Volume10 Numero1 Marzo2010

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 Pisa
Tel. 050 313011 • Fax 050 3130300
E-mail: info@pacinieditore.it
www.pacinimedicina.it

Marketing Dept 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

Gli Standard italiani per la cura del diabete mellito 2009-2010. Uno strumento di riferimento e di lavoro
A. De Micheli, L. Monge 1

Sezione di formazione per l'autovalutazione

Il piede diabetico: la prevenzione
A. Aiello, L. Cocco 6

Reazioni avverse da statine e loro gestione
G. Polimeni, M.A. Catania, U. Alecci, S.E. Giustini, A.P. Caputi 13

Articolo di aggiornamento

Aggiornamento dei criteri diagnostici per il diabete: l'emoglobina glicata
A. Arcangeli, M. Passamonti 20

Caso clinico

Interrompere un "religioso" silenzio
M. Cossu, M.F. Mulas 25

Report congressi e convegni

"Insieme per un'assistenza personalizzata".
Report del 26° Congresso Nazionale della SIMG
G. Medea, M. Passamonti 30

Notizie dal web

Linee guida piede diabetico
A. Ozzello 32

Pagina per il paziente

La diagnosi di diabete
A. Arcangeli, M. Passamonti 34

Notizie dal mondo del farmaco

Effetti dell'associazione LICA® sui fattori metabolici del paziente diabetico
LICA®: acido lipoico, carnosina, zinco
M. Febbrari 35

DPP-IV inibitori: un update sul sitagliptin
M.A. Comaschi 39

Ruolo dell'azione adiuvante EZEtimibe/SIMVAstatina (EZE/SIMVA) nella terapia ipocolesterolemizzante di soggetti ad elevato rischio cardiovascolare
G. Perriello 46

Sezione di autovalutazione

Risposte ai precedenti questionari, n. 4, vol. 9, 2009 51

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 tre Autori, eventualmente seguiti da et al. Le riviste devono essere citate secondo le abbreviazioni riportate su Index Medicus.

Esempi di corretta citazione bibliografica per:

Articoli e riviste:
Bianchi M, Laurà G, Recalcati D. *Il trattamento chirurgico delle rigidità acquisite del ginocchio*. Minerva Ortopedica 1985;36:431-8.

Libri:
Tajana GF. *Il condrone*. Milano: Edizioni Mediamix 1991.

Capitoli di libri o atti di Congressi:
Krmpotic-Nemanic J, Kostovis I, Rudan P. *Aging changes of the form and infrastructure of the external nose and its importance in rhinoplasty*. In: Conly J, Dickinson JT, eds. *Plastic and Reconstructive Surgery of the Face and Neck*. New York: Grune and Stratton 1972, p. 84.

Ringraziamenti, indicazioni di grants o borse di studio, vanno citati al termine della bibliografia.
Le **note**, contraddistinte da asterischi o simboli equivalenti, compariranno nel testo a piè di pagina.
Termini matematici, formule, abbreviazioni, unità e misure devono conformarsi agli standards riportati in Science 1954;120:1078.
I **farmaci** vanno indicati col nome chimico. Solo se inevitabile potranno essere citati col nome commerciale (scrivendo in maiuscolo la lettera iniziale del prodotto).

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

Modalità di invio: CD-ROM o DVD; è anche possibile utilizzate 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.pacinimedicina.it

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

In copertina: Ascoli Piceno

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.

Gli Standard italiani per la cura del diabete mellito 2009-2010. Uno strumento di riferimento e di lavoro

Alberto De Micheli
Luca Monge*
UO Diabetologia,
Dipartimento Trapianti d'Organo,
AOU San Martino, Genova;
* SSD Diabetologia,
AO CTO/Maria Adelaide, Torino

Perché gli Standard di cura?

Il diabete mellito è una malattia cronica complessa che richiede continui e molteplici interventi sui livelli glicemici e sui fattori di rischio cardiovascolare, finalizzati alla prevenzione delle complicanze acute e croniche; un'attività educativa della persona con diabete, finalizzata all'acquisizione delle nozioni necessarie all'autogestione della malattia e il trattamento delle complicanze della malattia stessa, qualora presenti.

Alla luce di queste esigenze gli Standard italiani per la cura del diabete mellito sono nati e si propongono come una raccolta di prove e raccomandazioni motivate, un conciso documento "globale" che vuole essere il modello di riferimento scientifico nella realtà italiana per la cura del diabete, sia per gli obiettivi che per i processi. Gli Standard, giunti oggi alla loro seconda edizione, rappresentano, infatti, la posizione ufficiale sui temi chiave della diabetologia dell'Associazione Medici Diabetologi e della Società Italiana di Diabetologia.

L'obiettivo di fondo è quello di mettere a disposizione e di condividere le basi scientifiche degli interventi che si sono dimostrati efficaci nella gestione del diabete per un'allargata applicazione nel contesto della cura del diabete (servizi di diabetologia, ospedali, medici di medicina generale [MMG] e territorio), gli obiettivi e i modelli per la cura del diabete tra tutti gli attori della sanità (professionisti della salute, società scientifiche, pazienti, Sistema Sanitario Nazionale [SSN], industrie) ed infine i processi e gli indicatori di outcome della cura del diabete.

Nella prima edizione del 2007 il documento ha avuto un'ampia diffusione a livello nazionale: sono state diffuse 5000 copie a tutti i diabetologi italiani, a tutte le Direzioni di ASL e ASO, a tutte le Agenzie Sanitarie Regionali, a tutti gli Assessorati alla Salute, all'Istituto Superiore di Sanità, al Centro Nazionale per la Prevenzione e il Controllo delle Malattie (CCM) del Ministero della Salute. Il documento ha avuto una visibilità internazionale con la pubblicazione del full *text* in inglese sui siti di AMD, SID e un *executive summary*[1], seguito da un editoriale di P. Lefèbvre[2], è stato pubblicato su Acta Diabetologica. La Banca dati comparativa del Sistema Nazionale Linee Guida (SNLG) ha selezionato con rigorosi criteri gli Standard italiani tra sei linee guida internazionali pubblicate nel periodo 2006-2008 e, alla valutazione mediante lo strumento AGREE *(Appraisal of Guidelines Research and Evaluation in Europe)*, il documento ha raggiunto l'eccellenza per chiarezza di presentazione e applicabilità. Questi riconoscimenti hanno validato il documento come uno strumento professionale importante, ma anche quotidiano, nella sua essenzialità, per tutti coloro, diabetologi, MMG, altri specialisti, infermieri ed altri professionisti della sanità, che sono implicati nella cura delle persone con il diabete.

In questi anni il documento si è posto come riferimento scientifico per la gestione integrata, il disease management, l'accreditamento professionale, la necessità quotidiana negli ambiti aziendali di creare percorsi diagnostico terapeutici efficaci ed efficienti. Nell'ambito del progetto IGEA (Integrazione, gestione e assistenza per la malattia diabetica), dove sono state elaborate linee guida organizzative anch'esse basate su evidenze solide di efficacia[3] e con specifici requisiti informativi, le raccomandazioni degli Standard sono stati il riferimento clinico. Questi documenti sono stati disseminati attraverso il corso di Formazione Nazionale e per "formatori IGEA" ed attraverso un manuale di formazione per gli operatori sanitari per la migliore implementazione locale della gestione integrata del diabete di tipo 2 (DMT2).

CORRISPONDENZA

ALBERTO DE MICHELI
alberto_demicheli@tin.it

Gli Standard sono stati inoltre recepiti come riferimento dalle società scientifiche e dalle rappresentanze delle maggiori categorie dei professionisti che intervengono nell'assistenza alle persone con diabete mellito nel documento *Assistenza Integrata alla persona con diabete mellito di tipo 2* (AMD, SID, FIMMG, SIMG, SNAMI e SNAMID, luglio 2008), documento in cui vengono declinati per ogni attore dell'assistenza compiti e attività distintive, regolate da criteri clinici d'invio condivisi e "tracciate" da variabili di tipo bioumorale da monitorare per la valutazione del processo e il miglioramento della qualità dell'assistenza e degli esiti di salute.
L'adozione a livello locale dei determinanti previsti dai documenti regolatori istituzionali nazionali e regionali e dai documenti scientifici e professionali di riferimento a oggi disponibili, sono il presupposto per garantire un'omogeneità sul territorio nazionale nella formulazione dei percorsi diagnostico-terapeutico-assistenziali per la gestione integrata del DMT2, tra i servizi di diabetologia e la medicina territoriale.
Un altro fine degli Standard italiani è quello di fornire alle istituzioni i requisiti per la progettazione e la programmazione di un'organizzazione sanitaria per il diabete basata su una costante attenzione ai bisogni di salute delle persone nel rispetto di un razionale e motivato utilizzo delle risorse. In questa prospettiva negli Standard di cura è stato dato ampio spazio agli indicatori di processo e risultato, indispensabili per una "misurazione" del lavoro, volta al miglioramento continuo della qualità.
Proprio la possibilità di misurare il divario esistente tra qualità di cura ideale, rappresentata dai target raccomandati, e la qualità di cura erogata, e l'analisi delle possibili cause di tale divario possono rappresentare un potente strumento per produrre effettivi cambiamenti nella pratica clinica. Un approccio sistematico al problema della verifica e della revisione della qualità può permettere infatti di ottenere una raccolta ragionata di informazioni capaci di evidenziare i problemi generali e specifici dell'organizzazione, orientando le successive decisioni finalizzate al miglioramento degli esiti clinici, gestionali ed economici.
Partendo da queste premesse, gli Standard propongono attraverso gli "Indicatori di Qualità" – una serie di parametri dalla cui rilevazione è possibile stabilire le "dimensioni della qualità della cura" – degli strumenti per misurare e migliorare la qualità della cura nelle persone con diabete. Si tratta di un set standardizzato di dati, desumibili dalle cartelle informatizzate, frutto dell'esperienza degli Annali AMD, con il File Dati AMD. Da questi dati è stato possibile costruire degli indicatori essenziali, ma allo stesso tempo esaustivi, per descrivere, attraverso modalità standardizzate per il loro calcolo, la cura del diabete e per attuare un confronto con le realtà assistenziali di altri Paesi. Opportunamente, ove possibile, gli indicatori sono stati aggiunti alle raccomandazioni a fornire strumenti di valutazione.

La metodologia degli Standard di cura italiani

Secondo le indicazioni dell'*International Diabetes Federation* ("The IDF does not recommend 'reinventing the wheel', but does strongly encourage the redesign of the wheel to suit local circumstances")[4] e per il più efficiente utilizzo delle risorse umane ed economiche, è stata preparata una linea guida derivata, corredata di livelli di evidenza e raccomandazione secondo i criteri stabiliti dal Piano Nazionale delle Linee Guida[5] (Tab. I), con la distinzione fra livello di prova e forza della raccomandazione. Il livello di prova si riferisce alla probabilità che un certo numero

Tabella I. *Livelli di prova e forza delle raccomandazioni.*

LIVELLI DI PROVA
I
Prove ottenute da più studi clinici controllati randomizzati e/o da revisioni sistematiche di studi randomizzati
II
Prove ottenute da un solo studio randomizzato di disegno adeguato
II
Prove ottenute da studi di coorte non randomizzati con controlli concorrenti o storici o loro metanalisi
IV
Prove ottenute da studi retrospettivi tipo caso-controllo o loro metanalisi
V
Prove ottenute da studi di casistica ("serie di casi") senza gruppo di controllo
VI
Prove basate sull'opinione di esperti autorevoli o di comitati di esperti come indicato in linee guida o consensus conference, o basate su opinioni dei membri del gruppo di lavoro responsabile di queste linee guida
FORZA DELLE RACCOMANDAZIONI
A
L'esecuzione di quella particolare procedura o test diagnostico è fortemente raccomandata Indica una particolare raccomandazione sostenuta da prove scientifiche di buona qualità, anche se non necessariamente di tipo I o II
B
Si nutrono dei dubbi sul fatto che quella particolare procedura o intervento debba sempre essere raccomandata, ma si ritiene che la sua esecuzione debba essere attentamente considerata
C
Esiste una sostanziale incertezza a favore o contro la raccomandazione di eseguire la procedura o l'intervento
D
L'esecuzione della procedura non è raccomandata
E
Si sconsiglia fortemente l'esecuzione della procedura

