non riuscirà a seguire tale programma.

Risposta

1. Il target di HbA_{1c} non è stato raggiunto e poiché è stata almeno in parte vinta la ritrosia della paziente al cambiamento

terapeutico, le proponiamo di aggiungere alla terapia già in atto un farmaco per lei nuovo, rosiglitazone 4 mg a colazione e cena.

Caso clinico 3° step

Nei primi 2 mesi della triplice terapia l'andamento metabolico non si è sostanzialmente modificato ma dal 3° mese in poi la paziente ha registrato nuovamente episodi ipoglicemici pomeridiani e meno frequentemente notturni. L'emoglobina glicata successiva si riduce a 7,5% e tale dato suggerisce di mantenere la triplice associazione, riducendo il dosaggio di rosiglitazone a 4 mg/die (2 mg a colazione e a cena). Dopo tale riduzione gli episodi ipoglicemici diventano sporadici (1-2 al mese) e soprattutto si registra una stabilità glicemica con minori escursioni orarie e livelli medi a digiuno di mg 130-145 e post-prandiali di mg 150-165. L'emoglobina glicata oscilla stabilmente fra 7,1 e 7,3%.

Domanda

1. Non c'era il rischio di favorire un ulteriore aumento di peso utilizzando un glitazone?

Risposta

1. Il rischio è teoricamente possibile, ma poiché non vi erano importanti controindicazioni, anzi, in presenza di marcata epatosteatosi, l'efficacia del rosiglitazone era attesa^{1,2}. Inoltre il basso dosaggio raggiunto in un secondo tempo e mantenuto con stabile efficacia sui livelli glicemici ha dimostrato di non favorire tale possibile effetto collaterale.

Commento finale sul caso clinico

In presenza di residua secrezione insulinica (che pure all'esordio del diabete mellito di tipo 2 è presumibilmente ridotta del 50%), qualora sia necessario ricorrere all'associazione di metformina con secretagoghi, sarebbe opportuno scegliere quelli ad azione rapida e condizionata dal livello glicemico per non favorire l'inevitabile "esaurimento" beta-cellulare^{3,4}.

Il caso dimostra l'utilità di associare principi attivi diversi, ciò che può consentire di raggiungere il target dei livelli glicemici e di HbA_{1c}^{5,6} grazie alle varie azioni ipoglicemizzanti di ciascuno di essi: a livello periferico per la metformina, a livello epatico per i glitazoni, a livello beta-cellulare per sulfaniluree e glinidi^{3,4,7}. Inoltre in tal modo i dosaggi utilizzati per raggiungere i target possono essere inferiori a quelli massimali, con minori effetti collaterali (ad esempio la stabilità ipoglicemizzante dei glitazoni ne favorisce l'efficacia a dosi medio-basse).

Bibliografia

- 1 Riedel AA, Heien H, Wogen J, Plauschinat CA. *Secondary failure of glycemic control for patients adding thiazolidinedione or sulfonyleurea therapy to a metformin regimen.* Am J Manag Care 2007;13:457-63.

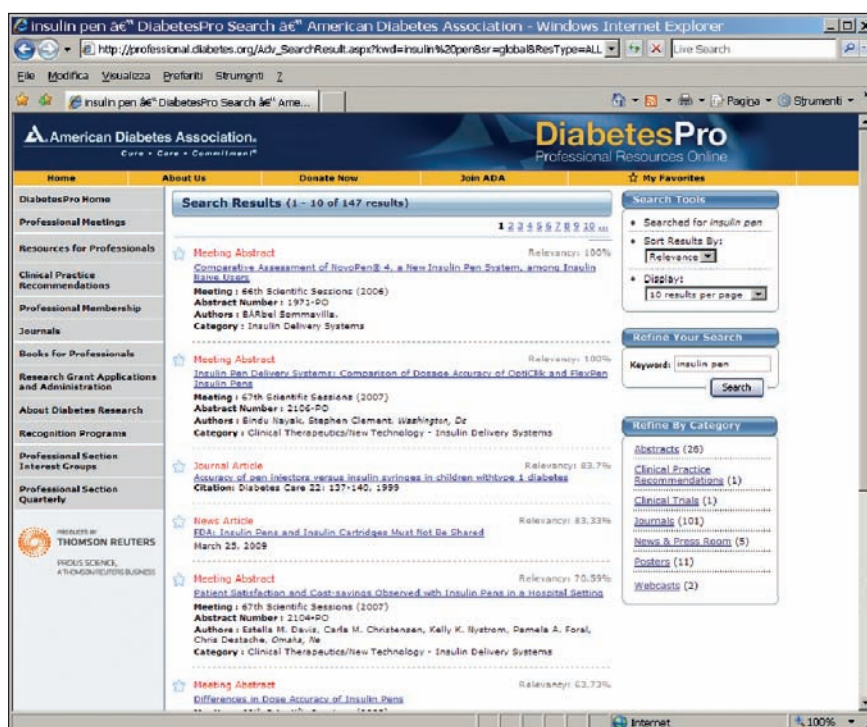
- ² Charbonell B, Scherthaner G, Brunetti P, Matthews DR, Urquhart R, Tan MH, et al. *G-term efficacy and tolerability of add-on pioglitazone therapy to g monotherapy compared with addition of gli-clazide or metformin in patients with type 2 diabetes*. *Diabetologia* 2005;48:1093-104.
- ³ Cordera R, Cucinotta D, De Cosmo S, De Micheli A, Pontiroli A, Sesti G. *Il fallimento secondario degli ipoglicemizzanti orali nel diabete mellito tipo 2: inquadramento fisiopatologico e approccio terapeutico*. *Il Diabete* 2008;2:57-76.
- ⁴ Pontiroli AE, Calderara A, Pozza G. *Secondary failure of oral hypoglycemic agents: frequency, possible causes, and management*. *Diabetes Metab Rev* 1994;10:31-43.
- ⁵ IDF Clinical Guidelines Task Force. *Global Guideline for type 2 diabetes*. Brussels: International Diabetes Federation 2005.
- ⁶ Diabete Italia, AMD, SID. *Standard italiani per la cura del diabete mellito*. Torino: Infomedica 2007.
- ⁷ Nathan DM, Buse JB, Davidson RJ, Ferrannini E, Holman RR, Sherwin R, et al. *Gestione dell'iperglicemia nel diabete mellito di tipo 2: un algoritmo di consenso per l'avvio e l'aggiustamento del trattamento*. *Diabetes Care* 2008;33:29-31.

I device per la somministrazione di insulina

Antonino Di Benedetto
Tiziana Giuliano

Dipartimento di Medicina Interna,
Università di Messina

Sul Web è possibile accedere a numerosi siti che forniscono notizie sui device per la somministrazione di insulina. I vari aspetti sono trattati sia da società scientifiche che da portali rivolti ai pazienti e da aziende del settore.



- Il portale dell' *American Diabetes Association* (ADA) da aggiornamenti sui diversi device disponibili:

penne per insulina: si trova una ricca documentazione sui vari modelli di iniettori in commercio, sulle criticità e su altri aspetti pratici

http://professional.diabetes.org/Adv_SearchResult.aspx?kwd=insulin%20pen&sr=global&ResType=ALL

siringhe ed aghi. Vengono affrontati diversi aspetti, tra cui il riutilizzo delle siringhe, la loro affidabilità, l'assorbimento, i costi, ecc.

http://professional.diabetes.org/Adv_SearchResult.aspx?sr=global&kwd=Syringe%20and%20needle&ResType=ALL

pompe per l'infusione di insulina. Vengono trattati varie tematiche: indicazioni, implicazioni psicosociali, ecc.

http://professional.diabetes.org/Adv_SearchResult.aspx?sr=global&kwd=Pumps&ResType=ALL

CORRISPONDENZA

ANTONINO DI BENEDETTO
adibenedetto@unime.it

MEDIA

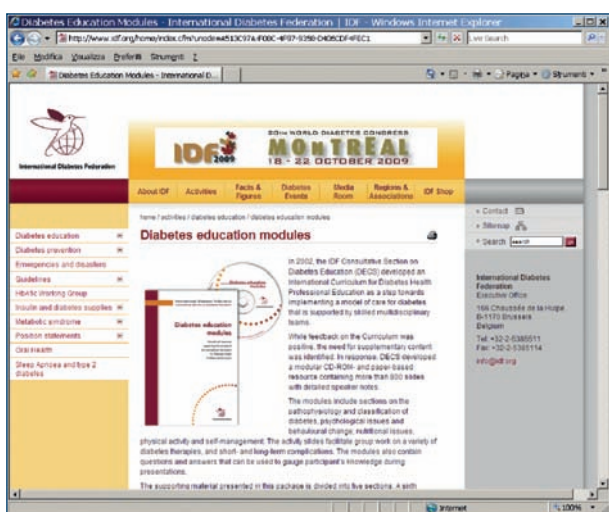
Sono anche descritti i "device alternativi per la somministrazione dell'insulina" (polmonare, buccale, ecc.), con articoli e commenti sullo sviluppo della ricerca in questo settore.

http://professional.diabetes.org/Adv_SearchResult.aspx?sr=global&kwd=Inhaled%20insulin&ResType=ALL

<http://www.diabetes.org/for-parents-and-kids/diabetes-care/alternative-insulin.jsp>

Altri approfondimenti sono presenti nella sezione: *Clinical Therapeutics/New Technology - Insulin Delivery Systems*

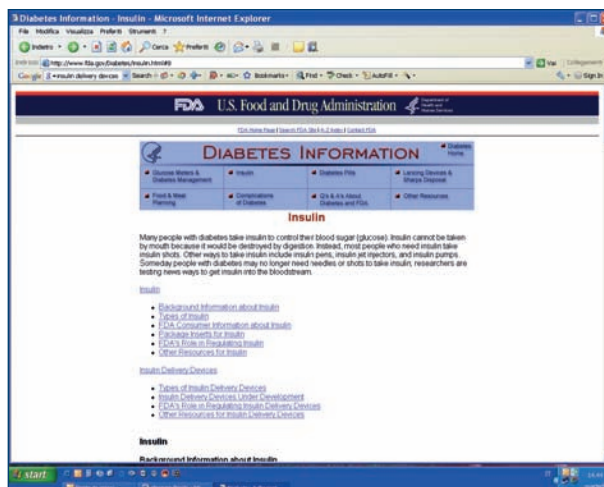
http://professional.diabetes.org/Abstracts_byCategory.aspx?ID=173&Cat=Clinical%20Therapeutics/New%20Technology%20-%20Insulin%20Delivery%20Systems



- L'*International Diabetes Federation* (IDF), nella sezione dedicata all'educazione terapeutica, permette il download della presentazione di Anna Belton sui device dell'insulina, nel contesto dell'*insulin management*.
<http://www.idf.org/home/index.cfm?unode=A513C97A-F08C-4F97-9358-D406CDF4FEC1>

Inoltre, nel sito è disponibile un elenco di fornitori ufficiali di tutti i presidi:

<http://www.idf.org/home/index.cfm?node=1474>



- Nel portale della *Food and Drug Administration* (FDA) vi è una informazione completa sulle caratteristiche tecniche dei vari sistemi di somministrazione dell'insulina.

<http://www.fda.gov/Diabetes/insulin.html#8>



- Nel sito della SIMG vi è un documento in PDF con una presentazione sugli aspetti legati al corretto utilizzo delle penne e delle siringhe, oltre che sulla somministrazione e miscelazione delle insuline.