di conoscenze sia derivato da studi pianificati e condotti in modo tale da produrre informazioni valide e prive di errori sistematici. La forza della raccomandazione si riferisce invece alla probabilità che l'applicazione nella pratica di una raccomandazione determini un miglioramento dello stato di salute della popolazione, obiettivo cui la raccomandazione è rivolta.
La scelta di questi criteri ha comportato ovviamente la necessità di riclassificare tutte le evidenze riportate da altre linee guida o da lavori originali ma ha permesso di utilizzare un criterio classificativo condiviso da tutte le linee guida italiane e di fornire raccomandazioni fondate sull'*Evidence-based Medicine* (EBM), la cui forza può essere comunque immediatamente confrontata criticamente dal lettore con il livello di prova che la ha determinata.
Il documento riporta anche gli obiettivi terapeutici ritenuti desiderabili nella gestione della maggior parte delle persone affette da diabete; ciò non significa che preferenze individuali, comorbilità e altri fattori legati al singolo paziente non possano giustificare scelte diverse.
La prima edizione del 2007 era stata costruita come "linea guida derivata" e realizzata attraverso la valutazione critica degli Standards of medical care dell'*American Diabetes Association* del 2006 e di altre linee guida internazionali o, quando necessario, delle fonti primarie disponibili in letteratura, adattandole e finalizzandole alla realtà italiana. Il documento era stato tuttavia ampiamente integrato con le linee-guida italiane preesistenti, con dati e annotazioni sulla specifica situazione italiana e con aspetti non considerati dal documento dell'ADA e con la presentazione degli indicatori di processo o di esito, con il fine di fornire degli strumenti di verifica.
Nella versione 2009-2010 il documento, seppur ispirato al modello degli *Standards of Medical Care* dell'*American Diabetes Association*, si è completamente autonomizzato negli aggiornamenti e nelle integrazioni, con lo sviluppo di nuovi capitoli e la completa revisione di altri.
Il processo operativo che ha portato agli Standard di cura italiani per il diabete 2009-2010 è analogo ma lievemente variato rispetto a quello seguito per l'edizione 2007.
I Committenti del progetto sono stati i Consigli Direttivi Nazionali di AMD e SID che hanno richiesto l'aggiornamento del precedente documento tecnico del 2007, creato da esperti e discusso da una giuria multidisciplinare, già ratificato come documento ufficiale di posizione delle due Società Scientifiche.
Il Gruppo di Redazione, costituto da 25 diabetologi con un Comitato di Coordinamento di quattro diabetologi, ha curato l'aggiornamento o il rifacimento degli argomenti specifici del testo, oltre alla aggiunta di alcuni temi specifici emergenti, non trattati nella versione precedente.
Per ogni tematica sono state valutate sia le nuove linee guida internazionali sia le revisioni sistematiche ed i più rilevanti lavori originali comparsi dopo la pubblicazione dei precedenti standard italiani. Come per la versione precedente, per garantire la migliore efficacia applicativa del documento è stata creata una giuria il più possibile interdisciplinare, costituita, oltre che da diabetologi, da altri medici specialisti, da membri di altre professioni sanitarie, comunque implicati della cura delle persone con diabete e da membri laici. Mentre per la versione 2007 la giuria si era formalmente riunita in una conferenza residenziale ed aveva espresso i suoi giudizi dopo la lettura del testo e l'ascolto di presentazioni dei redattori, per questa edizione i singoli giurati hanno valutato il testo ed espresso per iscritto valutazioni e suggerimenti.
Inoltre, la prima stesura del testo aggiornato è stata pubblicata per 20 giorni online sui siti di AMD e SID e un indirizzo di posta elettronica cui fare riferimento è stato messo a disposizione dei soci delle due Società e di chiunque volesse intervenire con critiche, suggerimenti, integrazioni. Tali suggerimenti e critiche hanno ampiamente integrato le osservazioni ed i suggerimenti forniti dai membri della giuria.
Valutati analiticamente e criticamente i nuovi contributi, dopo un ampio confronto all'interno del gruppo di scrittura, il Gruppo di Redazione ha curato la versione tecnica finale del documento. Quest'ultima ha, infine, ottenuto l'approvazione dei Consigli Direttivi nazionali di AMD e SID ed è stata pubblicata.

Le principali novità nei contenuti degli Standard italiani per la cura del diabete mellito 2009-2010

Viene riportata di seguito una sintesi delle principali revisioni e modificazioni operate nella nuova edizione degli Standard italiani per la cura del diabete mellito.

Sezioni aggiunte

Sono state aggiunte tre nuove sezioni su tematiche emergenti, per le quali negli ultimi due anni sono stati pubblicati lavori origi-

nali o linee guida che hanno permesso di dare indicazioni fondate su prove di diverso livello ma comunque applicabili nella pratica quotidiana: la chirurgia bariatrica nella prevenzione e nel trattamento del diabete, il trapianto di pancreas o di isole pancreatiche, e la cura del diabete nell'ambito delle cure palliative.

Revisioni di capitoli

Classificazione e diagnosi

È stata inserita ed ampiamente discussa la raccomandazione ad utilizzare l'HbA_{1c} come parametro diagnostico del diabete e dell'alterata glicemia. È questa una variazione di grande rilievo e costituisce l'accettazione formale da parte delle società scientifiche diabetologiche italiane, in analogia a quanto contemporaneamente fatto da altre società nel mondo, della proposta dell'*International Expert Committee Report on the Role of the A1C Assay in the Diagnosis of Diabetes* [6].
Per quanto riguarda la classificazione è stata aggiunta la variante LADA al diabete di tipo 1 (DMT1) e sostituita la definizione "Altri tipi specifici di diabete" con la più precisa definizione di diabete monogenico e diabete secondario.

Screening del DMT2

Sono stati inseriti gli alterati valori di HbA_{1c} fra gli elementi identificativi dei soggetti ad alto rischio di diabete.

Screening e diagnosi del diabete gestazionale

Sono stati inseriti i risultati dello studio HAPO *(Hyperglycaemia and Adverse Pregnancy Outcome)* con illustrazione della proposta del *Fifth International Symposium on Diabetes and Pregnancy* dei nuovi criteri diagnostici e di screening.

Prevenzione primaria del DMT2

È stata inserita una raccomandazione per bambini e adolescenti ad elevato rischio di DMT2, problema emergente in diverse nazioni ed inserita una raccomandazione sull'opportunità del follow-up annuale in soggetti con alterata glicemia a digiuno o ipotolleranza ai carboidrati.

La cura del diabete

È stato rivisto il capitolo sul controllo glicemico con inserimento di una nuova raccomandazione conseguente alle "Raccomandazioni per l'implementazione della standardizzazione internazionale dell'emoglobina glicata in Italia".
Sono state riviste le raccomandazioni sulle indicazioni all'autocontrollo e inserite tre nuove raccomandazioni sull'utilizzo del monitoraggio glicemico continuo (CGM).
È stata eseguita una revisione delle raccomandazioni sugli obiettivi glicemici alla luce della più recente letteratura sugli obiettivi del controllo nelle fasi iniziali della malattia diabetica e nelle fasi tardive in presenza di complicanze [7-11].
Sono state riviste le raccomandazioni sull'educazione terapeutica con l'inserimento del modello educativo-terapeutico della Group Care.
Il capitolo della Terapia Medica Nutrizionale è stato riorganizzato con revisione delle raccomandazioni (generali; prevenzione primaria; trattamento del diabete con una tabella sulle indicazioni generali nella composizione della dieta nel diabetico non complicato; interventi specifici nel DMT1, nella gravidanza e nella lattazione, in presenza di comorbilità acute e croniche).
È stata inserita una flow-chart commentata sulla terapia farmacologica del DMT2 per fasi successive.
È stato rivisto il capitolo sull'Assistenza Integrata del paziente diabetico sulla base delle pubblicazioni del Progetto IGEA, dell'accordo tra le società scientifiche diabetologiche e della medicina generale "Assistenza integrata alla persona con diabete di tipo 2" e della più recente letteratura.

Prevenzione e gestione delle complicanze del diabete

Sono stati inseriti nuovi commenti e raccomandazioni sull'importanza dell'intervento intensivo e multifattoriale nella prevenzione cardiovascolare.
Sono stati inseriti raccomandazioni e commenti sul trattamento dell'ipertensione in gravidanza.
È stata modificata la raccomandazione relativa all'utilizzo dei farmaci antiaggreganti piastrinici nella prevenzione primaria della patologia cardiovascolare e ampliato il commento alla luce delle recenti pubblicazioni sul tema [12 13].
È stata inserita una raccomandazione sul trattamento con anti-VEGF nei pazienti con retinopatia diabetica ad alto rischio di perdita della vista.
È stato inserito un commento sulla valutazione clinica ed è stata effettuata una revisione dei farmaci di prima scelta per il trattamento della neuropatia diabetica.
È stata inserita una raccomandazione sull'importanza delle tecniche endovascolari per il trattamento del piede diabetico.

Cura del diabete prima e durante la gravidanza

Il capitolo è stato riorganizzato, individuando più chiaramente (sia nelle raccomandazioni iniziali che nel commento) le parti sul preconcepimento, sul diabete pre-gestazionale e sul gestazionale. Inoltre sono stati inseriti una raccomandazione e un paragrafo sull'uso dell'acido folico, e un accenno all'uso del monitoraggio continuo del glucosio.

Cura del diabete in ospedale

Gli obiettivi glicemici sono stati modificati, sia per i pazienti critici sia per i pazienti non critici, alla luce della discussione scientifica in atto ed è stato redatto un commento unico per le unità di terapia intensiva mediche e chirurgiche, sottolineando le criticità emerse dagli studi pubblicati nell'ultimo anno [14 15].

Diabete mellito e normative

Le indicazioni per la compilazione dei piani terapeutici sono state aggiornate con le modificazioni intervenute per glitazonici, statine ad alte dosi, associazione simvastatina-ezetimibe, glargine; è stato aggiunto un paragrafo sul piano terapeutico e monitoraggio AIFA per le incretine.

Indicatori

Il capitolo è stato rivisto con più estese considerazioni sulla qualità dei database e le modalità per ottimizzarla e con l'analisi di

un'esperienza italiana che ha permesso di valutare i risultati professionali di un gruppo di servizi di diabetologia utilizzando alcuni indicatori di struttura, processo ed esito prodotti a partire da un set di dati (File Dati AMD) estraibile da cartelle cliniche informatizzate.

http://www.infodiabetes.it/standard_di_cura/

Bibliografia

1. Diabete Italia, AMD, SID. *Italian standards for diabetes mellitus 2007: executive summary*. Acta Diabetol 2008;45:107-27.
2. Lefèbvre P. *Standards, guidelines and the practice of medicine*. Acta Diabetol 2008;45:199-201.
3. Progetto IGEA. *Gestione integrata del diabete mellito di tipo 2 dell'adulto. Documento di indirizzo*. Roma, Il Pensiero Scientifico Editore 2008. http://www.epicentro.iss.it/igea/doc_indirizzo.asp.
4. International Diabetes Federation Guide for Guidelines. *A guide for clinical guideline development, 2003*, http://www.idf.org/webdata/docs/Guide%20for%20Guidelines.pdf.
5. Piano Nazionale delle Linee Guida. www.pnlg.it.
6. The International Expert Committee. *International Expert Committee Report on the Role of the A1C Assay in the Diagnosis of Diabetes*. Diabetes Care 2009;32:1327-34.
7. Holman RR, Paul SK, Bethel MA, et al. *10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes*. N Engl J Med 2008;359:1577-89.
8. Gaede P, Lund-Andersen H, Parving HH, et al. *Effect of a multifactorial intervention on mortality in type 2 diabetes*. N Engl J Med 2008;358:580-91.
9. The Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group. *Effects of Intensive Glucose Lowering in Type 2 Diabetes*. N Engl J Med 2008;358:2545-59.
10. 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.
11. Duckworth W, Abraira C, Moritz T, et al.; the VADT Investigators. *Glucose Control and Vascular Complications in Veterans with Type 2 Diabetes*. N Engl J Med 2009;360;129-39.
12. Ogawa H, Nakayama M, Morimoto T, et al. *Low-Dose Aspirin for Primary Prevention of Atherosclerotic Events in Patients With Type 2 Diabetes: A Randomized Controlled Trial*. JAMA 2008;300:2134-41.
13. De Berardis G, Sacco M, Strippoli GF, et al. *Aspirin for primary prevention of cardiovascular events in people with diabetes: meta-analysis of randomised controlled trials*. BMJ 2009;339:b4531.
14. Wiener RS, Wiener DC, Larson RJ. *Benefits and risks of tight glucose control in critically ill adults: a meta-analysis*. JAMA 2008;300:933-44.
15. The NICE-SUGAR Study Investigators. *Intensive versus conventional glucose control in critically ill patients*. N Engl J Med 2009;360:1283-97.

Il piede diabetico: la prevenzione

Antimo Aiello
Lorenzo Cocco
UOC Endocrinologia e Malattie Metaboliche, PO "A. Cardarelli", Campobasso

Il piede diabetico è ....

Una sindrome clinica caratteristica del diabete, la cui gravità è stabilita da un *grading* che va da alterazioni morfo-strutturali all'ulcerazione o alla necrosi, senza o con infezione e/o distruzione di tessuti profondi, associate ad anomalie neurologiche e a vari gradi di vasculopatia periferica degli arti inferiori [1].

I dati epidemiologici confermano l'elevato costo sociale e sanitario del piede diabetico.

Una recente indagine coordinata da Roberto Anichini per conto del gruppo italiano SID-AMD di studio sul piede diabetico, in collaborazione con l'Istituto Superiore di Sanità, ha mostrato dati molto importanti ed interessanti sui ricoveri per piede diabetico e per amputazioni negli anni dal 2001 al 2005 [2].

Il tasso di ospedalizzazione (TO) nei diabetici, ossia il rapporto tra il numero fra pazienti ricoverati e la popolazione residente per mille abitanti, per problemi legati al piede è illustrato nella Figura 1.

Il numero di amputazioni totali nei diabetici e nella popolazione generale (x 100.000 abitanti) è mostrato nella Figura 2.

Infine il numero delle amputazioni nei diabetici (x 100.000 abitanti) ha mostrato un decremento dello 0,3% nelle amputazioni totali e del 4,7% in quelle maggiori, vedi Figura 3.

Dall'osservazione della letteratura risulta che negli USA:

- il 15% dei diabetici va incontro almeno una volta ad ulcera ai piedi;
- un'ulcera al piede precede l'85% delle amputazioni;

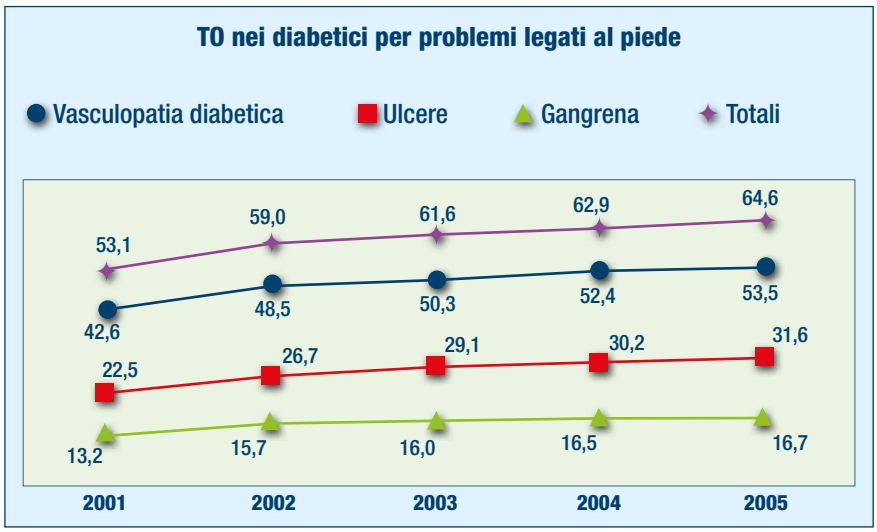


Figura 1.
Denominatore dei tassi: popolazione diabetica stimata (fonte ISTAT).

PAROLE CHIAVE
Piede diabetico • Screening piede a rischio

CORRISPONDENZA
ANTIMO AIELLO
aantimo@virgilio.it

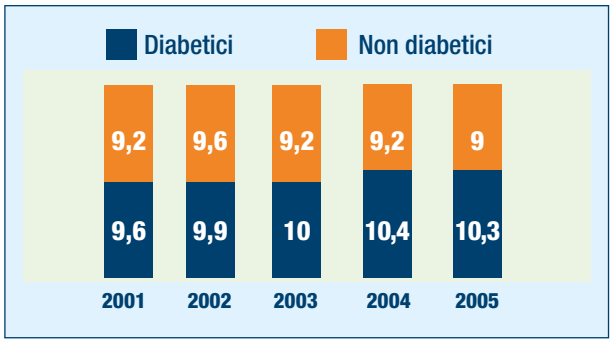


Figura 2.
Amputazioni totali nei diabetici e nella popolazione generale (x 100.000 abitanti).

- la prevalenza di ulcere del piede varia tra il 4-10% della popolazione diabetica;
- l'incidenza è stimata tra il 2,5-5%.

Il tasso di ospedalizzazione elevato per il trattamento del piede diabetico e la maggiore durata delle degenze rispetto a quelle dei diabetici ricoverati per altre complicanze, determinano un consumo di risorse elevato. Inoltre le lesioni al piede comportano importanti limitazioni personali e produttive, con conseguente netto peggioramento della qualità della vita, oltre ad un aumento anche dei costi indiretti.
Queste considerazioni rendono ragione della necessità di implementare l'attenzione rivolta al piede, *in primis* attraverso uno screening sistematico della neuropatia periferica, condizione principale predisponente allo sviluppo di un'ulcera e della vasculopatia periferica, il più importante fattore di rischio di amputazione.
Pertanto con cadenza almeno annuale, tutti i diabetici adulti dovrebbero essere sottoposti a un esame completo del piede, che deve prevedere più tappe, ma complessivamente deve essere semplice, veloce e predittivo.

Notizie cliniche

È ben dimostrato che il rischio di ulcere e/o amputazioni è aumentato [1 3-5] in pazienti che presentano:

- storia di ulcere ai piedi e precedenti amputazioni;
- scarso controllo metabolico;
- neuropatia distale;
- visione diminuita;
- fumo di sigaretta;
- nefropatia diabetica (specialmente i pazienti dializzati);
- condizioni sociali disagiate.

Tutti questi aspetti vanno indagati e, se possibile, corretti.

Esame clinico

Per un corretto esame, i nostri pazienti vanno invitati a togliersi le scarpe (che possono darci molte informazioni come il grado asimettrico di usura o la presenza di corpi estranei) ed i calzini, che dovrebbero essere senza cuciture e di cotone non spesso.
I piedi nudi vanno brevemente osservati per rilevare la comparsa di ipercheratosi e/o deformità, che spesso dipendono da alterazioni della struttura dei tessuti dovute a diverse cause, ma che sempre determinano la modifica dei rapporti piede-terreno e piede-calzatura.
Un'area di ipercheratosi si forma in risposta ad un aumento anomalo della pressione d'appoggio del piede. L'ipercheratosi stessa si comporta poi come un corpo estraneo all'interno della scarpa, aumentando ulteriormente la pressione plantare in quella sede. Vi sono chiare evidenze che la riduzione della pressione plantare è un presidio fondamentale per la prevenzione e il trattamento dell'ulcera. Diverse misure si sono dimostrate efficaci nel ridurre le callosità, in particolare l'utilizzo di metodiche di scarico della pressione plantare, con solette e scarpe

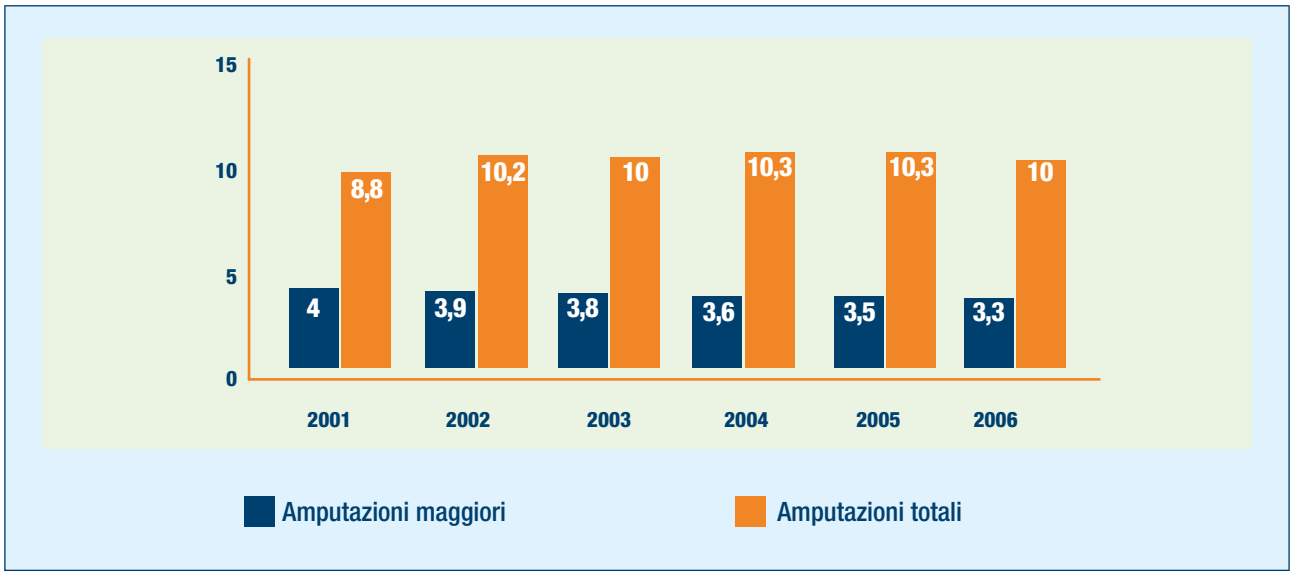


Figura 3.
Numero delle amputazioni nei diabetici in Italia (x 100.000 abitanti).

adatte e la rimozione delle ipercheratosi. In Italia è prevista la prescrizione gratuita di scarpe protettive e di un plantare su misura per tutti gli individui con un'invalidità civile riconosciuta di almeno il 34%.
Ance le deformità del piede, dovute alla neuropatia o alle pregresse amputazioni, spesso si accompagnano a una grave instabilità articolare creando una condizione di elevato rischio di ulcerazioni recidivanti che possono portare a processi infettivi dei tessuti profondi con elevato rischio di amputazione maggiore. La chirurgia correttiva delle deformità e la stabilizzazione articolare si è dimostrata utile nel fermare il processo evolutivo della malattia permettendo una corretta ortesizzazione del piede con riduzione delle recidive ulcerative e delle amputazioni maggiori [6-9].

Screening neuropatia

La valutazione neurologica raccomandata è finalizzata all'identificazione della perdita della sensibilità protettiva (*Loss Of Protective Sensation*, LOPS) [10] ed è necessaria in quanto in più della metà dei casi è asintomatica, esponendo il paziente ad un rischio aumentato di lesioni ai piedi [11].
L'esame clinico iniziale è semplice e non richiede equipaggiamenti costosi. Può essere valutata utilizzando le seguenti tecniche:

- sensibilità pressoria: monofilamento Semmes-Weinstein da 10 g;
- sensazione vibratoria: diapason calibrato a 128 Hz (sulla parte dorsale dell'alluce);
- discriminazione: pin prick (dorso del piede, senza lesione della cute);
- sensazione tattile: fiocco di cotone applicato sul dorso del piede;
- riflessi: riflesso evocato sul tendine di Achille.

Uno solo di tali test può essere utilizzato per la diagnosi di LOPS, ma sarebbe opportuno prevederne, durante l'esame di screening, almeno due: di solito il monofilamento e un altro test.
Il monofilamento di Semmes-Weinstein da 10 g permette di esplorare la sensibilità tattile profonda. Consiste di una barretta cui è attaccato un filo di nylon di spessore variabile; ad ogni spessore corrisponde una forza necessaria per determinarne la flessione una volta applicato alla cute del piede. Va indagata la mancata percezione da parte del paziente dell'applicazione del monofilamento, così come mostrato nella Figura 4.
Studi prospettici hanno dimostrato che l'incapacità di percepire il monofilamento sulle specifiche aree plantari è predittiva dell'insorgenza di un'ulcera.
Può essere integrato da un sistema strutturato a punteggio come il *Diabetic Neuropathy Index* (DNI) [12], che si basa sull'ispezione del piede (rilevazione di ulcere in atto, cute secca, deformità, infezioni), sull'analisi del riflesso Achilleo e sulla valutazione della soglia di sensibilità vibratoria all'alluce con l'ausilio di un diapason graduato (Tab. I).

Figura 4.
Punti di applicazione del monofilamento.

Tabella I. *Diabetic Neuropathy Index.*

	PUNTEGGIO (PER OGNI LATO)
Ispezione del piede: • deformità • cute secca • callosità • infezione • ulcera	Normale: 0 Alterato: 1 (se ulcera +1)
Riflessi achillei	Presente: 0 Con rinforzo: 0,5 Assente: 1
Sensibilità vibratoria dell'alluce	Presente: 0 Ridotta: 0,5 Assente: 1

Test positivo: > 2 punti

Tabella II. *Significato della misura dell'ABI.*

In un soggetto sano l'ABI varia tra 0,9 e 1,3	
> 1,3	Non affidabile (eseguire ecocolordoppler)
> 0,9	Arteriopatia improbabile
0,9-0,7	Arteriopatia lieve
0,7-0,5	Arteriopatia moderata con lesioni segmentarie, stenotiche e/o ostruttive
> 0,5	Arteriopatia severa, verosimilmente con più lesioni lungo l'asse arterioso

Screening vasculopatia

I pazienti con neuropatia possono presentare vasculopatia agli arti inferiori asintomatica, dato che la *claudicatio* nel diabetico è spesso inesistente o mascherata dalle parestesie e i dolori neuropatici. La presenza di vasculopatia pertanto va indagata anche in assenza di sintomi.
La palpazione sistematica dei polsi della tibiale posteriore e/o della pedidia va accompagnato all'esecuzione dell'ABI, l'indice caviglia-braccio, quale rapporto della pressione arteriosa sistolica alla caviglia ed al braccio omolaterale, eseguita con utilizzo di Doppler CW, che, tuttavia, può risultare falsamente aumentato nei diabetici a causa dell'indurimento delle arterie, secondario alla calcificazione dell'intima [13 14]. I valori dell'ABI sono mostrati nella Tabella II.
In ogni caso di ABI alterato, è indicato un approfondimento, con altre tecniche non invasive, prima di tutto con l'ecocolordoppler degli arti inferiori, e l'ossimetria transcutanea e la pressione sistolica all'alluce: esse sono più specifiche e possono meglio definire l'entità della vasculopatia [14].
Il reperto di polsi iposfigmici o assenti o un indice caviglia-braccio patologico porrà il paziente in una condizione di alto rischio ulcerativo per cui è necessario intraprendere un intenso programma di intervento sullo stile di vita (astensione dal fumo, intensificazione del movimento) e di controllo dei fattori di rischio cardiovascolare; nonché l'inizio di una terapia medica.