<http://www.simg.it/documenti/atti/2005/siracusa/Prezentazioni/Artale/Pdf/ARTALE.pdf>

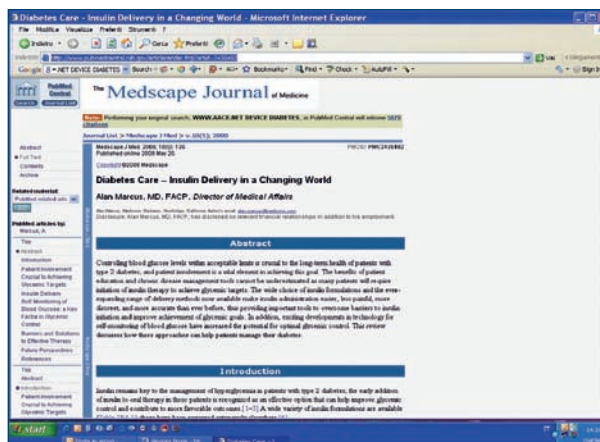
- Il portale *Assistenza Infermieristica Basata su Prove di Efficacia*, ha tradotto le Linee Guida di *Best Practice Infermieristica*, per la somministrazione di insulina nel diabete di tipo 2. http://www.evidencebasednursing.it/traduz_RNAO/Insulina_diabete_2.pdf



- Il sito *Il portale sui farmaci*, pubblica un articolo "L'armamentario domiciliare per la gestione del diabete" in cui descrive le caratteristiche e vantaggi delle penne da insulina. <http://www.prontuario.it/cont/Area-Parafarmaco/Approfondimenti/Articoli/0902/1202/larmamentario-domiciliare-per-la-g.asp>



- Il portale britannico *Diabetes.co.uk* tratta dei vari dispositivi di iniezione dell'insulina. <http://www.diabetes.co.uk/insulin/Diabetes-and-insulin-delivery-devices.html>



- Il *Medscape Journal of Medicine* permette la consultazione *full text* di una recente *review* sui device per l'insulinoterapia. <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2438492>
- Il portale *Diabete.net* dedica una sessione specifica dell'educazione sanitaria su questo argomento. http://www.diabete.net/index.php?option=com_content&task=view&id=705&Itemid=292
- Nel sito *Diabetesnet* sono disponibili informazioni dettagliate sulle caratteristiche delle pompe disponibili negli USA. http://www.diabetesnet.com/diabetes_technology/insulinpumps.php
- Alcune delle problematiche più frequenti sulla gestione dei device in pediatria vengono trattati in un articolo pubblicato dalla rivista *Modus*. http://www.pediatrriaediabete.it/pdf/pd06_terapie.pdf

Nello stesso sito vi è anche una sezione dedicata alle siringhe, aghi per penna e microinfusori.

- http://www.accu-chek.it/it/rewrite/content/IT/40.50:50/article/ACCM_general_article_2793.htm
- <http://www.microinfusori.it/123domande/view.asp?ID=3>

- Altre informazioni fornite da industrie produttrici di device sono presenti all'indirizzo: <http://www.minimed.com/products/insulinpumps/>
- Il sito *Noi Insieme per Diabetici Insulinodipendenti* ha dedicato una pagina ai vari tipi di somministrazione d'insulina. <http://www.noidiabetici.it/somministrazione.htm>

Il sito offre un indice dei device e i link per avere tutte le informazioni relative alle loro caratteristiche tecniche, manuali d'uso, guida pratica e corsi multimediali.

- http://progettodiabete.org/indice_ie1000.html?clinica/d7_2.html
- http://progettodiabete.org/indice_ie1000.html?clinica/d7_2.html

Infine, nella sezione dedicata all'educazione, offre ai pazienti una dettagliata trattazione dell'argomento.

- <http://www.diabete.bz/lezione6.html>

Raccomandazione per la corretta gestione della terapia antidiabetica orale

“A parità di tutti gli altri fattori,
un diabetico che conosce di più la propria malattia,
vive più a lungo”
Elliot P. Joslin (1947)

L'educazione terapeutica, definita dalla Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) quale processo continuo e integrato di intervento sulla formazione del paziente, consiste nel fornire informazioni relative alla malattia, al significato del trattamento prescritto, agli obiettivi delle cure, alla prevenzione delle complicanze.

Numerose documentazioni scientifiche dimostrano che una adeguata educazione migliora il livello di salute e rallenta l'insorgenza delle complicanze, riducendo quindi anche i costi relativi.

Relativamente alla malattia diabetica è fondamentale il concetto di conoscenza, responsabilità, capacità di autogestione.

Al paziente diabetico a cui viene prescritta una terapia antidiabetica orale viene prescritta in genere una dieta, ipocalorica se in sovrappeso od obeso, quale elemento guida per una corretta alimentazione, eventualmente modificata se sussistono altre patologie dismetaboliche quali iperuricemia o dislipidemia.

La prescrizione di una specifica terapia antidiabetica orale prevede tempi di assunzione specifici, legati alle caratteristiche del farmaco, per esempio pre-prandiale per le sulfaniluree e le glinidi, al pasto per l'acarbosio, post-prandiale per la metformina, indipendentemente dal pasto per i glitazoni.

L'autocontrollo glicemico consente al diabetologo di effettuare le modifiche terapeutiche che ritiene più opportune, e al paziente di documentare le ipoglicemie.

Se il paziente segue una attività fisica più o meno costante può essere adeguatamente informato sulla opportunità di modificare la terapia antidiabetica orale in relazione al tipo di attività fisica e alla sua durata: se svolge l'attività fisica dopo mangiato può essere opportuno modificare la posologia della terapia pre-prandiale e, secondo l'intensità, a volte anche di quella post-prandiale, mentre se svolge l'attività fisica lontano dai pasti può essere sufficiente modificare la sola terapia post-prandiale. Utile è il controllo glicemico prima di iniziare una qualunque attività fisica, suggerendo al paziente di introdurre una piccola quota di carboidrati se la glicemia fosse < 100 mg/dl, di non intraprendere l'attività fisica se la glicemia fosse > 250 mg/dl.

Una alternativa alla modifica terapeutica è l'implementazione di carboidrati ai pasti se l'attività fisica si svolge subito dopo, come spuntini se si svolge lontano dai pasti.

Un'altra condizione clinica che può indurre il paziente a modificare la terapia antidiabetica orale è la presenza di malattie intercorrenti, quali una sindrome influenzale accompagnata o meno da vomito, diarrea, febbre; una bronchite acuta, o riacutizzazione di asma bronchiale; un processo infettivo acuto legato ad interventi odontoiatrici o a presenza di ferite.

In tutti questi casi il paziente tende ad autogestire la terapia antidiabetica orale sospendendola, in molti casi, oppure continuando ad assumerla nonostante le modifiche dello stile di vita alimentare, determinando rispettivamente o delle iperglicemie o delle crisi ipoglicemiche.

**Laura Sambuco
Gigliola Sabbatini
Fabrizio Quadri
Mauro Rossi**

UO Diabetologia e Malattie
Metaboliche, ASL 9 Area Grossetana

OBIETTIVI

1. Informare il paziente sull'uso corretto dei farmaci ipoglicemizzanti orali
2. Far conoscere al paziente quali sono le condizioni cliniche o di non stretta pertinenza medica che possono indurre modifiche ai trattamenti con ipoglicemizzanti orali
3. Insegnare al paziente come gestire attraverso l'autocontrollo glicemico le condizioni di precario compenso metabolico

CORRISPONDENZA

LAURA SAMBUCO
l.sambuco@usl9.toscana.it

Fondamentale rimane l'automonitoraggio glicemico che in questi casi dev'essere incrementato a tre o più glicemie giornaliere e i valori comunicati allo specialista per le modifiche del caso.

La necessità di un frequente automonitoraggio è legata al fatto che qualunque processo infiammatorio o infettivo dell'organismo determina un potenziale stato iperglicemico, anche quando il paziente ha vomito e non si alimenta adeguatamente; ma anche assumere la terapia a seguito di un digiuno più o meno forzato può essere rischioso, quindi solo con uno stretto monitoraggio glicemico è possibile capire l'andamento metabolico del paziente e valutare l'approccio terapeutico idoneo, approccio a volte molto lontano dal protocollo usuale.

Inoltre numerosi farmaci possono influenzare l'equilibrio glicemico e causare ipo- o iperglicemie, interferendo con la secrezione di insulina o con la sua azione o con entrambi i meccanismi, o interagendo con i farmaci antidiabetici. Per esempio i corticosteroidi, che sono largamente prescritti in numerose condizioni cliniche, hanno un effetto iperglicemizzante particolarmente potente; alcuni diuretici inducono iperglicemia, ma dipende spesso dalle dosi in uso; alcuni contraccettivi orali causano iperglicemia, ma non tutti, e dipende spesso dal tipo di estrogeno che la pillola contiene.

In tutti questi casi portati come esempio, ma ce ne sono altri legati all'uso di altri farmaci, possono richiedere un temporaneo aggiustamento posologico, e in alcuni casi anche un trattamento farmacologico temporaneo con insulina.

Comunque è necessario contattare lo specialista per informarlo e ricevere i suggerimenti idonei rispetto alla problematica in corso, nella visione più ampia di una collaborazione idonea a permettere una cura adeguata da parte del medico e una qualità della vita migliore da parte del paziente.

Bibliografia di riferimento

Atti del Congresso di Educazione Terapeutica "Le dimensioni del sentire", 2003, pp. 51-53.

National standards for self management education. Diabetes Care 2003;26(Suppl 1):149-56.

Kahn SE. *The importance of beta-cell failure in the development and progression of type 2 diabetes*. J Clin Endocrinol Metab 2001;86:4047-58.

Mudaliar S, Edelman SV. *Insulin therapy in type 2 diabetes*. Endocrinol Metab Clin 2001;30:935-82.

Valutazione dei risultati dello Studio IN-CROSS

Fattori di rischio multipli indipendenti predicono lo sviluppo e la progressione dell'aterosclerosi e, tra questi, il più importante è l'ipercolesterolemia, in particolare le elevate concentrazioni di colesterolo LDL (C-LDL). Il ruolo cruciale svolto dal C-LDL nell'incrementare il rischio coronario è oggi ampiamente recepito, infatti, studi epidemiologici hanno dimostrato una relazione continua e graduale tra le concentrazioni di C-LDL o di colesterolo totale (CT) e il rischio di morte per cardiopatia coronarica (CHD) ^{1,2}. Pertanto, il trattamento ottimale dei livelli plasmatici di C-LDL è l'intervento terapeutico primario nei pazienti ad elevato rischio coronarico ^{3,4}. Gli inibitori del *3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzima A* (le statine), sono gli agenti terapeutici più efficaci attualmente disponibili per inibire la biosintesi di colesterolo ⁵.

Le Linee Guida degli Stati Uniti pubblicate dal *National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel* (NCEP ATP III), raccomandano la riduzione del C-LDL < 100 mg/dl (2,6 mmol/L) con possibilità di mirare a livelli < 70 mg/dl (1,8 mmol/L) nei pazienti a rischio molto elevato.

L'efficacia delle statine nel ridurre il C-LDL e nel permettere ai pazienti di raggiungere gli obiettivi dell'ATP III è stata ben documentata nei pazienti ipercolesterolemici.

Nonostante le raccomandazioni delle linee guida molti pazienti a rischio elevato non raggiungono i target lipidici, infatti, alle dosi comunemente prescritte, le statine possono ridurre il C-LDL a livelli < 100 mg/dl (2,6 mmol/L) in circa il 50% dei pazienti. Nei rimanenti, le alternative sono un aumento del dosaggio della statina o l'aggiunta allo schema terapeutico di un altro farmaco in grado di ridurre il C-LDL. La ricerca di misure più efficaci nel tenere sotto controllo i lipidi ha stimolato l'identificazione e lo sviluppo di statine a elevata potenza, quali la rosuvastatina (ROSUVA), che si è dimostrata più efficace delle altre statine nel ridurre il C-LDL ⁷. Tuttavia, la terapia con statine ad alte dosi incrementa il rischio e la frequenza di effetti collaterali, quali miopatie e mialgie, inoltre è noto che la maggiore riduzione di C-LDL si ottiene con la dose iniziale di statina, mentre il raddoppio della dose del farmaco ha un effetto aggiuntivo addizionale solo del 6-8% rispetto al basale. Tale fenomeno è dovuto al fatto che quando viene inibita la sintesi di colesterolo il nostro organismo mette in atto un meccanismo di compensazione aumentando l'assorbimento intestinale del colesterolo stesso. Un approccio alternativo è stato quello di identificare farmaci con effetti complementari e/o incrementali rispetto a quelli delle statine. Fra questi è compreso ezetimibe, che inibisce l'assorbimento del colesterolo intestinale di origine biliare e alimentare ⁸, legandosi alla proteina *Niemman-Pick C1-Like 1*. Trial clinici hanno dimostrato che la somministrazione associata di ezetimibe (10 mg/die), con simvastatina (10, 20, 40 o 80 mg) – una terapia combinata che riduce sia la sintesi epatica di colesterolo che il suo assorbimento intestinale – induce una diminuzione del C-LDL costante e significativamente superiore rispetto a ciascuno dei due farmaci usati da soli ^{9,10}.

Nello Studio *INCROSS* è stato valutato e comparato l'efficacia sulle alterazioni lipidiche di ezetimibe/simvastatina (EZE/SIMVA) 10/20 mg vs. ROSUVA 10 mg in pazienti già in trattamento ipolipemizzante. Nello studio randomizzato in doppio cieco, 618 pazienti ad alto rischio cardiovascolare e con documentata ipercolesterolemia, e già in precedente terapia ipocolesterolemizzante, sono stati randomizzati a trattamento con EZE/SIMVA 10/20 mg o ROSUVA 10 mg (Fig. 1).

Gian Paolo Magro

UO Diabetologia e Malattie
Metaboliche, AO Santa Croce
e Carle, Cuneo

CORRISPONDENZA

magro.g@ospedale.cuneo.it

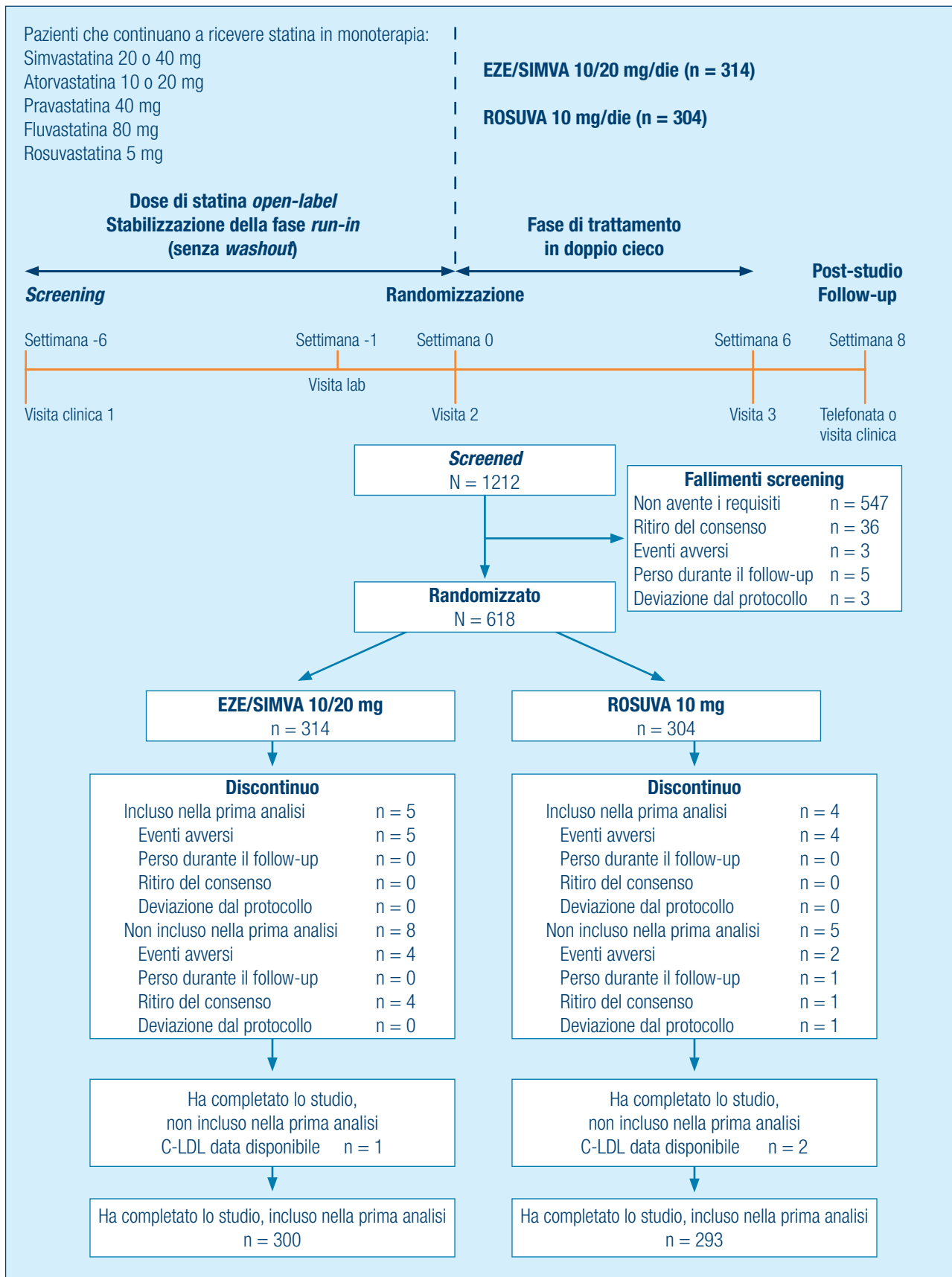


Figura 1. Disegno dello studio e randomizzazione al trattamento (all'ingresso dello studio valori di C-LDL > 100 mg/dl e < 190 mg/dl).

Tabella I

Variatione media (%) dal basale e differenze tra i due gruppi (EZE/SIMVA-ROSUVA) nei parametri di efficacia all'ultima valutazione post-basale disponibile nelle 6 settimane di durata dello studio.

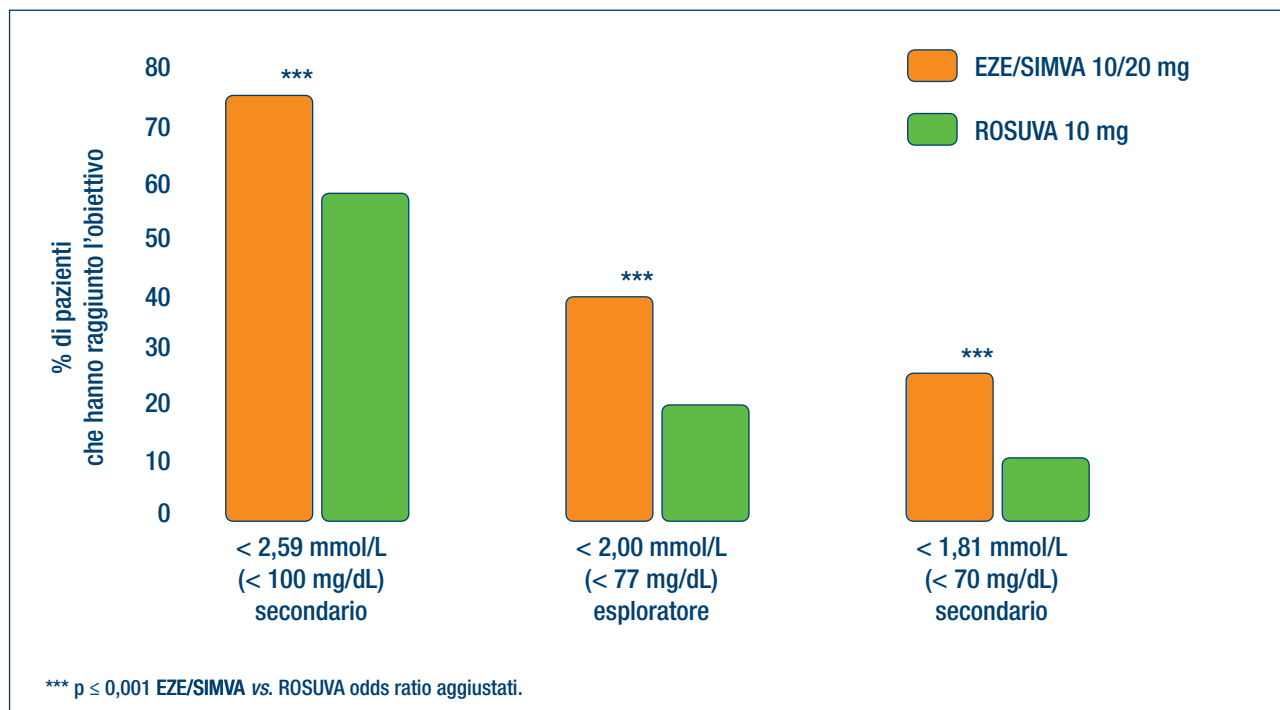
| PARAMETRI | VARIATIONE MEDIA (%) (95% IC) | | DIFFERENZE TRA I GRUPPI (95% IC) | p |
|---|-------------------------------|------------------------|----------------------------------|---------|
| | EZE/SIMVA 10/20 mg | ROSUVA 10 mg | | |
| C-LDL | -27,7 (-30,3, -25,0)** | -16,9 (-19,6, -14,3)** | -10,7 (-14,1, -7,3) | ≤ 0,001 |
| CT | -17,5 (-19,4, -15,7)** | -10,3 (-12,2, -8,5)** | -7,2 (-9,6, -4,8) | ≤ 0,001 |
| C-HDL | 2,1 (0,3, 3,9)* | 3,0 (1,2, 4,9)** | -0,9 (-3,2, 1,4) | 0,433 |
| Trigliceridi | -11,0 (-15,3, -6,8)** | -5,3 (-9,9, -1,2)* | -5,1 (-9,6, -0,3) | 0,056 |
| Non-C-HDL | -23,4 (-25,8, -21,0)** | -14,0 (-16,5, -11,6)** | -9,4 (-12,5, -6,3) | ≤ 0,001 |
| Apolipoproteina B | -17,9 (-20,1, -15,7)** | -9,8 (-12,0, -7,6)** | -8,1 (-10,9, -5,3) | ≤ 0,001 |
| Rapporto C-LDL/C-HDL | -27,4 (-30,4, -24,4)** | -17,8 (-20,9, -14,8)** | -9,6 (-13,5, -5,7) | ≤ 0,001 |
| Rapporto CT/C-HDL | -17,8 (-19,9, -15,6)** | -11,5 (-13,7, -9,3)** | -6,3 (-9,1, -3,4) | ≤ 0,001 |
| Proteina C reattiva ad alta sensibilità | -8,3 (-16,7, 0,0)* | 0,0 (-7,1, 6,3) | -6,7 (-16,7, 2,9) | 0,172 |

* p ≤ 0,05 vs. basale; ** p ≤ 0,001 vs. basale.

Risultati

In questi pazienti ipercolesterolemici ed ad alto rischio cardiovascolare ed in precedente trattamento con statina, in monoterapia il trattamento con EZE/SIMVA 10/20 per 6 settimane ha prodotto un -27,7% di decremento dei livelli di C-LDL rispetto ad un -16,9% del gruppo in trattamento con ROSUVA 10 (Tab. I).

La differenza tra i due gruppi di trattamento è stata del 10,7% di riduzione incrementale di C-LDL a favore del trattamento con EZE/SIMVA rispetto a ROSUVA, inoltre una significativa maggiore proporzione di pazienti ha raggiunto il target di C-LDL < 100 mg/dl con l'associazione rispetto a ROSUVA (72,5 vs. 56,2% rispettivamente) e di C-LDL < 70 mg/dl (25,2 vs. 11,1% rispettivamente) (Fig. 2).

**Figura 2.**

Rappresentazione del numero di pazienti che hanno raggiunto specifici obiettivi in C-LDL nei due gruppi di trattamento.

Come endpoint secondari, sia EZE/SIMVA 10/20 che ROSUVA 10 sono risultati capaci di ridurre significativamente rispetto ai valori basali i valori di CT (-17,5 e -10,3% rispettivamente), trigliceridi (-11,0 e -5,3% rispettivamente) non-C-HDL (-23,4 e -14,0% rispettivamente), apo B (-17,9 e -9,8%, rispettivamente), C-LDL/C-HDL (-27,4 e -17,8% rispettivamente), CT/C-HDL (-17,8 e -11,5%, rispettivamente) e C-HDL (2,1 e 3,0%, rispettivamente) (Tab. I).

Mentre entrambi i trattamenti sono stati egualmente efficaci nell'incremento delle HDL.

La terapia di associazione è risultata statisticamente più efficace in termini di riduzione di CT, apo B, non-C-HDL, rapporto C-LDL/HDL, rapporto CT/C-HDL.

La terapia con EZE/SIMVA ha evidenziato una piccola riduzione rispetto al basale di proteina C reattiva (PCR), mentre non si è evidenziato nessun effetto nel gruppo ROSUVA.