Metodica di esecuzione dell'ABI

La procedura va eseguita a paziente supino da almeno 5 minuti. Le pressioni sistoliche devono essere rilevate sempre con sonda Doppler, insonorizzando l'arteria in esame con un angolo compreso tra 45° e 60°; il manicotto dello sfigmomanometro va gonfiato sino a 20 mmHg oltre il punto di scomparsa del segnale arterioso, e quindi sgonfiato lentamente (2 mmHg/sec):

- pressione 1: omerale (o radiale) dx;
- pressione 2: omerale (o radiale) sn;
- pressione 3: tibiale posteriore e pedidia sn;
- pressione 4: tibiale posteriore e pedidia dx.

ABI = rapporto tra il minor valore di pressione rilevato alla caviglia (dx o sn) e il maggior valore assoluto della pressione agli arti superiori.

Effettuato lo screening ed accertato il grado di rischio si mettono in atto gli interventi idonei di prevenzione.
Con i pazienti non a rischio si concorda un programma di gestione che includa l'educazione alla cura del piede (Tab. III).
Nei soggetti a rischio occorre concordare un piano di cura che preveda, oltre ad un intervento educazionale, regolari visite, approssimativamente ogni 6 mesi, con un team specializzato nella cura del piede diabetico. In ciascuna visita vengono ispezionati entrambi i piedi, si esaminano le calzature, si forniscono adeguate raccomandazioni e si garantiscono i presidi per la cura delle estremità.
Nei diabetici ad alto rischio vanno organizzate visite ogni 3-6 mesi con un team specializzato nella cura del piede diabetico, che prevedano:

- ispezione di entrambi i piedi e delle calzature, garantendo presidi per la cura dei piedi;
- adeguata educazione alla cura del piede tenendo conto delle necessità individuali e del rischio di ulcera e amputazione e verifica dell'apprendimento;
- prescrizione adeguate ortesi con l'ausilio del tecnico ortopedico;
- valutazione da parte dello specialista vascolare con conseguenti esami specialistici.

Educazione

L'educazione è un momento fondamentale del percorso assistenziale al diabetico a rischio per il piede.
L'educazione del paziente e la formazione del personale sanitario è parte integrante della strategia preventiva del piede diabetico [10].

Tabella III. *Stratificazione del rischio [1].*

CLASSE DI RISCHIO	DESCRIZIONE	INTERVENTO
0	Neuropatia sensitiva assente	Controllo annuale prescrizione calzature normali, ma comode e confortevoli
1	Neuropatia sensitiva	Controllo semestrale prescrizione plantari e scarpe specifiche di serie
2	Neuropatia sensitiva e segni di vasculopatia periferica e/o deformità del piede	Controllo trimestrale prescrizione scarpe su misura
3	Pregressa ulcera	Controllo bimestrale prescrizione ortesi e scarpe su misura (termoformabile, suola rigida a barchetta e plantare a contatto totale)

I pazienti diabetici ad alto rischio di ulcerazione, soprattutto se con condizioni psico-fisiche compromesse, dovrebbero ricevere una educazione finalizzata alla corretta gestione dei fattori di rischio, alla cura complessiva quotidiana del piede e alla sorveglianza della comparsa di alterazioni del trofismo e dell'integrità del piede. L'incompleto esame del piede è riportato in oltre il 50% dei pazienti che subiscono un'amputazione.
Obiettivo dell'intervento dovrebbe essere l'autogestione delle persone con diabete, la correzione dei comportamenti scorretti e l'aumento dell'aderenza alle prescrizioni.
Nel caso di pazienti con visus compromesso, disturbi psichici o cognitivi che ne riducano l'abilità, l'attività educativa va estesa ad altri membri del nucleo familiare.
Le indicazioni verbali vengono integrate da consigli scritti e dimostrazioni pratiche:

a) lavare i piedi ogni giorno controllando prima la temperatura dell'acqua;
b) asciugare con asciugamano morbido;
c) idratare con emolliente;
d) osservare bene i piedi sotto una luce forte (specchio);
e) usare una lima di cartone per limare le unghie ed una pietra pomice per i calli;
f) usare calze morbide e di cotone pulite;
g) indossare scarpe morbide;
h) verificare che all'interno delle scarpe non ci siano corpi estranei;
i) controllare l'integrità della suola;
j) evitare situazioni a rischio come: camminare scalzi, usare taglienti e callifughi, calzare scarpe rigide strette a punta per oltre 2 ore, porre attenzione alle fonti di calore, combattere la scarsa igiene.

Conclusioni

Gli obiettivi della gestione ambulatoriale del piede diabetico sono:

- stratificare il rischio e diagnosticare le specifiche lesioni del piede;
- trattare le lesioni del piede rapidamente ed adeguatamente con approccio multidisciplinare con il chirurgo, con il radiologo, con il podologo, con il tecnico ortopedico;
- fornire visite di controllo regolari;
- prevenire lo sviluppo di nuovi problemi nel paziente guarito.

L'obiettivo principale è certamente la *prevenzione*: nel paziente guarito di recente lo scopo è prevenire la recidiva (prevenzione secondaria); per il resto della popolazione diabetica l'obiettivo è identificare ed educare gli individui a rischio per prevenire lo sviluppo di lesioni al piede (prevenzione primaria).
L'ambulatorio del piede diabetico nasce perciò dalla necessità del diabetologo di lavorare in maniera strutturata e riconoscibile.
Il piede diabetico dovrebbe essere gestito in strutture di diversa complessità ed organizzazione:

1) *ambulatorio di 1° livello* gestito sul territorio dal diabetologo, con attività di screening del piede a rischio e diagnosi precoce di neuro- e vasculopatia periferica;
2) *ambulatorio di 2° livello* gestito dal diabetologo che coordina altri specialisti (chirurgo vascolare, ortopedico) ed altre figure professionali (podologo, tecnico ortopedico). È una struttura dedicata, che deve possedere locali adeguati ed attrezzati. L'attività svolta è di prevenzione, educazione strutturata, diagnosi e terapia della patologia del piede sia acuta che cronica. Tale ambulatorio deve garantire medicazioni, piccola chirurgia e scarico delle lesioni;
3) *ambulatorio di 3° livello*: struttura dedicata alle malattie del piede, riferimento H24 per gli specialisti diabetologi ed i medici di medicina generale del territorio, in grado di soddisfare necessità di procedure di rivascolarizzazione, ed interventi di chirurgia sia d'urgenza che di elezione.

Solo un team diabetologico ben organizzato può fornire tali complesse prestazioni finalizzate alla riduzione delle ulcere e delle amputazioni nella misura del 50%, come auspicato dalla convezione di S. Vincent.

Bibliografia

1 *Documento di Consenso Internazionale sul Piede Diabetico*. Seconda Edizione Italiana. A cura del Gruppo di studio Interassociativo "Piede Diabetico" della Società Italiana di Diabetologia e dell'Associazione Medici Diabetologi 2005.

2 Anichini R, Lombardo F, Caravaggi C, et al. *Diabetic foot disease and reduction of major amputations in Italy: results of an Italian 5-year study (2001-2005).* 45th Annual Meeting The European Association for the study of Diabetes, Vienna 2009.

3 Canadian Diabetes Association. *Clinical practice guidelines for the prevention and management of diabetes in Canada*. Can J Diabetes 2003;27(Suppl 2):S21-3.

4 Boulton AJ, Armstrong DG, Albert SF, et al. *Comprehensive foot examination and risk assessment: a report of the task force of the foot care interest group of the American Diabetes Association, with endorsement by the American Association of Clinical Endocrinologists*. Diabetes Care 2008;31:1679-85.

5 American Diabetes Association. *Consensus Development Conference on Diabetic Foot Wound Care: 7-8 April 1999, Boston, Massachusetts*. Diabetes Care 1999;22:1354-60.

6 Armstrong DG, Lavery LA, Vazquez JR, et al. *Clinical efficacy of the first metatarsophalangeal joint arthroplasty as a curative procedure for hallux interphalangeal joint wounds in patients with diabetes*. Diabetes Care 2003;26:3284-7.

7 Malufa KS, Mueller MJ. *Tendon Achilles next term lengthening for the treatment of neuropathic ulcers causes a temporary reduction in forefoot pressure associated with changes in plantar flexor power rather than ankle motion during gait*. J Biomech 2004;37:897-906.

8 Piaggesi A, Schipani E, Campi F, et al. *Conservative surgical approach versus non-surgical management for diabetic neuropathic foot ulcers: a randomized trial*. Diabet Med 1998;15:412-7.

9 Caravaggi C, Cimmino M, Caruso S, et al. *Intramedullary compressive nail fixation for the treatment of severe charcot deformity of the ankle and rear foot*. J Foot Ankle Surg 2006;45:20-4.

10 International Consensus on the Diabetic Foot. *Practical Guidelines on the Management and Prevention of the Diabetic Foot*. International Working Group on the Diabetic Foot/Consultative Section of IDF, 2007.

11 ADA. *Standard of Medical Care in Diabetes 2009.* Diabetes Care 2009;32:S13-61.

[12] Feldman EL, Stevens MJ, Thomas PK, et al. *A pratical two step quantitative clinical and electrophysiological assessment for the diagnosis and staging of diabetic neuropathy*. Diabetes Care 1994;17:1281-9.

[13] American Diabetes Association. *Standards of Medical Care in Diabetes.* Diabetes Care 2006;29(Suppl 1):S4-42.

[14] American Diabetes Association. *Peripheral arterial disease in people with diabetes*. Diabetes Care 2003;26:3333-40.

PIEDE DIABETICO

A componente prevalentemente neuropatica

Dita ad artiglio
Dita a martello
Alluce valgo
Teste metatarsali prominenti
Atrofia dei muscoli interossei
Turgore delle vene
Sovrapposizione delle dita
Arco plantare accentuato
Ipercheratosi plantare

A componente prevalentemente ischemica

Claudicatio intermittens
Estremità fredde
Modificazioni in senso atrofico della cute:
- pelle secca e squamosa
- assenza dei peli e unghie distrofiche
- fissurazioni sui talloni e sui punti sporgenti

Atrofia dei tessuti molli sottocutanei
Assenza dei polsi tibiale post. e/o pedidio
Pallore del piede quando viene innalzato
Aumento del tempo di riempimento venoso

Screening per la neuropatia

Ispezione del piede
Monofilamento (sensibilità tattile)
Diapason (sensibilità vibratoria)
Riflesso achilleo

Semeiotica del piede vascolare

Palpazione polsi
Indice ABI
Pressione alla caviglia e al dito
TcPO2

Per informazioni sulle ortesi: Decreto Ministeriale - Ministero della Sanità - 27 agosto 1999, n. 332 "Regolamento recante norme per le prestazioni di assistenza protesica erogabili nell'ambito del Servizio sanitario nazionale: modalità di erogazione e tariffe" www.handylex.org/stato/d270899.shtml#a1

Sezione di autovalutazione

1. Qual è la metodica di screening validata per la neuropatia diabetica?

a. DNI
b. riflessi achillei
c. test del monofilamento
d. presenza di sintomi di neuropatia

2. Il test del monofilamento è considerato positivo quando

a. il monofilamento è avvertito almeno 2 volte su tre su almeno tre diverse aree plantari
b. il monofilamento è avvertito almeno 1 volta su tre su almeno tre diverse aree plantari
c. il monofilamento deve essere avvertito 3 volte su tre su almeno tre diverse aree plantari
d. b oppure c indifferentemente

3. L'indice ABI è ritenuto positivo per quale valore del rapporto tra le PAS di caviglia e braccio?

a. > 1
b. $> 1,3$
c. $< 0,9$
d. < 1

4. La sede classica di una tipica lesione neuropatica è:

a. dorsale
b. plantare
c. al tallone
d. tutte le precedenti

5. La vasculopatia periferica costituisce il fattore più importante nel determinare l'esito dell'ulcera; quale di queste indagini ritieni più utile per diagnosticarla:

a. ecocolordoppler e fotopletismografia
b. capillaroscopia e ossimetria
c. esame obiettivo (polsi), indice di Windsor ed ecocolordoppler
d. anamnesi patologica prossima *(claudicatio)*, esame obiettivo ed ecodoppler
e. arteriografia

6. Una delle cause di mancata guarigione di un'ulcera neuropatica è:

a. la presenza di una vasculopatia periferica
b. mancato scarico della lesione
c. utilizzo di antibiotico topico
d. la presenza di un'osteomielite sottostante la lesione
e. tutte le precedenti

Reazioni avverse da statine e loro gestione

Giovanni Polimeni
Maria Antonietta Catania
Umberto Alecci
Saffi Ettore Giustini
Achille P. Caputi

Dipartimento Clinico e Sperimentale di Medicina e Farmacologia, Università di Messina;
SIMG – PharmaSearch – Unità di Informazione sulla Sicurezza dei Farmaci e Farmacovigilanza, SIMG Area Farmaco

PAROLE CHIAVE

Prevenzione e gestione clinica delle reazioni avverse ed interazioni farmacologiche da statine • Appropriatezza prescrittiva • Compliance del paziente in trattamento con statine

CORRISPONDENZA

ACHILLE P. CAPUTI
Achille.Caputi@unime.it

Riassunto

Le statine sono i farmaci più efficaci nella gestione dei pazienti ipercolesterolemici ad alto rischio cardio-cerebro-vascolare, laddove la dieta e l'attività fisica non siano da sole sufficienti. Il profilo di sicurezza favorevole di queste molecole ha contribuito alla loro diffusione e, solo in rari casi, gli effetti indesiderati (epatotossicità, rabdomiolisi, ecc.) dovrebbero indurre il medico a sospenderne l'utilizzo. Ciò nonostante, disturbi di lieve entità (e in alcuni casi un'asintomatica e transitoria alterazione dei parametri di laboratorio) possono compromettere l'aderenza del paziente al trattamento, inficiando seriamente l'obiettivo terapeutico. Questo atteggiamento dipende essenzialmente dal fatto che la terapia con statine è una terapia cronica, che viene prescritta a pazienti che presentano una condizione (l'ipercolesterolemia) di per sé asintomatica; pertanto, nella pratica medica corrente, anche disturbi tollerabili possono indurre il paziente a sospendere il farmaco, con rischi maggiori per la salute e spreco di risorse per il sistema sanitario.
Per ridurre tali rischi, è importante che il medico prescrittore adotti opportune precauzioni, come un continuo aggiornamento sulla storia clinica del proprio paziente e sulle terapie praticate, scegliendo opportunamente la statina tra le varie disponibili, per limitare il rischio di interazioni con altri farmaci.
I pazienti dovrebbero essere inoltre adeguatamente istruiti sull'importanza di una corretta e costante assunzione del farmaco, ma anche sul fatto di sospenderlo e riferire prontamente al medico eventuali problemi prima dell'insorgere di eventi clinicamente più importanti.

Le statine sono tra i farmaci più consumati nella maggior parte dei paesi Europei e negli Usa. In Italia, il rapporto dell'Osservatorio Nazionale sull'Impiego dei Medicinali (OsMed 2009 http://www.agenziafarmaco.it/ATTIVITA_EDITORIALE/attivita_editoriale023.html) ha evidenziato come le statine continuino a mantenere il primo posto per spesa, con un incremento dell'8,7%, a fronte di un aumento delle DDD (*Daily Defined Dose*) del 13,2%.

Efficacia

Le statine (atorvastatina, fluvastatina, lovastatina, pravastatina, simvastatina e rosuvastatina) sono i farmaci più efficaci nella gestione dei pazienti ad alto rischio cardio-cerebro-vascolare, quando la dieta e l'attività fisica (Tab. I) non sono da sole sufficienti ad abbassare il colesterolo-LDL a valori uguali od inferiori a 100 mg/dl.
L'effetto ipocolesterolemizzante si esercita soprattutto sulla frazione LDL (C-LDL), attraverso l'inibizione della 3-idrossi-3-metilglutaril-CoA-(HMG-CoA) reduttasi, enzima limitante la sintesi endogena del colesterolo, che catalizza la conversione dell'HMG-CoA ad acido mevalonico.
La ridotta sintesi del colesterolo determina un aumento della sintesi dei recettori epatici delle LDL. Il risultato è un'accelerazione di catabolismo ed eliminazione delle LDL dal plasma. L'inibizione dell'enzima HMG-CoA reduttasi è di tipo competitivo, reversibile e dose-dipendente, il che offre l'opportunità al medico di modulare il dosaggio del farmaco in relazione alla risposta terapeutica. Le statine inoltre differiscono in termini di potenza ed efficacia, e ciò può influenzare

Tabella I. *Modifiche della dieta e dello stile di vita.*

Implementare una dieta povera in acidi grassi saturi e colesterolo, sostituendoli con acidi grassi mono- e polinsaturi
Introdurre almeno 5 porzioni di frutta e verdura al giorno ed almeno 2 porzioni di olio di pesce alla settimana
Effettuare 30 minuti al giorno di attività fisica, di intensità almeno moderata e per almeno 5 giorni alla settimana
Smettere di fumare
Limitare il consumo di alcol

Tabella II. *Dosi (mg) di statina e riduzione di C-LDL rispetto al basale (da Mahley e Bersot, 2006, mod.)* [1].

	RIDUZIONE PERCENTUALE DI C-LDL				
	26-30%	31-35%	36-40%	41-50%	51-55%
Rosuvastatina	–	–	5	10	20-40
Atorvastatina	–	10	20	40	80
Simvastatina	10	20	40	80	–
Pravastatina	20	40	–	–	–
Fluvastatina	40	80	–	–	–
Lovastatina	20	40	80	–	–

la scelta in funzione del grado di riduzione della colesterolemia che si intende ottenere (Tab. II).
Le statine riducono significativamente l'incidenza di outcome coronarici, stroke e mortalità totale nei pazienti caratterizzati da un profilo di rischio elevato (> 20% in dieci anni) e anche nei pazienti con profilo di rischio inferiore [2]. L'esperienza internazionale ha inoltre mostrato che, per ogni 1000 pazienti a rischio trattati con statine, vi sono circa 220 eventi cardiovascolari maggiori in meno, a fronte di una riduzione dei livelli di colesterolo nel sangue di circa il 20-30%.

Sicurezza

Le statine sono in genere ben tollerate [3 4] e raramente causano effetti avversi importanti. Tra gli eventi indesiderati più frequenti [5 6] si possono citare disturbi gastrointestinali, cefalea, mialgia e disturbi del sonno. Le reazioni avverse clinicamente più importanti sono invece l'epatotossicità e le alterazioni dell'apparato muscolo scheletrico, la più grave delle quali (sebbene molto rara) è la rabdomiolisi [7 8]. L'aumento delle concentrazioni degli enzimi epatici e della creatinachinasi (CK) si verifica in circa il 3-5% dei pazienti in terapia con statine, ed entro certi limiti esso è in genere asintomatico e transitorio; pertanto, nella maggior parte dei casi, non è necessario sospendere la terapia [9 10]. Altri disturbi, come ad esempio le alterazioni della sfera onirica, pur se di lieve entità, possono compromettere l'aderenza del paziente al trattamento, inficiando seriamente l'obiettivo terapeutico.
Di seguito saranno approfonditi i disordini muscolari, l'epatotossicità e le turbe della sfera psichica e cognitiva indotti da statine.

Alterazioni del muscolo scheletrico

Le alterazioni del muscolo scheletrico possono variare dalla mialgia benigna alla miopatia, che è definita come "un aumento di almeno 10 volte delle concentrazioni di CK" [11], fino alla rabdomiolisi (Tab. III). La miopatia e la possibile progressione a rabdomiolisi sono dose-dipendenti [12].
Il più delle volte si tratta di disturbi di lieve entità, reversibili con l'aggiustamento del dosaggio o la sospensione della terapia. Tuttavia tali alterazioni non vanno sottovalutate per almeno tre ragioni [13]:

1. la miopatia è una reazione avversa comune a tutte le statine che, se non riconosciuta e opportunamente gestita, può evolvere in quadri patologici ben più gravi come la rabdomiolisi;
2. sono noti numerosi fattori predisponenti alla tossicità muscolare da statine, inclusi farmaci contemporaneamente assunti, stili di vita o patologie concomitanti. È quindi possibile individuare i pazienti a maggiore rischio e adottare adeguate misure preventive;
3. la terapia con statine è una terapia cronica, che viene prescritta a pazienti che presentano una condizione (l'ipercolesterolemia) di per sé asintomatica.

Quest'ultima considerazione comporta, nella pratica medica corrente, che anche disturbi tollerabili inducano spesso il paziente a sospendere il farmaco, con rischi maggiori per la salute e spreco di risorse per il sistema sanitario.
Il meccanismo attraverso il quale le statine causano danno muscolare non è stato chiarito completamente. Tra quelli ipotizzati, uno dei più accreditati coinvolge la deplezione dell'ubiquinone (coenzima Q10), un co-fattore indispensabile nel sistema di tra-

Tabella III. *Disturbi muscolari connessi all'uso di statine. La frequenza di ciascun effetto è inversamente proporzionale alla sua gravità.*

	AUMENTO CK	FREQUENZA (%)
Rabdomiolisi	> 10.000 IU/l	1/10.000 (0,01)
Miopatia	> 10 x ULN	1/1000 (0,1)
Miosite	Normale o aumentata	Sconosciuto
Mialgia	Normale	5/100 (5)

Tabella IV. *Metabolismo delle statine e possibili interazioni farmacologiche.*

STATINA	METABOLISMO	INTERAZIONI CON AUMENTO RISCHIO MIOPATIA
Lovastatina	Principalmente tramite CYP3A4	Potenti inibitori del CYP3A4
Simvastatina	Principalmente tramite CYP3A4	Potenti inibitori del CYP3A4
Pravastatina	Solfatazione, escrezione biliare e urinaria	Nessuna
Fluvastatina	CYP2C9 (in parte CYP2C8 e CYP3A4)	Inibitori del CYP2C9
Atorvastatina	CYP3A4	inibitori del CYP3A4
Rosuvastatina	Metabolismo minimo (tramite il CYP2C9 ed in parte tramite il CYP2C19), escrezione biliare	Nessuna

sporto mitocondriale degli elettroni [14 15]. La sintesi dell'ubiquinone è dipendente da un precursore, il mevalonato, la cui produzione viene ridotta dalle statine. D'altra parte, quali siano gli effetti delle statine sui livelli muscolari di ubiquinone non è stato ancora ben compreso ed il ricorso a supplementi di coenzima Q10 per ridurre il rischio di miopatia rimane ancora controverso.
Quando le statine sono prescritte in monoterapia, l'incidenza della miopatia è di circa lo 0,1-0,5%, in funzione della dose [13 16]. Tuttavia, le statine sono quasi sempre prescritte a pazienti affetti da comorbilità, e quindi in terapia con altri farmaci con i quali potenzialmente possono interagire, con possibile aumento del rischio di miopatie (Tab. IV). Sembra infatti che circa la metà dei pazienti in trattamento con statine assuma farmaci metabolizzati attraverso la stessa via metabolica delle statine [17]. Ciò può causare una parziale incapacità dei meccanismi deputati alla biotrasformazione di questi farmaci (prevalentemente gli isoenzimi del citocromo P450, ed in particolare il CYP3A4 ed il 2C9) ad assolvere il loro compito, soprattutto quando il farmaco associato alla statina ha la capacità di determinare l'inibizione di tali enzimi (è ad esempio il caso di diversi antimicotici azolici, macrolidi, antidepressivi, ecc.) (Tab. V).
Tali interazioni (ed in particolare quella con il gemfibrozil), sono state responsabili dell'insorgenza di rabdomiolisi in alcuni pazienti che assumevano statine. Va comunque detto che solo in rarissimi casi una miopatia evolve in rabdomiolisi, sebbene la reale incidenza di tale patologia durante terapia con statine in monoterapia o in combinazione con altri farmaci non sia ancora certa per il problema della sottosegnalazione durante il post-marketing.

Rabdomiolisi [18]

La *rabdomiolisi* è una sindrome clinica e biochimica che deriva da un danno del sarcolemma del muscolo scheletrico e conseguente rilascio (lisi) del suo contenuto (CK, creatinina, potassio, acido urico, mioglobina, calcio e fosfato) nella circolazione sistemica.
Le tre principali conseguenze della rabdomiolisi dal punto di vista clinico sono:

1. insufficienza renale acuta secondaria a mioglobinuria;
2. arresto cardiaco o aritmie dovute ad iperkaliemia ed ipocalcemia;
3. sindrome da compartimento, conseguente al rigonfiamento muscolare ed alla successiva compressione dei nervi e dei vasi sanguigni.

Cause

La maggior parte dei casi di rabdomiolisi si verifica in soggetti sani a seguito di traumi (esercizio eccessivo, danno da schiacciamento), infezioni batteriche e virali (stafilococco, influenza), farmaci e tossine (droghe). Alcuni casi di rabdomiolisi sono conseguenti a disordini metabolici ereditari o ad alterazioni strutturali delle cellule del muscolo scheletrico.