I due trattamenti sono stati generalmente ben tollerati: sono stati riportati lievi effetti collaterali in 22 pazienti nel gruppo EZE/SIMVA e in 34 pazienti del gruppo ROSUVA.

Conclusioni

Lo studio IN-CROSS è il primo che ha confrontato l'efficacia in termini di riduzione del C-LDL dell'associazione EZE/SIMVA rispetto a ROSUVA in pazienti ipercolesterolemici che non avevano raggiunto il target terapeutico come C-LDL con una dose stabile di statina in monoterapia. Dopo 6 settimane di trattamento l'associazione EZE/SIMVA (10/20 mg) è risultata più efficace di ROSUVA al dosaggio usualmente utilizzato nella pratica clinica cioè 10 mg/die, infatti la dose usuale di partenza di EZE/SIMVA ha ottenuto un'addizionale riduzione dell'11% di C-LDL rispetto al trattamento con ROSUVA. La terapia in associazione rispetto al trattamento con la statina più potente in monoterapia ha anche consentito il raggiungimento del target in C-LDL in una percentuale maggiore di pazienti ad elevato rischio cardiovascolare inducendo anche miglioramenti superiori di altri indici lipidici e della PCR. Entrambi i trattamenti sono risultati generalmente ben tollerati e l'incidenza di effetti collaterali è risultata simile nei due gruppi di pazienti. Pertanto la doppia inibizione di sintesi e assorbimento del colesterolo può esercitare una migliore risposta in termini di riduzione delle LDL poiché contrasta i meccanismi omeostatici del colesterolo e porta una percentuale maggiore di pazienti ad elevato rischio cardiovascolare ai target di C-LDL raccomandati dalle linee guida.

Bibliografia

- 1 Anderson KM, Castelli WP, Levy D. *Cholesterol and mortality. 30 years of follow-up from the Framingham study.* JAMA 1987;257:2176-80.
- 2 Stamler J, Wentworth D, Neaton JD. *Is relationship between serum cholesterol and risk of premature death from coronary heart disease continuous and graded. The Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT).* JAMA 1986;256:2823-8.
- 3 *Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) (Adult Treatment Panel III).* JAMA 2001;285:2486-97.
- 4 Graham I, Atar D, Borch-Johnsen K, Boysen G, Burell G, Cifkova R, et al. *European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: executive summary. Fourth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (Constituted by representatives of nine societies and by invited experts).* Eur Heart J 2007;28:2375-414.
- 5 Grundy 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.
- 6 *National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). Third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report.* Circulation 2002;106:3143-421.
- 7 Cheng JWM. *Rosuvastatin in the management of hyperlipidemia.* Clin Ther 2004;26:1368-87.
- 8 Sudhop T, Lutjohann D, Kodal A. *Inhibition of intestinal cholesterol absorption by ezetimibe in humans.* Circulation 2002;106:1943-8.
- 9 Bays HE, Ose L, Fraser N, Kodal A, Igel M, Tribble DL, et al. *A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, factorial design study to evaluate the lipid-altering efficacy and safety profile of the ezetimibe/simvastatin tablet compared with ezetimibe and simvastatin monotherapy in patients with primary hypercholesterolemia.* Clin Ther 2004;26:1758-73.
- 10 Goldberg AC, Sapre A, Liu J, Capece R, Mitchel YB. *Efficacy and safety of ezetimibe coadministered with simvastatin in patients with primary hypercholesterolemia: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial.* Mayo Clin Proc 2004;79:620-9.

Chi ben comincia ... una terapia “proverbiale” del diabete tipo 2

Il trattamento del diabete mellito di tipo 2 ha come obiettivo la prevenzione/riduzione delle complicanze micro- e macrovascolari. È ormai consolidato che il raggiungimento di un tale obiettivo presuppone un intervento multifattoriale, spesso complesso. Mentre, però, è ad oggi consolidata la strategia terapeutica da adottare per la dislipidemia, l'ipertensione arteriosa e l'ipercoagulabilità, è meno certa la scelta terapeutica per l'iperglicemia e talora viene perfino messa in discussione la necessità di un controllo glicemico “stretto”.

Questa non univocità di pensiero deriva in parte dai dati, anche italiani, che evidenziano come il valore di $HbA_{1c} \leq 7,0\%$ viene raggiunto in una percentuale di pazienti di poco inferiore al 50%¹, dall'altro dai risultati deludenti, in termini statistici, dei grandi trial sulla riduzione degli eventi cardiovascolari in rapporto alla riduzione, anche “aggressiva”, della glicemia.

In realtà il mancato raggiungimento del target glicemico in una elevata percentuale di pazienti dimostra la complessità del trattamento dell'iperglicemia, che non può basarsi solamente su una scelta farmacologica razionale, ma prevede una “presa di coscienza” da parte della persona con diabete in termini di stile di vita, alimentazione, attività fisica, gestione delle emozioni ...

D'altro canto, i risultati dei grandi trial meritano una profonda riflessione. Sicuramente l'*United Kingdom Prospective Diabetes Study* (UKPDS) ci ha dimostrato la necessità di un trattamento intensivo del diabetico neodiagnosticato. Con tale strategia siamo certi di ridurre le complicanze microvascolari in maniera significativa, ma non quelle macrovascolari. L'UKPDS ci ha anche evidenziato che il diabete è una malattia “progressiva” e che qualsiasi trattamento farmacologico intraprendiamo, è comunque necessario implementare nel tempo il trattamento, associando più ipoglicemizzanti orali e/o passando al trattamento insulinico. I recenti trial *Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes* (ACCORD), *Action in Diabetes and Vascular Disease* (ADVANCE) e *Veterans Affairs Diabetes Trial* (VADT) hanno, viceversa, dimostrato come, in diabetici con durata media di malattia fra gli otto ed i dodici anni, sia possibile, con un trattamento intensivo e con l'uso dei nuovi farmaci ipoglicemizzanti non disponibili al tempo dell'UKPDS, raggiungere e mantenere nel tempo un valore di $HbA_{1c} < 7^{2-4}$. A fronte di questa “non evolutività” del diabete di tipo 2, non si ottengono risultati statisticamente significativi sulla riduzione dei vari end-point cardiovascolari, anzi talora si evidenzia un incremento di mortalità nei pazienti sottoposti a trattamento più intensivo. Non è questa la sede nella quale discutere sulle ipotesi formulabili per spiegare questo incremento di mortalità; mi preme solo sottolineare che non è stata evidenziata alcuna correlazione con il tipo di terapia ipoglicemizzante, ma casomai con una maggiore incidenza di ipoglicemie severe. Il mancato raggiungimento degli obiettivi cardiovascolari può avere indotto una sfiducia nella necessità di raggiungere target glicemici ambiziosi. In realtà dobbiamo fare alcune considerazioni più “cliniche”:

- il raggiungimento ed il mantenimento di target glicemici $< 7,0\%$ di HbA_{1c} è possibile;
- l'uso sempre più diffuso ed “evidence based” di farmaci in grado di agire sull'assetto lipidico, il controllo pressorio, la ipercoagulabilità, le alterazioni “infiammatorie”, ha permesso una drastica riduzione dell'incidenza degli eventi cardiovascolari, tale da costringerci a rivedere durata e numerosità del campione per raggiungere una potenza statistica sufficiente;

Adolfo Arcangeli

UOC Diabetologia,
Ospedale di Prato

CORRISPONDENZA

adolfo.arcangeli@gmail.com

- è presumibile che dobbiamo tradurre il termine di aggressività in precocità di intervento, al fine di evitare un periodo più o meno lungo di iperglicemia.

Quest'ultimo concetto trova conforto nei risultati dell'UKPDS a 20 anni. Lo studio in oggetto dimostra, in maniera inequivocabile, che coloro che fin dall'inizio della malattia erano stati sottoposti a trattamento ipoglicemizzante intensivo traggono i maggiori benefici, raggiungendo in questo caso la significatività statistica anche per gli eventi macrovascolari. Questo effetto di protezione è stato definito il *legacy effect* della terapia intensiva fin dall'inizio della malattia ⁵.

Appare pertanto ad oggi evidente come tutti noi, diabetologi e medici di medicina generale, siamo chiamati ad un intervento quanto più precoce possibile per essere "aggressivi" fin dall'inizio, evitando periodi prolungati di iperglicemia, perché se interveniamo tardivamente non solo rischiamo di non ottenere benefici a medio-lungo termine, ma addirittura rischiamo di peggiorare il quadro clinico ed esporre il paziente a pericoli anche gravi.

Un altro concetto che, a mio parere, emerge dall'esame di questi recenti trial, è la necessità/opportunità di garantire alle persone con diabete di tipo 2 un periodo quanto più prolungato e costante possibile di glicemie "a target". Gli studi citati precedentemente hanno dimostrato che ciò è possibile anche dopo molti anni di malattia, anche se si rende necessario l'uso di molti e differenti farmaci ed uno stretto controllo del rischio ipoglicemico, con un pesante prezzo da pagare, in definitiva, in termine di *compliance/adherence* da parte del paziente. Se, viceversa, noi spostiamo nelle prime fasi della malattia, subito dopo la diagnosi, il concetto di "aggressività" terapeutica, dobbiamo prendere in considerazione farmaci che ci garantiscano una efficace riduzione dei valori di HbA_{1c}, ma anche una sufficiente e dimostrata *durability*. Dobbiamo pertanto intervenire con un trattamento precoce, aggressivo e duraturo.

Anche in questo caso ci vengono in aiuto gli studi clinici randomizzati e controllati ed in particolare l'*A Diabetes Outcome and Progression Trial* (ADOPT) ⁶. Lo studio, condotto su oltre 4000 pazienti con recente diagnosi di diabete tipo 2, dimostra una riduzione statisticamente significativa del fallimento alla monoterapia con rosigitazione nei confronti sia di metformina che di glibenclamide. Abbiamo pertanto una prima certezza nella scelta del farmaco da impiegare per avvicinarci quanto più possibile all'obiettivo che ci siamo prefissati: la terapia con rosigitazione fin dall'inizio garantisce una maggiore *durability* rispetto ad altre scelte terapeutiche, dilazionando nel tempo il ricorso a terapie di associazione, sicuramente efficaci, ma anche più impegnative per il paziente.

La recente introduzione in commercio di farmaci in grado di intervenire sull'asse delle incretine ha suscitato interesse non solo per la dimostrata efficacia in termine di effetti sul peso corporeo, ma anche su una presunta capacità di sostenere nel tempo la funzionalità β-cellulare. Una recente pubblicazione ha dimostrato che anche un inibitore della DPP-IV (Di-Peptidil-Peptidasi-IV), come il vidagliptin, è in grado di garantire un buon compenso per un discreto periodo di tempo, seppur in maniera meno efficace del rosigitazione ⁷.

Un professionista attento all'uso appropriato del farmaco deve porsi il quesito del "perché" un tipo di terapia è in grado di ga-

rantire una maggiore efficacia nel tempo. La scelta terapeutica avrebbe un significato limitato se non intervenisse sui meccanismi patogenetici del diabete di tipo 2, che sono notoriamente molteplici e diversificati. Per questo possiamo far riferimento al recente articolo di Ralph A. DeFronzo ⁸, che propone un nuovo paradigma per il trattamento del diabete di tipo 2, partendo dall'esame dei meccanismi patogenetici della malattia. In questa ampia ed illuminata lettura, l'Autore definisce alcuni postulati fondamentali nella terapia del diabete di tipo 2: 1) sono necessari farmaci diversi in associazione fra di loro per correggere i diversi difetti patogenetici; 2) il trattamento dovrebbe mirare a correggere le alterazioni patogenetiche note piuttosto che alla sola riduzione dell'HbA_{1c}; 3) la terapia farmacologica dovrebbe essere iniziata precocemente per prevenire/ritardare la progressiva perdita della funzione β-cellulare già presente nello stadio dell'*Impaired Fasting Glucose* (IFG).