Sintomi clinici

Variano notevolmente in base alle cause che possono provocarla. Di solito compaiono sintomi aspecifici come incremento ponderale, astenia, malessere, febbre, tachicardia, nausea. Maggiore specificità hanno i seguenti sintomi: dolore, debolezza, tensione e contratture, urine rosso scuro o del colore della "coca cola", fenomeno dovuto all'escrezione di mioglobina.
I gruppi muscolari di solito coinvolti comprendono i muscoli del polpaccio e quelli della parte inferiore del dorso. Da tener presente che la maggior parte dei pazienti con rabdomiolisi lieve può non presentare segni riferibili ai muscoli.

Sospetto danno muscolare da statine

Quando un paziente in terapia con statine riferisce dolore con malessere generale o debolezza muscolare, dobbiamo inserire nella diagnosi differenziale l'ipotesi della natura farmacologica della sintomatologia lamentata.
È quindi importante eseguire un'accurata anamnesi farmacolo-

Tabella V. *Esempi di farmaci che aumentano il rischio di miopatia indotta da statine.*

Macrolidi (es. eritromicina, claritromicina)
Antifungini azolici (itraconazolo, ketoconazolo)
Calcio-antagonisti (verapamil, diltiazem)
Ciclosporina
Inibitori della proteasi
Nefazodone
Amiodarone
Niacina
Succo di pompelmo

gica, valutando se il paziente prende uno o più farmaci che possono causare una patologia muscolare, indagare sul possibile abuso di alcol e stupefacenti (agenti noti per causare miopatia) e fare anche attenzione all'anamnesi familiare relativa a dolori e/o crampi indotti da digiuno o esercizio fisico. Per quanto riguarda la sintomatologia, il dolore muscolare esacerbato dall'esercizio o che si risolve dopo 2 settimane di sospensione della statina è più probabilmente dovuto al farmaco.
Dispnea e astenia associate ai sintomi muscolari possono aumentare la possibilità che si tratti di una miopatia da statine. Devono inoltre essere escluse cause incidenti come esercizio fisico, traumi, iniezioni e altre patologie che possono determinare una compromissione muscolare.
All'esame obiettivo, occorre valutare la forza del paziente a livello di muscoli flessori del collo, deltoidi, flessori dell'anca (testati nel soggetto supino), muscoli estensori dell'anca e flessori del ginocchio (nel soggetto prono). Secondo la *British Medical Council Scale* inoltre, occorre osservare la deambulazione (il tipo di andatura può rivelare una ridotta lunghezza del passo, instabilità quando ci si gira, ecc.) e la capacità di passare dalla posizione seduta a quella ortostatica senza spingersi con le braccia dalla sedia, la capacità di salire su una sedia o alzarsi da terra (per mettere in evidenza un'eventuale debolezza muscolare). Test muscoloscheletrici possono inoltre escludere una tendinopatia della cuffia dei rotatori, artropatie e sindromi dolorose miofasciali.
Gli esami di laboratorio includono CK, ormoni tiroidei, transaminasi, panel lipidico e, se si sospettano patologie reumatologiche, VES (velocità di eritrosedimentazione), PCR (proteina C reattiva), ANA (anticorpi anti-nucleo) e anticorpi anti-Jo (autoanticorpi miosite specifici). Screening di base per CK dovrebbero essere effettuati per gruppi ad alto rischio: pazienti affetti da disfunzione renale o epatica o in terapia con agenti noti per causare miopatia.
Se la miotossicità non si risolve in un periodo ragionevole, è necessario approfondire con indagini come EMG (elettromiografia), RM (risonanza magnetica) e biopsia muscolare.

Gestione clinica

La prevenzione è il migliore approccio alla gestione della miopatia da statine. Essa consiste nell'impiego dei dosaggi più bassi necessari a raggiungere un risultato terapeutico ed evitare, quando possibile, l'uso di farmaci noti per incrementare il rischio di miopatia. I pazienti dovrebbero essere istruiti sull'importanza di sospendere il farmaco e riferire prontamente l'insorgenza di dolore muscolare, debolezza o alterazione del colore delle urine. Molti pazienti che si presentano all'attenzione del medico hanno spesso ignorato questi sintomi precoci di miopatia. Inoltre, bisogna prendere in considerazione l'eventuale sospensione del farmaco prima dell'insorgere di eventi che potrebbero esacerbare il danno muscolare, come una procedura chirurgica o uno sforzo fisico particolarmente impegnativo.
La gestione dei rari casi di rabdomiolisi franca richiede la sospensione del farmaco e l'avvio di appropriate manovre terapeutiche di supporto durante la crisi. Nel caso di colorazione bruna delle urine, si dovrebbe procedere anche alla valutazione della funzionalità renale e alla misurazione dei livelli di mioglobina nel sangue. I pazienti che presentano rabdomiolisi e insufficienza renale dovrebbero essere ricoverati in ospedale per ulteriori trattamenti, mentre nei pazienti che non manifestano insufficienza renale, si può procedere a una terapia domiciliare fino alla risoluzione dei sintomi. In questi pazienti, la ripresa del farmaco dovrebbe essere decisa sulla base del rapporto rischio/beneficio che la sua ri-somministrazione può comportare.

Monitorare il trattamento con statine

Rivolgersi al medico e misurare i livelli di CK in caso di sintomi muscolari (dolore, fragilità o debolezza).
Evitare il monitoraggio routinario dei livelli di CK nei soggetti asintomatici.
Prima di iniziare la terapia con statine, occorre valutare i livelli di CK ma anche di TSH (ormone tireotropo), in quanto un ipotiroidismo non trattato non soltanto può favorire l'insorgenza di miopatie associate all'uso di statine, ma può di per sé incrementare i livelli di colesterolo. Un controllo routinario dei livelli di CK non è raccomandato, a meno che il paziente non lamenti sintomi di miotossicità, come dolore, crampi, debolezza, limitazioni funzionali o mioglobinuria [19].
I pazienti dovrebbero essere intervistati circa l'insorgenza di sintomi muscolari da 6 a 12 settimane dopo l'inizio della terapia e ad ogni visita successiva.
Nei pazienti affetti da mialgie che non presentano incremento dei livelli di CK, la continuazione della terapia alla stessa dose o a dosaggi inferiori può rappresentare un'opzione ragionevole, almeno finché i sintomi siano tollerabili e non progressivi. Nei pazienti ad alto rischio di eventi cardiovascolari, questa sembra essere l'opzione più saggia; in alternativa, si può sospendere il farmaco fino alla completa risoluzione dei sintomi. Si può scegliere anche di sostituire la statina o eventualmente utilizzare un'altra classe di farmaci.
Le stesse opzioni valgono anche per i pazienti con incremento dei livelli di CK da lieve a moderato. Nei casi in cui la terapia venga continuata nonostante l'incremento dei livelli di CK, i pazienti dovrebbero sapere che se compaiono urine scure o se i sintomi peggiorano, la somministrazione del farmaco deve essere immediatamente interrotta.

Alterazioni epatiche

Le disfunzioni epatiche indotte da statine sono solitamente rare e accompagnate da incrementi asintomatici dei livelli di transaminasi o da colecistite acuta. La maggior parte delle alterazioni epatiche si manifesta generalmente entro i primi 3 mesi di terapia [20].
Nella maggior parte dei casi comunque i valori di transaminasi rientrano nella norma al momento in cui viene ridotta la dose di farmaco somministrato mentre in casi rarissimi si può avere un peggioramento dei sintomi con comparsa di insufficienza renale [21]. Secondo i dati provenienti dai trial clinici e dalle review, l'incremento dei livelli di transaminasi a livelli clinicamente signi-

ficativi (generalmente definiti come 3 volte superiori alla norma), è stato osservato in una percentuale variabile tra lo 0,5% ed il 2% dei pazienti che assumono statine ed è risultato solitamente dose-dipendente [21-23]. Studi post-marketing suggeriscono che l'incremento dei livelli plasmatici degli enzimi epatici in seguito a terapie con statine è reversibile ed asintomatico [24-26]; inoltre, l'incremento dei livelli di transaminasi non sempre si manifesta al *rechallenge* o quando la statina viene sostituita [27]. Pertanto, i soggetti con livelli di transaminasi 3 volte più elevati rispetto al limite superiore dei valori normali non dovrebbero essere routinariamente esclusi dal trattamento con statine.

Meccanismo patogenetico

Alcuni test di funzionalità epatica sono aspecifici e dei risultati anormali possono essere indicativi di un'interazione pericolosa tra un farmaco e le cellule epatiche, ma possono anche riflettere un quadro patologico non correlato al farmaco, quale ad esempio un'infezione sistemica aspecifica [28]. Un lieve incremento dei livelli di transaminasi può essere presente prima di iniziare una terapia farmacologica; ciò si è reso evidente nei pazienti trattati con placebo nei quali si è avuto uno 0,4% dei casi caratterizzati da incremento dei livelli di ALT (alanina transaminasi) a valori 3 volte superiori alla norma [29 30]. Le statine sono controindicate nei pazienti con patologie epatiche in fase attiva e dovrebbero essere usate con cautela in quelli con storia positiva per disfunzioni epatiche o assunzione di alcool. Le statine inoltre non sembrano peggiorare il quadro clinico nei pazienti con innalzamento cronico dei livelli di transaminasi secondario ad epatite virale ed il trattamento dell'iperlipidemia nei pazienti con fegato grasso può realmente migliorare l'alterazione dei livelli di transaminasi [21]. Nel corso di un trattamento con statine si raccomanda di misurare i livelli basali delle transaminasi epatiche prima di iniziare la terapia, a 3 e a 12 mesi dall'inizio del trattamento ma non oltre se non sono presenti riscontri clinici; infatti un lieve aumento dei livelli di ALT è scarsamente predittivo di epatotossicità e quindi poco utile per prevenire danni epatici più importanti.

Turbe della sfera psichica e cognitiva

In corso di terapia con statine è possibile l'insorgenza di disordini a carico del Sistema Nervoso Centrale (SNC), tra cui disturbi del sonno, irritabilità e disturbi della memoria. È stata anche riportata l'insorgenza di rare ma gravi alterazioni della personalità e del comportamento, che non devono essere trascurate dei medici [31 32].
In un report del *New Zealand Centre of Adverse Reactions Monitoring*, sono stati riportati 203 eventi avversi psichiatrici (es. alterazioni dell'umore, disturbi cognitivi, disturbi del sonno, disturbi della percezione) associati a statine, di cui 34 con *rechallenge* positivo documentato [33].
Gli effetti delle statine sulle funzioni cognitive e neuronali non sono stati ancora ben definiti. Uno dei meccanismi proposti per spiegare la perdita di memoria consisterebbe nell'eccessiva riduzione della sintesi di colesterolo da parte di questi farmaci: quando le statine attraversano la barriera ematoencefalica, potrebbero ridurre la sintesi di colesterolo al di sotto della soglia necessaria alla produzione di mielina, la cui inadeguata sintesi sarebbe alla base dei deficit cognitivi [31].
Per quanto riguarda i disturbi della sfera onirica, uno studio che ha coinvolto 15 soggetti con diagnosi di incubi (secondo i criteri del DSM-IV) e 15 soggetti sani, ha evidenziato una relazione tra incubi e lipidemia. I pazienti con incubi presentavano livelli serici più bassi di trigliceridi, colesterolo totale ed LDL rispetto ai controlli. L'esatto meccanismo di questa associazione non è chiaro. Vari neurotrasmettitori (serotonina, istamina, GABA, acetilcolina) e ormoni partecipano alla regolazione del sonno ed il sonno REM dipende dalla diminuzione del tono serotoninergico nelle strutture del tronco encefalico; a sua volta, il colesterolo di membrana modula le proprietà funzionali del trasportatore di serotonina tramite specifiche interazioni molecolari. Si può quindi ipotizzare che un basso contenuto di colesterolo possa collegarsi all'inibizione serotoninergica nel cervello durante gli incubi [34]. Sono stati condotti diversi studi per confrontare gli effetti di statine lipofile (simvastatina e lovastatina) ed idrofile (pravastatina e fluvastatina) sul sonno. Alcuni studi dimostrano minori disturbi del sonno con le statine idrofile, poiché attraversano la barriera ematoencefalica in misura minore [35]. Tuttavia, studi recenti non hanno mostrato differenze significative tra le statine relativamente agli effetti sul sonno [36 37].

Conclusioni

Le statine sono tra i farmaci maggiormente prescritti e la loro popolarità è destinata a crescere ulteriormente, soprattutto in ragione del loro più che favorevole rapporto rischio/beneficio. Il loro profilo di sicurezza è infatti ampiamente conosciuto, e solo in rari casi gli effetti indesiderati dovrebbero indurre il medico a sospenderne l'utilizzo. Per ridurre ulteriormente i rischi, i medici dovrebbero sempre aggiornarsi sulla storia clinica del proprio paziente e sulle terapie in atto già praticate, per evitare di associare farmaci che possano generare interazioni. A tal fine è anche importante non solo scegliere opportunamente la statina tra le varie disponibili, ma anche limitare, quando possibile, la variabilità prescrittiva, privilegiando i farmaci che da più tempo si conoscono in termini non solo di efficacia ma anche di sicurezza.

Bibliografia

1. Mahley RW, Bersot TP. *Drug therapy for hypercholesterolemia and dyslipidemia*. In: Brunton LL, Lazo JS, Parker KL, editors. *Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics.* 11th edn. New York: McGraw-Hill 2006, pp. 933-66.
2. Battaggia A, Giustini S, a cura di. *Dossier statine: una revisione sistematica*. http://www.progettoasco.it
3. Illingworth DR, Tobert JA. *A review of clinical trials comparing HMG-CoA reductase inhibitors*. Clin Ther 1994;16:366-85.
4. Pedersen TR, Tobert JA. *Benefits and risks of HMG-CoA reductase inhibitors in the prevention of coronary heart disease: a reappraisal*. Drug Saf 1996;1:11-24.
5. Steiner A, Weisser B, Vetter W. *Comparative review of the adverse effects of treatments for hyperlipidemia*. Drug Saf 1991;6:118-30.

6 Hsu I, Spinler SA, Johnson NE. *Comparative evaluation of the safety and efficacy of HMG-CoA reductase inhibitor monotherapy in the treatment of primary hypercholesterolemia*. Ann Pharmacother 1995;29:743-59.

7 Blum CB. *Comparison of properties of four inhibitors of 3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A reductase*. Am J Cardiol 1994;73:3-11.

8 Herman R. *Drug interactions and the statins*. Can Med Assoc J 1999;161:1281-6.

9 Ziegler O, Drouin P. *Safety, tolerability, and efficacy of simvastatin and fenofibrate – a multicenter study*. *Simvastatin-Fenofibrate Study Group*. Cardiology 1990;77:50-7.

10 Stalenhoef A, Mol M, Stuyt P. *Efficacy and tolerability of simvastatin (MK-733)*. Am J Med 1989;87:39-43.

11 Sinzinger H, Lupattelli G, Chehne F, et al. *Isoprostane 8-epi-PG-F2alfa is frequently increased in patients with muscle pain and/or CK-elevation after HMG-Co-enzyme-A-reductase inhibitor therap*. J Clin Pharm Ther 2001;26:303-10.

12 Omar MA, Wilson JP. *FDA adverse event reports on statin-associated rhabdomyolysis*. Ann Pharmacother 2002;36:288-95.

13 Talbert RL. *Safety issues with statin therapy*. J Am Pharm Assoc 2006;46:479-90.

14 Ghirlanda G, Oradei A, Manto A, et al. *Evidence of plasma coQ10-lowering effect by HMG-CoA reductase inhibitors: a double-blind, placebo controlled study*. J Clin Pharmacol 1993;33:226-9.

15 Mortensen SA, Leth A, Agner E, et al. *Dose-related decrease of serum coenzyme Q10 during treatment with HMG-CoA reductase inhibitors*. Mol Aspects Med 1997;18:S137-44.

16 Armitage J. *The safety of statins in clinical practice*. Lancet 2007;370:1781-90.

17 Rätz Bravo AE, Tchambaz L, Krähenbühl-Melcher A, et al. *Prevalence of potentially severe drug-drug interactions in ambulatory patients with dyslipidaemia receiving HMG-CoA reductase inhibitor therapy*. Drug Saf 2005;28:263-75.

18 Grob D. *Rhabdomyolysis and drug-related myopathies*. Curr Opin Rheumatol 1990;2:908-15.

19 Cooper A, O'Flynn N; on behalf of the Guideline Development Group. *Risk assessment and lipid modification for primary and secondary prevention of cardiovascular disease: summary of NICE guidance*. BMJ 2008;336:1246-8.

20 Farmer JA, Torre-Amione G. *Comparative tolerability of the HMG-CoA reductase inhibitors*. Drug Saf 2000;23:197-213.

21 Pasternak RC, Smith SC Jr, Bairey-Merz CN, et al. *ACC/AHA/NHLBI Clinical Advisory on the use and safety of statins*. Stroke 2002;33:2337-41.

22 Smith CC. *Screening for statin-related toxicity: the yield of transaminase and creatine kinase measurements in a primary care setting*. Arch Intern Med 2003;163:688-92.

23 Gotto AM Jr. *Safety and statin therapy: reconsidering the risks and benefits*. Arch Intern Med 2003;163:657-9.

24 Sniderman AD. *Is there value in liver function test and creatine phosphokinase monitoring with statin use?* Am J Cardiol 2004;94:30F-4.

25 Tolman KG. *The liver and lovastatin*. Am J Cardiol 2002;89:1374-80.

26 Kiortsis Dimitrios N, Nikas S, Hatzidimou K, et al. *Lipid-lowering drugs and serum liver enzymes: the effects of body weight and baseline enzyme levels*. Fundam Clin Pharmacol 2003;17:491-4.

27 Cressman MD, Hoogwerf BJ, Moodie DS, et al. *HMG-CoA reductase inhibitors: a new approach to the management of hypercholesterolemia*. Cleve Clin J Med 1988;55:93-100.

28 Black DM. *A general assessment of the safety of HMG CoA reductase inhibitors (statins)*. Curr Atheroscler Rep 2002;4:34-41.

29 Jiménez-Alonso J, Osorio JM, Gutiérrez-Cabello F, et al. *Atorvastatin-induced cholestatic hepatitis in a young woman with systemic lupus erythematosus*. Arch Intern Med 1999;159:1811-2.

30 Pelli N, Setti M, Ceppa P, et al. *Autoimmune hepatitis revealed by atorvastatin*. Eur J Gastroenterol Hepatol 2003;15:921-4.

31 Galatti L, Polimeni G, Salvo F, et al. *Short-term memory loss associated with rosuvastatin*. Pharmacotherapy 2006;26:1190-2.

32 Golomb BA, Kane T, Dimsdale JE. *Severe irritability associated with statin cholesterol-lowering drugs*. Q J Med 2004;97:229-35.

33 Tatley M, Savage R. *Psychiatric adverse reactions with statins, fibrates and ezetimibe: implications for the use of lipid-lowering agents*. Drug Saf 2007;30:195-201.

34 Agargun MY, Gulec M, Cilli AS, et al. *Nightmares and serum cholesterol level: a preliminary report*. Can J Psychiatry 2005;50:361-4.

35 Guillot F, Misslin P, Lemaire M. *Comparison of fluvastatin and lovastatin blood-brain barrier transfer using in vitro and in vivo methods*. J Cardiovasc Pharmacol 1993;21:339-46.

36 Ehrenberg BL, Lamon-Fava S, Corbett KE, et al. *Comparison of the effects of pravastatin and lovastatin on sleep disturbance in hypercholesterolemic subjects*. Sleep 1999;22:117-21.

37 Keech AC, Armitage JM, Wallendszus KR, et al. *Absence of effects of prolonged simvastatin therapy on nocturnal sleep in a large randomized placebo-controlled study. Oxford Cholesterol Study Group*. Br J Clin Pharmacol 1996;42:483-90.

Sezione di autovalutazione

1. L'inibizione dell'enzima HMG-CoA reduttasi da parte delle statine:

a. è di tipo competitivo, irreversibile e dose-dipendente
b. è di tipo competitivo, reversibile e dose-indipendente
c. è di tipo competitivo, reversibile e dose-dipendente
d. è di tipo non competitivo, reversibile e dose-dipendente

2. L'uso concomitante di quali farmaci aumenta il rischio di miopatia da statine?

a. fibrati
b. antifungini azolici
c. macrolidi
d. tutte le risposte sono corrette

3. La miopatia è definita come:

a. un aumento di almeno 10 volte delle concentrazioni di CK
b. un aumento di almeno 100 volte delle concentrazioni di CK
c. un aumento di almeno 1000 volte delle concentrazioni di CK
d. un aumento di almeno 10.000 volte delle concentrazioni di CK

4. Nel corso di un trattamento con statine, in assenza di riscontri clinici, si raccomanda di misurare i livelli delle transaminasi epatiche:

a. solo prima di iniziare la terapia
b. ogni 2 mesi per tutta la durata della terapia
c. prima di iniziare la terapia, a 3 e a 12 mesi dall'inizio del trattamento
d. prima di iniziare la terapia e poi ogni 6 mesi per tutta la durata della terapia

5. Di quale dei seguenti neurotrasmettitori si ipotizza il coinvolgimento nei disturbi della sfera onirica associati a statine?

a. noradrenalina
b. serotonina
c. GABA
d. proopiomelanocortina

6. In caso di sospetta miopatia da statine, quali esami di laboratorio sono previsti?

a. CK e ormoni tiroidei
b. CK, ormoni tiroidei, transaminasi, panel lipidico
c. CK, ormoni tiroidei, transaminasi
d. CK, ormoni tiroidei, transaminasi, panel lipidico e, se si sospettano patologie reumatologiche, VES, PCR, ANA e anticorpi anti-Jo

Aggiornamento dei criteri diagnostici per il diabete: l'emoglobina glicata

Adolfo Arcangeli
Marco Passamonti*
UOC Diabetologia, Ospedale di Prato;
*Medico di Medicina Generale, SIMG Varese

PAROLE CHIAVE
Diabete mellito • Diagnosi • Emoglobina glicata (HbA_{1c}) • Medicina Generale

CORRISPONDENZA
ADOLFO ARCANGELI
adolfo.arcangeli@gmail.com
MARCO PASSAMONTI
mpassam@alice.it

Premesse

I nuovi *Standard Italiani per la cura del Diabete Mellito*, appena pubblicati e di prossima divulgazione, riportano una importante novità per quanto riguarda i criteri diagnostici di Diabete. Le nuove raccomandazioni, infatti, introducono il dosaggio dell'emoglobina glicata (HbA_{1c}) in alternativa alla glicemia (Tab. I).
Vengono nuovamente ribaditi gli esami non necessari per formulare la diagnosi di diabete, rappresentati da:

- glicemia post-prandiale o profilo glicemico;
- insulinemia basale o durante OGTT *(Oral Glucose Tolerance Test)*;
- C-peptide;
- autoanticorpi.

(Livello della prova III, Forza della raccomandazione D)

Vengono quindi ricordati i valori di glicemia (a digiuno o 2 ore dopo carico di glucosio) meritevoli di attenzione perché identificano soggetti a rischio di diabete e di malattia cardiovascolare, per i quali, comunque, dovrebbe essere evitato l'uso del termine pre-diabete:

- glicemia a digiuno 100-125 mg/dl (condizione nota anche come alterata glicemia a digiuno o *impaired fasting glucose* o IFG);
- glicemia 2 ore dopo carico orale di glucosio 140-199 mg/dl (condizione nota come ridotta tolleranza ai carboidrati o *impaired glucose tolerance* o IGT).

Anche per questa classe di soggetti viene introdotto il livello di HbA_{1c} quale criterio diagnostico:

- HbA_{1c} 6,00-6,49% (solo con dosaggio allineato con il metodo DCCT/UKPDS).

(Livello della prova III, Forza della raccomandazione B)

Le evidenze scientifiche

È stato da poco pubblicato il rapporto di un Comitato di Esperti nominati dall'*American Diabetes Association* (ADA), dall'*European Association for the Study of Diabetes* (EASD) e dall'*International Diabetes Federation* (IDF) per rivalutare gli attuali criteri diagnostici per il diabete. Tale comitato, che includeva anche due italiani, ha ritenuto opportuno suggerire che per la diagnosi di diabete sia più affidabile usare l'HbA_{1c} della glicemia [1]. Ciò a condizione che il dosaggio di tale parametro sia eseguito con un metodo allineato con lo standard DCCT/UKPDS (*Diabetes Control and Complications Trial/ UK Prospective Diabetes Study*) e che non sussistano condizioni che rendano problematica l'interpretazione del valore di HbA_{1c} misurato [2]. Tali condizioni includono il diabete tipo 1 in rapida evoluzione, la gravidanza, emoglobinopatie, malaria, anemia cronica, anemia emolitica, recente emorragia, recente trasfusione, splenectomia, uremia, marcata iperbilirubinemia, marcata ipertrigliceridemia, marcata leucocitosi, alcolismo.
L'HbA_{1c} sembra essere un parametro più affidabile e raccomandabile rispetto alla glicemia per i seguenti motivi: a) ha una migliore standardizzazione del dosaggio (se allineato con

Tabella I. *Criteri diagnostici per il diabete mellito.*

In assenza dei sintomi tipici della malattia (poliuria, polidipsia e calo ponderale), la diagnosi deve essere posta con il riscontro, confermato in almeno due occasioni di:
• *HbA_{1c} ≥ 6,5%* (con dosaggio allineato NGSP *(National Glycohemoglobin Standardization Program)* certificato e standardizzato con il DCCT assay
• *glicemia a digiuno (FPG) ≥ 126 mg/dl* (si definisce digiuno un periodo di assenza di introito calorico di almeno 8 ore)
• *valore glicemico, dopo 2 ore durante un OGTT (2 h-75 g OGTT) ≥ 200 mg/dl* (il test deve essere realizzato come descritto dalla *World Health Organization*, usando un carico di glucosio equivalente a 75 g di glucosio anidro disciolto in acqua)
• *in presenza di sintomi tipici della malattia* (poliuria, polidipsia e calo ponderale), la diagnosi deve essere posta con il riscontro, occasionale, anche di un solo valore di glicemia ≥ *200 mg/dl*

DCCT/UKPDS); b) è espressione della glicemia media di un lungo periodo e non di un singolo momento; c) ha una minore variabilità biologica; d) ha una minore instabilità pre-analitica; e) non ha nessuna necessità di un prelievo dopo 8 ore di digiuno o di un prelievo dopo glucosio orale; f) non soffre di alcuna influenza da parte di perturbazioni acute (es. stress da prelievo); g) è lo stesso parametro usato per il monitoraggi clinico del diabete. Il rapporto enfatizza il concetto che il dosaggio della glicemia è molto meno accurato e preciso di quanto molti ritengano [3] e che più del 12% dei soggetti in cui viene misurata la glicemia potrebbero essere classificati in maniera erronea [4], anche per instabilità pre-analitica [5].