La storia naturale del diabete di tipo 2, infatti, inizia assai precocemente, molto prima dell'iperglicemia. In questa fase, caratterizzata da insulino-resistenza, vi è una aumentata risposta insulinemica, che non significa però che la β-cellula funzioni normalmente. Al contrario, numerosi studi hanno dimostrato un precoce malfunzionamento della β-cellula, evidenziabile dal rapporto fra secrezione insulinica ed insulino-resistenza (il cosiddetto *disposition index*). È così possibile dimostrare che al momento della diagnosi di diabete il paziente ha già perduto circa l'80% della propria funzione β-cellulare.

La storia naturale del diabete è un continuo percorso verso la progressiva perdita della funzione β-cellulare, apparentemente "mascherato" dalla iperinsulinemia compensatoria. A tale perdita di funzione si accompagna anche la perdita della massa β-cellulare, quantificabile nella misura del 50% alla manifestazione clinica del diabete.

I fattori patogenetici del fallimento β-cellulare sono rappresentati da:

- 1) *età*: con l'invecchiamento si assiste ad un progressivo declino della funzione della β-cellula, che rende ragione della maggiore incidenza della malattia in età avanzata;
- 2) *genetica*: il declino β-cellulare è più frequente in *cluster* familiari e studi su parenti di primo grado di persone con diabete di tipo 2 evidenziano una base genetica per la disfunzione β-cellulare. Al momento, pur se abbiamo acquisito alcune certezze sui geni implicati in questo processo, non abbiamo strumenti per una vera terapia genica;
- 3) *insulino-resistenza*: anche se il preciso meccanismo attraverso il quale l'insulino-resistenza porta al fallimento della β-cellula rimane per gran parte sconosciuto, risulta di fondamentale importanza intervenire sull'insulino-resistenza per ridurre la progressione del danno. Se infatti può apparire intuitivo che il continuo stimolo all'iperproduzione di insulina possa portare con il tempo ad un "esaurimento" funzionale, vi sono consistenti evidenze di un effetto diretto dell'insulino-resistenza sulla funzione della β-cellula, rappresentato dall'accumulo di lipidi in eccesso (lipotossicità) e dalla deposizione di amilina (*Islet Amyloid Polypeptides*, IAPP);
- 4) *lipotossicità*: un incremento di acidi grassi liberi (FFA) nel plasma determina una riduzione della secrezione di insulina:

questo fenomeno è noto come lipotossicità. È sufficiente un significativo incremento del livello di FFA circolanti, anche per un limitato tasso di tempo, per determinare una riduzione della secrezione insulinica in individui geneticamente predisposti al diabete. D'altro canto, farmaci come il rosiglitazone ed il pioglitazone che prevengono gli effetti dannosi degli FFA sulla β -cellula *in vitro*, hanno dimostrato di migliorare sensibilmente il rapporto secrezione insulinica/insulino-resistenza in soggetti con diabete mellito di tipo 2, garantendo così una riduzione della lipotossicità;

- 5) *glucotossicità*: l'iperglicemia cronica riduce e danneggia la funzionalità β -cellulare. Questo fenomeno, ben noto *in vitro* ed *in vivo*, è definito glucotossicità. Lo stretto controllo glicemico è pertanto indispensabile non solo per prevenire le complicanze micro- e macrovascolari del diabete, ma anche per prevenire gli effetti glucotossici sulla β -cellula e ridurre l'insulino-resistenza a livello epatico e muscolare;
- 6) *IAPP*: la ipersecrezione di IAPP e la deposizione di sostanza amiloide a livello pancreatico porta ad una progressiva riduzione della funzione β -cellulare, anche se la storia naturale di tale fenomeno nel diabete di tipo 2 non è, ad oggi, ben definita. Sappiamo però che l'amilina è secreta in rapporto 1:1 con l'insulina e che oligomeri di IAPP sono tossici; pertanto farmaci che riducano l'ipersecrezione di insulina (cioè capaci di intervenire sull'insulino-resistenza) sono parimenti in grado di ridurre la produzione e la tossicità di IAPP;
- 7) *incretine*: alterazioni dell'asse delle incretine hanno un ruolo importante nella progressiva perdita di funzione β -cellu-

lare nel diabete di tipo 2. Il deficit di GLP-1 (*Glucagon Like Peptide-1*) si manifesta precocemente; può essere osservato in soggetti con IGT ed è marcatamente più evidente con la progressione del diabete. Oltre al deficit di GLP-1, si ha anche "resistenza" all'azione del GLP-1 endogeno sulla secrezione di insulina. I livelli di GIP sono invece elevati nel diabete di tipo 2, configurando così una resistenza anche all'azione di stimolo del GIP (*Glucose-dependent Insulinotropic Polipeptide*) sulla secrezione insulinica: tale fenomeno viene corretto dallo stretto controllo glicemico. La resistenza della β -cellula all'azione del GIP è pertanto un'altra manifestazione della glucotossicità.

Partendo dall'analisi dei diversi fattori patogenetici del diabete di tipo 2, l'Autore ipotizza un quadro complesso ed unitario alla base dell'iperglicemia del diabete di tipo 2 (Fig. 1), rappresentato da:

- 1) ridotta secrezione insulinica;
- 2) ridotta captazione insulinica a livello muscolare;
- 3) aumentata produzione epatica di glucosio;
- 4) aumentata secrezione di glucagone da parte delle cellule α -pancreatiche;
- 5) ridotto effetto incretinico;
- 6) aumentata lipolisi;
- 7) aumentato riassorbimento renale di glucosio;
- 8) deficit di neurotrasmettitori cerebrali.

Sulla base di questa complessa ed articolata rivisitazione della storia naturale del diabete di tipo 2 e dei suoi meccanismi patogenetici, la proposta terapeutica risulta una logica conseguenza

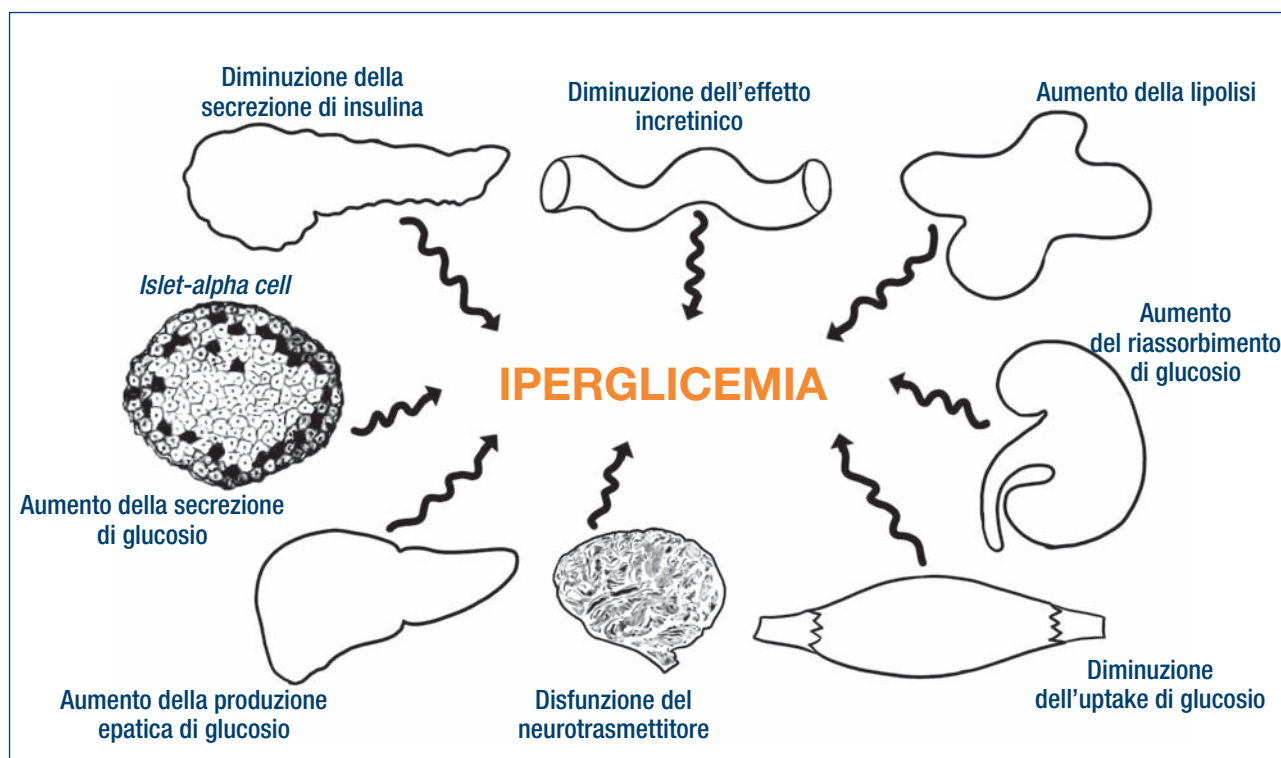


Figura 1.

Gli ipotetici fattori patogenetici dell'iperglicemia (da DeFronzo, 2009, mod.)⁸.

(Fig. 2), se ci poniamo come obiettivo non la mera riduzione dell'iperglicemia, ma la correzione (per quanto possibile) delle alterazioni patogenetiche.

In questa lucida analisi si devono confutare gli algoritmi terapeutici che si basano esclusivamente sul valore di HbA_{1c} che sicuramente hanno il pregio della semplicità, applicata peraltro ad una malattia molto complessa quale il diabete di tipo 2. Ne deriva una inadeguatezza di cui il professionista esperto deve tener conto, valutando sempre il rapporto rischio/beneficio di un intervento terapeutico "complessivo". Per questo ritengo che gli standard italiani per la cura del diabete mellito rappresentino per tutti noi un riferimento corretto, che rimette nelle mani del professionista la strategia terapeutica migliore per "quel" paziente, in quel determinato momento della storia naturale della patologia, alla luce delle evidenze disponibili.

In questa logica assume particolare valore l'importanza di una terapia ipoglicemizzante con farmaci insulinosensibilizzanti in una fase precoce di malattia. Il VADT⁴ ha evidenziato come tale approccio farmacologico garantisca i migliori risultati nel medio-lungo termine e del tutto recentemente nello studio BARI2⁹ la terapia anti-iperglicemizzante (con metformina e/o rosiglitazone) ha dimostrato vantaggi, nei confronti del trattamento ipoglicemizzante (sulfanilurea e/o insulina) nei confronti di eventi cardiovascolari sia in pazienti rivascolarizzati che in pazienti in terapia medica intensiva.

Anche questo studio ha dimostrato la sicurezza, in termini cardiovascolari, dell'uso di rosiglitazone, quando questo viene prescritto secondo RCP. D'altra parte, dopo il "putiferio"

scatenato dalla ormai famosa metanalisi di Nissen, numerosi studi hanno confutato le conclusioni di quello studio, con argomentazioni scientificamente inoppugnabili. Non ultima la metanalisi di Mannucci et al.¹⁰, che ha preso in considerazione 164 trial di durata superiore a 4 settimane, ha potuto concludere che il rosiglitazone non determina un incremento di rischio di mortalità cardiovascolare, mentre deve essere posta cautela nel rischio di scompenso cardiaco. Le conclusioni di tale esaustiva metanalisi sono confortate non solo da studi epidemiologici, ma oggi anche dallo studio prospettico RECORD¹¹, che ha evidenziato un numero di eventi cardiovascolari (ricoveri e decesso cardiovascolare) nel gruppo trattato con rosiglitazone uguale a quello del gruppo in trattamento con sulfanilurea/metformina (Fig. 3). A fronte di questa "sicurezza" cardiovascolare, fatto salvo il rischio di scompenso cardiaco, il gruppo in trattamento con rosiglitazone ha mostrato un miglior controllo metabolico.

In conclusione credo che oggi si richieda al professionista un particolare impegno nella terapia della persona con diabete di tipo 2, che tenga conto sempre di un approccio multifattoriale sui vari fattori di rischio cardiovascolare associati al diabete e presupponga una scelta terapeutica che, tenendo presenti i diversi fattori patogenetici e la loro "espressività" in quel dato paziente, miri al mantenimento più a lungo possibile di una funzionalità β -cellulare, alla riduzione delle complicanze microvascolari e alla correzione dell'insulino-resistenza che si è dimostrata uno dei principali *driver* delle complicanze cardiovascolari.

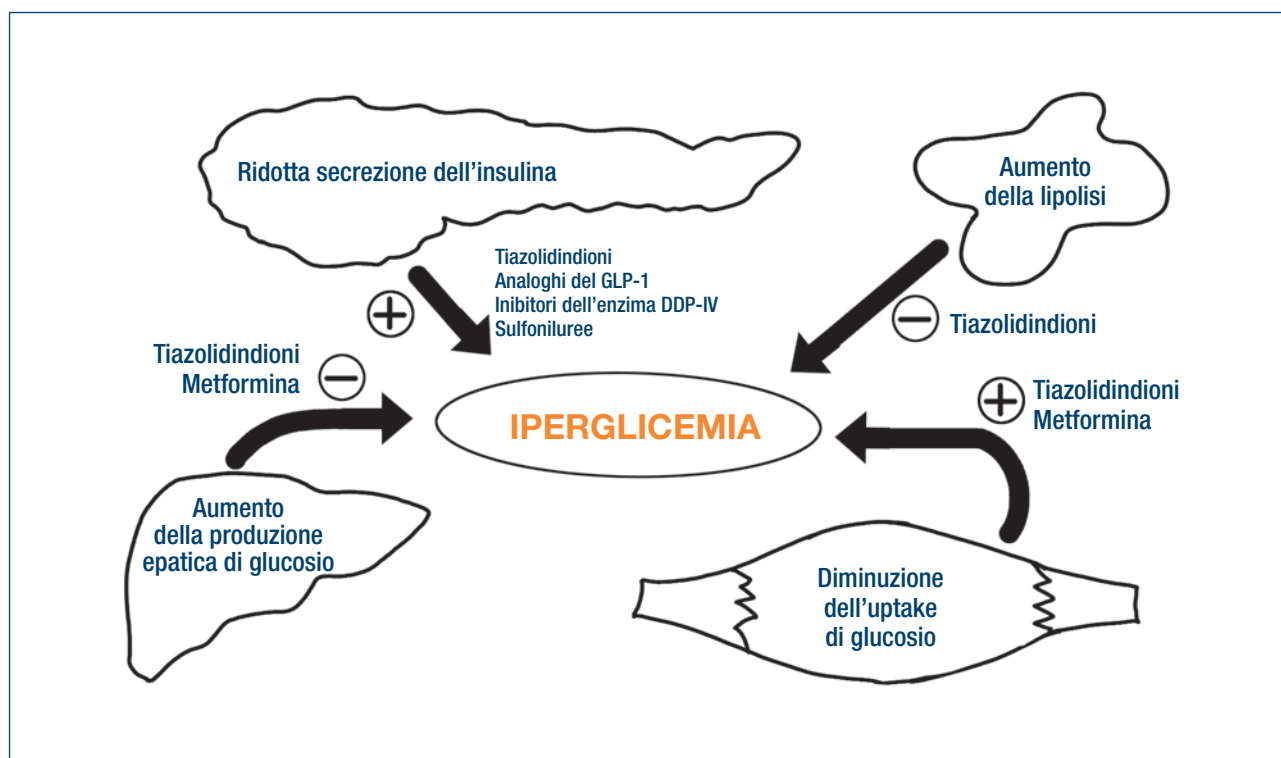
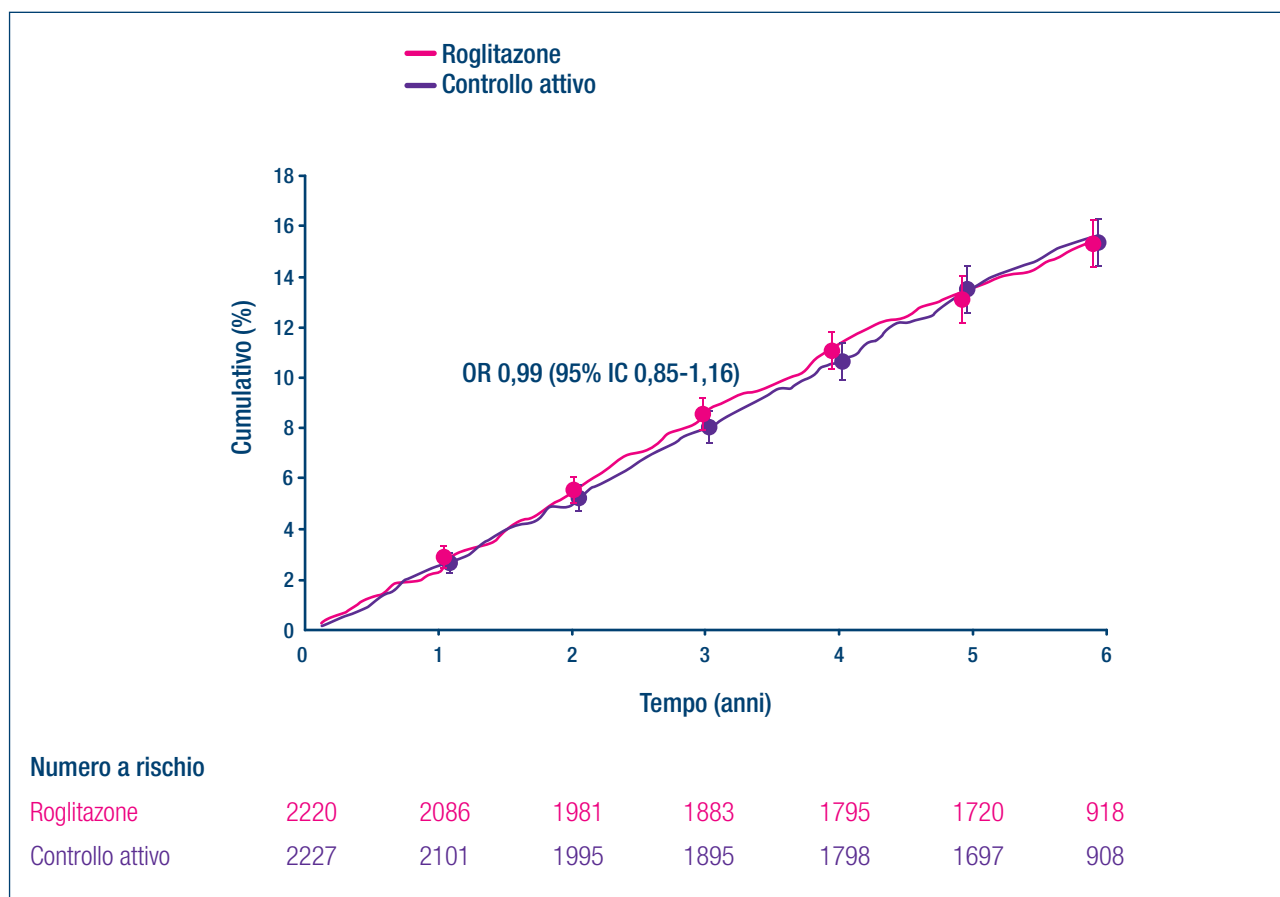


Figura 2.

Effetto dei vari farmaci ipoglicemizzanti sull'iperglicemia (da DeFronzo, 2009, mod.)⁸.

**Figura 3.**

Grafici di Kaplan-Meier del tempo per l'end-point primario (morte cardiovascolare o ospedalizzazione per cause cardiovascolari).

In questa strategia terapeutica i glitazoni, ed il rosiglitazone segnatamente, assumono un ruolo strategico, una volta ben considerate le note controindicazioni e precauzioni d'uso.

Bibliografia

- Annali AMD 2009: dalla misura al miglioramento dell'assistenza alle persone con diabete. AMD 2009.
- The Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group: effect of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;358:2545-59.
- The ADVANCE Collaborative Group: intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;358:2560-72.
- Duckworth W, Abraira C, Moritz T, Reda D, Emanuele N, Reaven PD, et al.; VADT Investigators. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2009;360:129-39.
- Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Matthews DR, Neil HA. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;359:1577-89.
- 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.
- Rosenstock J, Niggli M, Maldonado-Lutomirsky M. Long-term 2-year safety and efficacy of vildagliptin compared with rosiglitazone in drug-naïve patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes, Obesity and Metabolism* 2009 Mar 28 [Epub ahead of print].
- DeFronzo RA. From the triumvirate to the ominous octet: a new paradigm for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Diabetes* 2009;58:773-95.
- BARI 2D Study Group, Frye RL, August P, Brooks MM, Hardison RM, Kelsey SF, MacGregor JM, et al. A randomized trial of therapies for type 2 diabetes and coronary artery disease. *N Engl J Med* 2009;360:2503-15.
- Mannucci E, Monami M, Di Bari M, Lamanna C, Gori F, Gensini GF, et al. Cardiac safety profile of rosiglitazone. A comprehensive meta-analysis of randomized clinical trials. *Int J Cardiol* 2009 Mar 26 [Epub ahead of print].
- Home PD, Pocock SJ, Beck-Nielsen H, Curtis PS, Gomis R, Hanefeld M, et al.; RECORD Study Team. Rosiglitazone evaluated for cardiovascular outcomes in oral agent combination therapy for type 2 diabetes (RECORD): a multicentre, randomised, open-label trial. *Lancet* 2009;373:2125-35.

Metanalisi “Mannucci et al.”¹⁰

Razionale obbiettivo

A seguito della pubblicazione di una controversa metanalisi che suggeriva un aumento del rischio di infarto del miocardio associato all'uso del rosiglitazone sono state pubblicate ulteriori metanalisi che sono giunte a conclusioni discordanti. Tra i principali motivi delle discordanze citiamo i diversi criteri per la selezione dei lavori ed i metodi statistici utilizzati.

Materiali e metodi

Sono stati raccolti tutti i lavori clinici eseguiti sul rosiglitazone pubblicati e non pubblicati in cui la durata dell'esposizione al farmaco fosse superiore alle 4 settimane.

Risultati

Sono stati sottoposti all'analisi 164 lavori con i seguenti risultati:

| | |
|-------------------------------------|-------------------------------|
| Mortalità per tutte le cause | RR = 0,90 (IC 95%: 0,73-1,12) |
| Mortalità per cause cardiovascolari | RR = 0,94 (IC 95%: 0,69-1,29) |
| Eventi coronarici non fatali | RR = 1,09 (IC 95%: 0,90-1,31) |
| Infarto acuto del miocardio | RR = 1,14 (IC 95%: 0,90-1,45) |
| Scopenso cardiaco | RR = 1,69 (IC 95%: 1,20-2,36) |

Conclusioni

Dall'analisi non emerge un aumento di rischio per mortalità per tutte le cause né mortalità per cause cardiovascolari né eventi coronarici non fatali, né infarto del miocardio. Si conferma peraltro l'aumento del rischio di scompenso cardiaco caratteristico della classe dei tiazolidindioni.

Studio “RECORD”¹¹

Razionale obbiettivo

A seguito del riscontro negli studi registrativi di un aumento del rischio di scompenso cardiaco associato all'uso di rosiglitazone, l'EMEA nel 1999 chiese a GSK di eseguire uno studio clinico al fine di testare l'ipotesi in base alla quale il rosiglitazone non avrebbe dovuto generare più eventi cardiovascolari della terapia standard.

Materiali e metodi

Sono stati reclutati pazienti già in terapia con dosaggi massimi di sulfanilurea o metformina.

Sono stati randomizzati 2220 pazienti ad aggiungere rosiglitazone (sia che fossero già in terapia con metformina o sulfanilurea) e 2227 pazienti ad aggiungere sulfanilurea o metformina (se già in terapia con metformina o sulfanilurea rispettivamente).

L'end-point primario è stato deciso (in accordo con l'EMEA) fosse la somma dei ricoveri ed i decessi cardiovascolari. Il criterio di non-inferiorità sarebbe stato raggiunto se il limite superiore dell'IC 95% dell'end-point primario non avesse superato l'OR di 1,2 (20%).

Risultati

I pazienti reclutati nel trial avevano un'età media di 57 anni e durata media di malattia di circa 6 anni. Dopo un follow-up mediano di 5,5 anni:

| | ROSIGLITAZIONE (N. 2220) | CONTROLLO ATTIVO (N. 2227) | ODDS RATIO | IC 95% |
|------------------------------------|-----------------------------|-------------------------------|------------|-----------|
| Ricoveri e decessi cardiovascolari | 321 | 323 | 0,99 | 0,85-1,16 |
| Decessi per tutte le cause | 136 | 157 | 0,86 | 0,68-1,08 |
| Decessi cardiovascolari | 60 | 71 | 0,84 | 0,59-1,18 |
| Infarto del miocardio | 64 | 56 | 1,14 | 0,80-1,63 |
| Stroke | 46 | 63 | 0,72 | 0,49-1,06 |
| MACE | 154 | 165 | 0,93 | 0,74-1,15 |
| Scompenso cardiaco | 61 | 29 | 2,1 | 1,35-3,72 |

Tra gli eventi avversi sono segnalati un maggior numero di fratture ed un minor numero di tumori pancreatici con il rosiglitazone.

Conclusioni

Il numero degli eventi (ricoveri-decessi CV) è risultato quasi identico, 321 vs. 323, nel gruppo a rosiglitazone e controllo attivo (sulfanilurea/metformina) rispettivamente. Pertanto è stato raggiunto il criterio di non-inferiorità perché il limite superiore dell'IC 95%, 1,16, non supera il limite predeterminato di 1,2. Si conferma il rischio di scompenso cardiaco.

Studio "BARI2D" ⁹

Razionale obbiettivo

Non è ancora stabilita la strategia ottimale chirurgica e medica nei pazienti con diabete mellito tipo 2 e cardiopatia ischemica stabile.

Materiali e metodi

Sono stati randomizzati 2368 pazienti diabetici con cardiopatia ischemica stabile in uno studio clinico con disegno fattoriale. In relazione alla gravità della coronaropatia il medico decideva se prescrivere un by-pass aortocoronarico (CABG) o un intervento per via percutanea (PCI). I pazienti (sia che fossero stati assegnati a CABG o PCI) venivano quindi randomizzati a subire l'intervento subito o procrastinarlo al bisogno e contemporaneamente a fare una terapia antiperglicemizzante (metformina o rosiglitazone) o iperinsulinemizzante (sulfaniluree o insulina).

L'end-point principale erano i decessi per tutte le cause.

Risultati

Dopo 5 anni di follow-up non vi sono differenze tra i decessi per tutte le cause tra l'approccio chirurgico immediato e quello procrastinato (sopravvivenza a 5 anni 88,3 vs. 87,8%: $p = 0,97$) né tra l'approccio insulino-sensibilizzante e iperinsulinemizzante (sopravvivenza 88,2 vs. 87,9%: $p = 0,89$). Tuttavia nello strato dei pazienti trattati con CABG l'intervento chirurgico immediato soprattutto se accompagnato da una terapia antiperglicemizzante (metformina e/o rosiglitazone) appare offrire maggiori benefici in termini di eventi cardiovascolari maggiori successivi.

Conclusioni

Nei pazienti diabetici ad elevato rischio cardiovascolare, ma stabili, l'intervento chirurgico immediato è equivalente all'intervento chirurgico posticipato in termini di mortalità, così come tra trattamento medico con metformina e/o rosiglitazone e sulfanilurea e/o insulina.

Bisogni insoddisfatti e problemi aperti nel trattamento del diabete tipo 2: il ruolo degli analoghi del GLP-1

XVII Congresso Nazionale dell'Associazione Medici Diabetologi, Rimini 29 maggio 2009

**Antonio Nicolucci,
Maria Chiara Rossi**

Dipartimento di Farmacologia Clinica ed Epidemiologia, Consorzio Mario Negri Sud, Santa Maria Imbaro (CH)

Il Congresso Nazionale dell'Associazione Medici Diabetologi (AMD), tenutosi a Rimini dal 27 al 30 maggio, ha rappresentato l'occasione per fare il punto sulle potenzialità future e le prospettive nel trattamento nel diabete di tipo 2. In particolare, il ruolo degli analoghi del GLP-1 (*Glucagon-Like Peptide-1*) è stato discusso in modo approfondito nell'ambito di un simposio dedicato al tema. Nonostante la disponibilità di un'offerta ampia e diversificata di farmaci per il trattamento del diabete di tipo 2, le terapie oggi impiegate presentano diverse limitazioni, discusse dal professor Domenico Cucinotta dell'Università di Messina. I dati esistenti dimostrano con chiarezza che tutti i farmaci utilizzati presentano un profilo di efficacia soddisfacente, consentendo in monoterapia una riduzione dei livelli di HbA_{1c} compresa fra l'1 e il 2%¹. Riduzioni più marcate dei valori di emoglobina glicata possono tuttavia essere ottenute solo ricorrendo all'uso combinato di più classi di farmaci². I risultati terapeutici vanno però valutati non solo in termini di efficacia farmacologica, ma anche di sicurezza e tollerabilità, senza dimenticare il ruolo fondamentale giocato dall'impatto delle terapie sulla qualità di vita dei pazienti³. In tutti questi ambiti, sono presenti limitazioni che portano alla luce bisogni inevasi e problemi ancora aperti. Per quanto riguarda l'efficacia farmacologica, tutte le classi di farmaci ipoglicemizzanti, con la sola esclusione dell'insulina, tendono a perdere nel tempo il loro effetto dopo un periodo di trattamento più o meno lungo. Il fenomeno del fallimento secondario della terapia con ipoglicemizzanti orali, essenzialmente legato alla progressiva perdita della funzione beta-cellulare, è più precoce con le sulfaniluree, ma finisce per interessare anche le altre classi di farmaci, come dimostrato dagli studi *United Kingdom Prospective Diabetes Study* (UKPDS)⁴ e *A Diabetes Outcome Progression Trial* (ADOPT)⁵. L'unica possibilità di mantenere nel tempo livelli stabilmente controllati di HbA_{1c} consiste nell'utilizzare dosi crescenti di insulina, come recentemente documentato da studi quali l'*Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes* (ACCORD)⁶, nel quale i soggetti randomizzati al braccio di terapia intensiva sono stati mantenuti stabilmente a livelli di HbA_{1c} vicini al 6,5% per circa 6 anni. Tale risultato è stato tuttavia ottenuto a discapito di un'incidenza molto più elevata (10,5% con trattamento intensivo vs. 3,5% con terapia standard) di episodi di ipoglicemia severa e di un aumento di peso che nel 27,8% (vs. 14,1% con terapia standard) dei casi era > 10 kg. Tali fattori sono stati chiamati in causa quali possibili responsabili dell'aumentata mortalità riscontrata nello studio ACCORD fra i pazienti sottoposti a terapia intensiva. Rischio di ipoglicemie, aumento di peso e altri effetti collaterali limitano l'intensificazione terapeutica anche per le altre classi di farmaci abitualmente utilizzate in associazione alla metformina, rendendo di fatto problematico il raggiungimento dei target terapeutici desiderati in una elevata percentuale di casi. Ad esempio, gli Annali AMD hanno chiaramente documentato come solo meno del 50% dei pazienti raggiunga livelli di HbA_{1c} ≤ 7%⁷. Un altro problema ancora aperto riguarda l'impatto delle terapie ipoglicemizzanti sul rischio cardiovascolare. Come recentemente documentato in una meta-analisi⁸, nessuna delle classi farmacologiche disponibili produce un beneficio clinicamente rilevante in termini di protezione cardiovascolare, fatta eccezione per un moderato effetto della metformina, mentre permangono dubbi riguardo il ruolo di altri farmaci. In questo scenario si inseriscono gli analoghi del GLP-1, una nuova classe di farmaci che, grazie al loro peculiare meccanismo di azione, potrebbero soddisfare molti dei bisogni inevasi

CORRISPONDENZA

ANTONIO NICOLUCCI
nicolucci@negrisud.it;

MARIA CHIARA ROSSI
mrossi@negrisud.it

MEDIA

della terapia antidiabetica, come illustrato dal professor Agostino Consoli dell'Università di Chieti. Accanto ad un effetto ipoglicemizzante comparabile a quello delle altre classi, l'utilizzo degli analoghi del GLP-1 si associa a benefici aggiuntivi, quali in primo luogo la riduzione del rischio di ipoglicemie e l'effetto di riduzione del peso corporeo. La bassa incidenza di ipoglicemie è da ascrivere all'azione di stimolo della secrezione insulinica glucosio-dipendente e all'inibizione glucosio-dipendente della secrezione di glucagone, così che la produzione di glucagone non viene soppressa in condizioni di ipoglicemia⁹. Oltre all'exenatide, già disponibile, è prossima all'autorizzazione in commercio una nuova molecola di questa classe, la liraglutide¹⁰⁻¹⁶. Come evidenziato dal professor Consoli, la liraglutide potrebbe avere benefici aggiuntivi rispetto all'exenatide, grazie alla singola somministrazione giornaliera rispetto alle due somministrazioni necessarie con l'exenatide e all'effetto ipoglicemizzante che si manifesta non solo sulla glicemia post-prandiale, ma anche su quella a digiuno, poco influenzata dall'exenatide¹⁶. In una serie di sei trial randomizzati (programma LEAD)¹¹⁻¹⁶, l'efficacia della liraglutide è stata testata sia in monoterapia che in associazione alle altre classi di farmaci ipoglicemizzanti (metformina, sulfaniluree, glitazonici, insulina), dimostrandosi sia efficace che sicura. La riduzione media dei livelli di HbA_{1c} era infatti fra l'1,3 e l'1,5%, utilizzando la dose di 1,8 mg/die¹¹⁻¹⁶. L'unico effetto collaterale di una certa frequenza era rappresentato da nausea, di solito di moderata entità e transitoria. In tutti gli studi l'incidenza di ipoglicemie è risultata estremamente bassa, sovrapponibile al placebo¹³, e solo in associazione alle sulfaniluree si è registrato un minimo aumento nel tasso di ipoglicemie minori (un evento per soggetto ogni due anni)¹¹. In attesa di risultati più a lungo termine, le informazioni disponibili suggeriscono inoltre che l'effetto della liraglutide si mantenga nel tempo, contrariamente alle altre classi di farmaci, probabilmente come conseguenza di un effetto protettivo sulla beta-cellula, come suggerito da diversi studi sull'uomo¹⁷.

Gli effetti degli analoghi del GLP-1 sul peso corporeo sono stati più in dettaglio discussi dal professor Giorgio Sesti dell'Università di Catanzaro. In tutti gli studi finora eseguiti, questi farmaci hanno determinato una riduzione media del peso corporeo di 2-3 kg¹¹⁻¹⁶, fino a raggiungere i 5-6 kg dopo 3 anni di terapia con exenatide¹⁸. La perdita di peso ottenuta con liraglutide si associa ad una riduzione della circonferenza vita e a una diminuzione del grasso viscerale, importante fattore di rischio cardiovascolare¹². Non si evidenziano invece variazioni sulla massa magra¹². Il calo ponderale non risulta associato alla nausea indotta dal trattamento nelle sue fasi iniziali, come documentato da uno studio che evidenziava analoghe riduzioni di peso sia nei soggetti che presentavano nausea, sia in quelli privi di questo effetto collaterale¹⁹. Alla base dell'effetto sul peso corporeo sembrano essere due meccanismi principali: il rallentamento dello svuotamento gastrico con conseguente prolungato senso di sazietà e l'effetto a livello ipotalamico sul centro della sazietà, documentato in studi su animali²⁰. Il ridotto introito calorico associato alla somministrazione di GLP-1 è stato confermato da una meta-analisi²¹.

Nell'ultima parte del simposio, il professor Angelo Avogaro dell'università di Padova, ha incentrato l'attenzione su un ulterio-

re aspetto del trattamento con gli analoghi del GLP-1, ovvero i potenziali benefici cardiovascolari. Oltre ad un effetto cardioprotettivo indiretto legato al calo ponderale, la somministrazione di exenatide per una durata di 3,5 anni si associava ad una riduzione dei livelli di colesterolo totale, trigliceridi e colesterolo LDL, associati ad un marcato aumento (+24%) dei livelli di colesterolo HDL; si documentava inoltre una riduzione dei valori pressori sia sistolici che diastolici di circa 3,5 mmHg¹⁸. Una riduzione dei valori pressori è stata consistentemente documentata anche con la liraglutide in tutti gli studi LEAD¹¹⁻¹⁶. Tale risultato sembra essere legato all'effetto natriuretico²² e al miglioramento della funzione endoteliale, cui si associa aumentata produzione di monossido di azoto e conseguente vasodilatazione²³. Ulteriori dati a supporto di un effetto cardioprotettivo degli analoghi del GLP-1 derivano dalla documentata riduzione con liraglutide di altri marker di rischio cardiovascolare quali la proteina C-reattiva, il peptide natriuretico di tipo B e il PAI-1 (*Plasminogen Activator Inhibitor-1*)²⁴.

Tali riscontri sottolineano il ruolo potenziale di questa classe di farmaci in soggetti con scompenso cardiaco o cardiopatia ischemica. Ad ulteriore supporto a questa ipotesi, studi sia sull'animale che sull'uomo mostrano un effetto positivo del GLP-1 in infusione continua sulla funzionalità ventricolare sinistra e sullo stato funzionale di soggetti con scompenso cardiaco²⁵. Il GLP-1 è inoltre in grado, in modelli animali, di ridurre l'area infartuale e il danno da riperfusion post-ischemica, migliorando la funzionalità miocardica²⁵. Risultati analoghi, sempre su modelli animali, sono stati ottenuti sia con la liraglutide che con l'exenatide²⁶⁻²⁷. In conclusione, il profilo ideale di un farmaco antidiabetico dovrebbe comprendere i seguenti elementi: efficacia clinica a lungo termine, basso rischio di ipoglicemie, effetto neutrale o di riduzione sul peso corporeo, effetto protettivo sul rischio cardiovascolare e buon profilo di sicurezza e tollerabilità. A tutt'oggi nessuna delle classi farmacologiche disponibili soddisfa a pieno tutti questi requisiti. Gli analoghi del GLP-1 sembrano presentare un profilo molto promettente che, se confermato da studi a lungo termine, pone questa classe di farmaci tra le scelte terapeutiche più importanti non solo come terapia aggiuntiva dopo fallimento secondario, ma anche nelle fasi iniziali della malattia diabetica.

Bibliografia

- 1 Krentz AJ, Bailey CJ. *Oral antidiabetic agents: current role in type 2 diabetes mellitus*. *Drugs* 2005;65:385-411.
- 2 Bolen S, Feldman L, Vassy J, Wilson L, Yeh HC, Marinopoulos S, et al. *Systematic review: comparative effectiveness and safety of oral medications for type 2 diabetes mellitus*. *Ann Intern Med* 2007;147:386-99.
- 3 Nicolucci A, Cucinotta D, Squatrito S, Lapolla A, Musacchio N, Leotta S, et al.; QuoLiTy Study Group. *Clinical and socio-economic correlates of quality of life and treatment satisfaction in patients with type 2 diabetes*. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2009;19:45-53.
- 4 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.

- ⁵ 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.
- ⁶ Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group, Gerstein HC, Miller ME, Byington RP, Goff DC Jr, Bigger JT, Buse JB, et al. *Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes.* N Engl J Med 2008;358:2545-59.
- ⁷ Rossi MC, Nicolucci A, Arcangeli A, Cimino A, De Bigontina G, Giorda C, et al. *Baseline quality-of-care data from a quality-improvement program implemented by a network of diabetes outpatient clinics.* Diabetes Care 2008;31:2166-8.
- ⁸ Selvin E, Bolen S, Yeh HC, Wiley C, Wilson LM, Marinopoulos SS, et al. *Cardiovascular outcomes in trials of oral diabetes medications: a systematic review.* Arch Intern Med 2008;168:2070-80.
- ⁹ Zander M, Madsbad S, Madsen JL, Holst JJ. *Effect of 6-week course of glucagon-like peptide 1 on glycaemic control, insulin sensitivity, and beta-cell function in type 2 diabetes: a parallel-group study.* Lancet 2002;359:824-30.
- ¹⁰ Degn KB, Juhl CB, Sturis J, Jakobsen G, Brock B, Chandramouli V, et al. *One week's treatment with the long-acting glucagon-like peptide 1 derivative liraglutide (NN2211) markedly improves 24-h glycemia and alpha- and beta-cell function and reduces endogenous glucose release in patients with type 2 diabetes.* Diabetes 2004;53:1187-94.
- ¹¹ Marre M, Shaw J, Brandle M, Wan Bebakar WM, Kamaruddin NA, Strand J, et al. *Liraglutide added to a sulphonylurea (SU) offers significantly better glycaemic control and favourable weight change compared with rosiglitazone and SU combination therapy in T2D.* Diabetologia 2008;51(Suppl 1):P897.
- ¹² Nauck M, Frid A, Hermansen K, Shah NS, Tankova T, Mitha IH, et al.; LEAD-2 Study Group. *Efficacy and safety comparison of liraglutide, glimepiride, and placebo, all in combination with metformin, in type 2 diabetes: the LEAD (liraglutide effect and action in diabetes)-2 study.* Diabetes Care 2009;3:84-90.
- ¹³ Garber A, Henry R, Ratner R, Garcia-Hernandez PA, Rodriguez-Pattzi H, Olvera-Alvarez I, et al.; LEAD-3 (Mono) Study Group. *Liraglutide versus glimepiride monotherapy for type 2 diabetes (LEAD-3 Mono): a randomised, 52-week, phase III, double-blind, parallel-treatment trial.* Lancet 2009;373:473-81.
- ¹⁴ Zinman B, Gerich J, Buse JB, Lewin A, Schwartz S, Raskin P, et al. *Efficacy and safety of the human GLP-1 analog liraglutide in combination with metformin and TZD in patients with type 2 diabetes mellitus (LEAD-4 Met + TZD).* Diabetes Care 2009 [in press].
- ¹⁵ Russel-Jones D, Vaag A, Schmitz O, Sethi B, Lalic NM, Antic S, et al. *Significantly better glycaemic control/weight reduction with human GLP-1 analogue liraglutide, than with insulin glargine: all as add-on to metformin + sulphonylurea in type 2 diabetes.* Diabetologia 2008;51(Suppl 1):OP148.
- ¹⁶ Madsbad S. *Liraglutide effect and action in Diabetes (LEAD™) trial.* Expert Rev Endocrinol Metab 2009;4:119-29.
- ¹⁷ Vilsbøll T, Brock B, Perrild H, Levin K, Lervang HH, Kølendorf K, et al. *Liraglutide, a once-daily human GLP-1 analogue, improves pancreatic beta-cell function and arginine-stimulated insulin secretion during hyperglycaemia in patients with type 2 diabetes mellitus.* Diabet Med 2008;25:152-6.
- ¹⁸ Klonoff DC, Buse JB, Nielsen LL, Guan X, Bowlus CL, Holcombe JH, et al. *Exenatide effects on diabetes, obesity, cardiovascular risk factors and hepatic biomarkers in patients with type 2 diabetes treated for at least 3 years.* Curr Med Res Opin 2008;24:275-86.
- ¹⁹ Vilsbøll T, Zdravkovic M, Le-Thi T, Krarup T, Schmitz O, Courrèges JP, et al. *Liraglutide, a long-acting human glucagon-like peptide-1 analogue, given as monotherapy significantly improves glycemic control and lowers body weight without risk of hypoglycemia in patients with type 2 diabetes.* Diabetes Care 2007;30:1608-10.
- ²⁰ Lee YS, Shin S, Shigihara T, Hahm E, Liu MJ, Han J, et al. *Glucagon-like peptide-1 gene therapy in obese diabetic mice results in long-term cure of diabetes by improving insulin sensitivity and reducing hepatic gluconeogenesis.* Diabetes 2007;56:1671-9.
- ²¹ Verdich C, Flint A, Gutzwiller JP, Näslund E, Beglinger C, Hellström PM, et al. *A meta-analysis of the effect of glucagon-like peptide-1 (7-36) amide on ad libitum energy intake in humans.* J Clin Endocrinol Metab 2001;86:4382-9.
- ²² Gutzwiller JP, Tschopp S, Bock A, Zehnder CE, Huber AR, Kreyenbuehl M, et al. *Glucagon-like peptide 1 induces natriuresis in healthy subjects and in insulin-resistant obese men.* J Clin Endocrinol Metab 2004;89:3055-61.
- ²³ Nyström T. *The potential beneficial role of glucagon-like peptide-1 in endothelial dysfunction and heart failure associated with insulin resistance.* Horm Metab Res 2008;40:593-60.
- ²⁴ Courrèges JP, Vilsbøll T, Zdravkovic M, Le-Thi T, Krarup T, Schmitz O, et al. *Beneficial effects of once-daily liraglutide, a human glucagon-like peptide-1 analogue, on cardiovascular risk biomarkers in patients with type 2 diabetes.* Diabet Med 2008;25:1129-31.
- ²⁵ Nikolaidis LA, Mankad S, Sokos GG, Miske G, Shah A, Elahi D, et al. *Effects of glucagon-like peptide-1 in patients with acute myocardial infarction and left ventricular dysfunction after successful reperfusion.* Circulation 2004;109:962-5.
- ²⁶ Timmers L, Henriques JP, de Kleijn DP, Devries JH, Kemperman H, Steendijk P, et al. *Exenatide reduces infarct size and improves cardiac function in a porcine model of ischemia and reperfusion injury.* J Am Coll Cardiol 2009;53:501-10.
- ²⁷ Noyan-Ashraf MH, Momen MA, Ban K, Sadi AM, Zhou YQ, Riazi AM, et al. *GLP-1R agonist liraglutide activates cytoprotective pathways and improves outcomes after experimental myocardial infarction in mice.* Diabetes 2009;58:975-83.

Risposte ai precedenti questionari n. 1, vol. 9, 2009

Diagnosi e trattamento del nodulo tiroideo nei pazienti normotiroidei: identificare i noduli a rischio

S. Squatrito

1. Qual è la percentuale di noduli tiroidei che si riscontrano all'ecografia in soggetti eutiroidei?

- a. 2-5%
- b. 5-10%
- c. 10-20%
- d. 20-60%**
- e. oltre il 60%

2. Di tutti i noduli tiroidei quanti sono maligni?

- a. 30-40%
- b. 20-30%
- c. 10-20%
- d. 5-6%**
- e. 1-2%

3. Quali di queste caratteristiche ecografiche del nodulo hanno un elevato valore predittivo di malignità?

- a. aspetto ipoecogeno
- b. presenza di microcalcificazioni interne al nodulo
- c. segnale vascolare intralesionale
- d. rapido incremento della lesione
- e. tutte le precedenti risposte**

4. In quali di questi gruppi di pazienti la terapia con L-tiroxina può essere efficace per ridurre le dimensioni di un nodulo?

- a. noduli prevalentemente solidi
- b. soggetti giovani
- c. pazienti che provengono da aree di endemia gozzigena
- d. noduli con abbondante colloide
- e. tutti le precedenti risposte**

5. L'uso della tiroxina deve essere evitato in caso di

- a. livelli di TSH > 1 mU/l
- b. lesioni con reperto citologico non dirimente
- c. uomini di età superiore a 60 anni
- d. pazienti con malattie cardiovascolari
- e. tutte le precedenti risposte**

L'autocontrollo domiciliare della glicemia: sei domande e sei risposte per il medico

M.A. Comaschi, V. Borzi

1. L'efficacia dell'autocontrollo domiciliare della glicemia nel migliorare il compenso glicemico è ampiamente dimostrata da studi scientifici nel:

- a. **nel diabete di tipo 1**
- b. nel diabete di tipo 2
- c. in entrambi (tipo 1 e 2)
- d. in nessuno dei due

2. La frequenza dell'autocontrollo domiciliare della glicemia viene stabilita in base a:

- a. l'età del paziente
- b. il dosaggio dell'insulinemia
- c. **il bisogno individuale, tenuto conto del tipo di terapia e di eventuali complicanze**
- d. i valori dell'emoglobina glicata

3. A domicilio la glicemia può/deve essere misurata

- a. a digiuno
- b. dopo 2 ore dall'inizio del pasto
- c. di notte
- d. in caso di sospetta crisi ipoglicemica
- e. **tutte le precedenti risposte**

4. Lo scopo principale dell'automonitoraggio della glicemia è:

- a. ridurre il rischio di ipoglicemie
- b. modulare opportunamente la terapia antidiabetica
- c. **entrambe le risposte a + b**
- d. nessuna delle precedenti risposte

5. Il consumo medio di strisce reattive per l'autocontrollo della glicemia in Italia rispetto agli altri Paesi Europei è:

- a. sopra la media
- b. **sotto la media**
- c. esattamente nella media