Utilizzando dati epidemiologici provenienti da 28.000 soggetti in cui è stata valutata la relazione tra HbA_{1c} e prevalenza di retinopatia (inclusi i dati dei tre studi utilizzati nel 1999 per definire l'abbassamento della soglia diagnostica della glicemia da 140 a 126 mg/dl), il Comitato di Esperti ADA/EASD/IDF ha identificato il valore di HbA_{1c} ≥ 6,5% come *cut-point* diagnostico di diabete. Al di sotto di tale livello la retinopatia diabetica, utilizzata come marcatore della presenza di malattia, è virtualmente assente e non vi sarebbe quindi diabete [6]. La diagnosi richiede una conferma con un secondo dosaggio di HbA_{1c}.

Il Comitato di Esperti ADA/EASD/IDF ha anche indicato valori di HbA_{1c} non diagnostici di diabete ma meritevoli di attenzione. In particolare, pur convenendo che esiste un *continuum* senza una vera soglia nella relazione fra valore di glicemia/HbA_{1c} e rischio di diabete, è stato suggerito che i soggetti con HbA_{1c} compresa fra 6,00 e 6,49% (dosaggio allineato con DCCT/UKPDS) hanno un elevato rischio di diabete e, quindi, meritano una particolare attenzione e un intervento per ridurre tale rischio [1]. Nella definizione di quest'ultimo, soprattutto nei soggetti con HbA_{1c} < 6,0%, vanno considerati ulteriori fattori di rischio, quali la presenza di obesità (soprattutto centrale), dislipidemia, ipertensione; di tutti quei fattori, cioè, che fanno parte del quadro della sindrome metabolica [7-10]. In presenza di valori di HbA_{1c} < 6,5% non è richiesta una seconda determinazione per individuare i soggetti ad alto rischio di diabete. Da notare che alcuni studi hanno mostrato un *continuum* anche nella relazione fra HbA_{1c} e malattia cardiovascolare [11].

Il Comitato di Esperti ADA/EASD/IDF ha convenuto che laddove manchi la disponibilità di un dosaggio di HbA_{1c} allineato con lo standard DCCT/UKPDS o nei casi in cui il dosaggio di HbA_{1c} non sia affidabile per la presenza di condizioni cliniche particolari (vedi sopra), la diagnosi di diabete debba continuare ad essere posta con l'approccio tradizionale, basato sulla glicemia a digiuno o dopo OGTT. Tuttavia, è stato espresso l'auspicio che, soprattutto nei paesi industrializzati dove la standardizzazione del dosaggio di HbA_{1c} sia già una realtà o possa essere realizzato senza grossi problemi, ci sia un rapido passaggio dalla diagnosi di diabete basata sulla glicemia alla diagnosi basata sulla HbA_{1c} [1].

Quanto ai criteri diagnostici di diabete basati sulla glicemia, validi per uomini e donne e in tutte le età, essi restano quelli raccomandati dall'Organizzazione Mondiale delle Sanità (OMS) nel 2006 [12], quindi glicemia dopo 8 ore di digiuno ≥ 126 mg/dl, glicemia 2 ore dopo glucosio orale ≥ 200 mg/dl (in entrambi i casi da confermare con un secondo test) oppure glicemia casuale ≥ 200 mg/dl in presenza di sintomi tipici.

Solo lo stato di gravidanza prevede criteri diagnostici differenti, anche questi peraltro in avanzata fase di revisione.

I criteri per definire le condizioni di IFG (alterata glicemia a digiuno) e di IGT (ridotta tolleranza glucidica) restano quelli raccomandati dall'ADA [13] e fatti propri sia dalla IDF sia dall'Associazione Medici Diabetologi (AMD) e dalla Società Italiana di Diabetologia (SID). Come è noto, l'OMS non ha condiviso la riduzione della soglia della condizione di IFG da 110 a 100 mg/dl [14]. Tuttavia, un Comitato di Esperti nominato dall'OMS, in collaborazione con IDF, è attualmente al lavoro per considerare se queste categorie di rischio debbano essere confermate e quali debbano essere gli eventuali criteri diagnostici. Tale comitato valuterà anche la proposta del Comitato di Esperti ADA/EASD/IDF di utilizzare la HbA_{1c} come *gold standard* nella diagnosi di diabete ma dovrà tenere in conto la situazione assai complessa che nel Terzo e Quarto Mondo potrebbe rendere per ora impraticabile la standardizzazione del dosaggio di HbA_{1c} e quindi il suo uso per la diagnosi di diabete.

Le condizioni di IFG e IGT non rappresentano situazioni di malattia, ma solo condizioni di maggiore rischio di diabete [14-18] e di aterosclerosi e malattie cardiovascolari [1-23]. È quindi di estrema importanza, in tutti i soggetti con IFG e/o IGT, ricercare la presenza di altri fattori di rischio cardiovascolare, al fine di instaurare tempestivamente gli opportuni provvedimenti terapeutici. IFG e IGT possono coesistere nello stesso individuo, ma sono spesso presenti in forma isolata. Nei soggetti con IFG, soprattutto quelli con altri fattori di rischio, può essere utile l'esecuzione del carico orale di glucosio (OGTT) per un migliore inquadramento diagnostico e prognostico della disglicemia, tenendo presente che una proporzione non trascurabile di questi soggetti presenta una risposta al carico di glucosio compatibile con la diagnosi di diabete.

Negli ultimi anni è stato suggerito dall'ADA l'utilizzo del termine "pre-diabete" per indicare le condizioni di IFG e IGT. Il Comitato di Esperti ADA/EASD/IDF ha suggerito di evitare l'uso del termine "pre-diabete" sia per le conseguenze psicologiche, sociali, sanitarie ed economiche che esso può comportare, sia perché un'elevata percentuale di soggetti con IFG e/o IGT e/o con HbA_{1c} non ottimale (valore fra 6,00 e 6,49%) non sviluppa il diabete [1]. In Italia, solo il 20-25% dei soggetti con IFG e/o IGT sviluppa diabete nell'arco di 5 anni [18].

Nella pratica clinica, pertanto, è preferibile definire IFG e IGT come condizioni di "disglicemia" o di "alterato metabolismo glicidico".

Il termine "pre-diabete" è adottato in Italia in ambito pediatrico per definire bambini e adolescenti con evidenza di autoimmunità β-cellulare, suscettibilità genetica al diabete tipo 1 e alterazione della secrezione insulinica. Come nell'età adulta, anche in età pediatrica, la presenza di valori di glicemia ≥ 100 mg/dl a digiuno consente di porre diagnosi di IFG. In tal caso, è possibile il completamento dell'indagine con dati immunologici, genetici (HLA di rischio), metabolici (OGTT e IVGTT *[intravenous glucose tolerance test]* per valutare la prima fase della risposta insulinica). Il presupposto fisiopatologico di tale approfondimento diagnostico è dato dall'evidenza, anche in casistiche italiane, di una frequente evoluzione in diabete mellito tipo 1 in presenza di autoimmunità β-cellulare (antiinsulina, antiGAD, antiIA2) [19 20]. In queste circostanze, quindi, il termine "pre-diabete" sembra appropriato. Tuttavia, poiché non è disponibile al momento alcun approccio terapeutico in grado di arrestare il danno β-insulare e prevenire la malattia, la ricerca sistematica dei casi di "pre-diabete" e l'eventuale approfondimento patogenetico e fisiopatologico restano controversi. Inoltre, va segnalato che in molte aree italiane sono carenti i laboratori in grado di effettuare la tipizzazione degli alleli HLA di suscettibilità e/o il dosaggio degli autoanticorpi.

Considerazioni

Sulla base di queste premesse, contenute negli Standard Italiani, che riflettono i più recenti dati della letteratura internazionale, validati in una logica EBM, è compito di chi scrive porre alcune considerazioni "pratiche" all'attenzione dei lettori. Ciò nello spirito di una rivista come MEDIA che ha il compito di condividere fra medici di medicina generale (MMG) e diabetologi i vari aspetti delle malattie metaboliche al fine non solo di una informazione/formazione efficiente, ma anche di efficaci ricadute in termini assistenziali.

Tutto ciò considerato, riteniamo che siano doverose alcune riflessioni. Nella Tabella II sono elencati i più salienti vantaggi e le chiare limitazioni dell'uso dell'HbA_{1c} per la diagnosi di diabete mellito.

Importante approfondire i pro e i contro dell'uso delle variabili glicemia e HbA_{1c} con obiettivo la diagnosi del diabete mellito. Comparando le due variabili, emerge il vantaggio pratico offerto dal dosaggio dell'HbA_{1c}, rappresentato dalla non necessità, all'atto del prelievo, che il soggetto sia a digiuno, mentre per la glicemia è richiesto un digiuno di almeno 8 ore. Aspetti che noi medici pratici tendiamo a non considerare pienamente, ma che rivestono, invece, importanza ai fini della precisione e accuratezza del risultato di un test analitico sono i cosiddetti "errori pre-analitici" che sono rilevanti per la glicemia, assai meno significativi con l'HbA_{1c}. Per esempio: malgrado l'uso di inibitori della glicolisi, tenere il sangue prelevato nella provetta a temperatura ambiente per un tempo compreso tra 1 e 4 ore, prima dell'esecuzione del dosaggio, comporta una diminuzione della glicemia di 3-10 mg/dl nei soggetti normo-glicemici [1 22], non c'è alcuna interferenza, invece, per l'HbA_{1c}.

La variabilità biologica intra-individuale rappresenta un altro sensibile vantaggio dell'HbA_{1c}, perché è < 2%, mentre è del 12-15% per la glicemia a digiuno (FPG) [1].

Ma, a fronte dei vantaggi citati, occorre ricordare che esistono delle "condizioni" che richiedono metodiche di dosaggio dell'HbA_{1c} specifiche o che, addirittura, ne precludono l'uso. Prime fra tutte, le emoglobinopatie (HbS, HbC, HbF e HbE) responsabili di indurre interferenze, in senso positivo o negativo, sia in fase analitica, sia soprattutto biologica e secondaria alla implicita modifica della vita media eritrocitaria propria di queste condizioni [1]. Infatti, qualunque stato che altera il turnover degli eritrociti, come l'anemia emolitica, per esempio o una recente rilevante emorragia o una trasfusione, interferirà sui risultati dell'HbA_{1c}. In queste circostanze, è più appropriato continuare a utilizzare i più tradizionali indicatori diagnostici quali la FPG e/o la glicemia 2 h-75 g OGTT.

Sebbene l'HbA_{1c} aumenta con l'età del soggetto (0,03% per anno), in modo indipendente dalla tolleranza glucidica, non si ritiene, a tutt'oggi, che tale aumento giustifichi un cambiamento dei target per differenti gruppi d'età [1 21 23].

Tabella II. *Vantaggi e limitazioni dell'uso di HbA_{1c} per la diagnosi di diabete mellito.*

VANTAGGI	SVANTAGGI
Non è necessario il digiuno del soggetto	La determinazione può essere influenzata da variabili pre-analitiche non note (es. emoglobinopatie)
Si correla allo sviluppo delle complicanze	Il costo della determinazione è più alto di quello della glicemia
Variabilità biologica intra-individuale è minore di quella della glicemia	La misura potrebbe essere non disponibile come quella della glicemia (es. Paesi in via di sviluppo)
Assai minore instabilità pre-analitica rispetto alla glicemia	Necessità di adeguamento degli standard laboratoristici
Riflette il controllo glicemico degli ultimi 2-3 mesi e non subisce interferenze dalle variazioni rapide della glicemia	

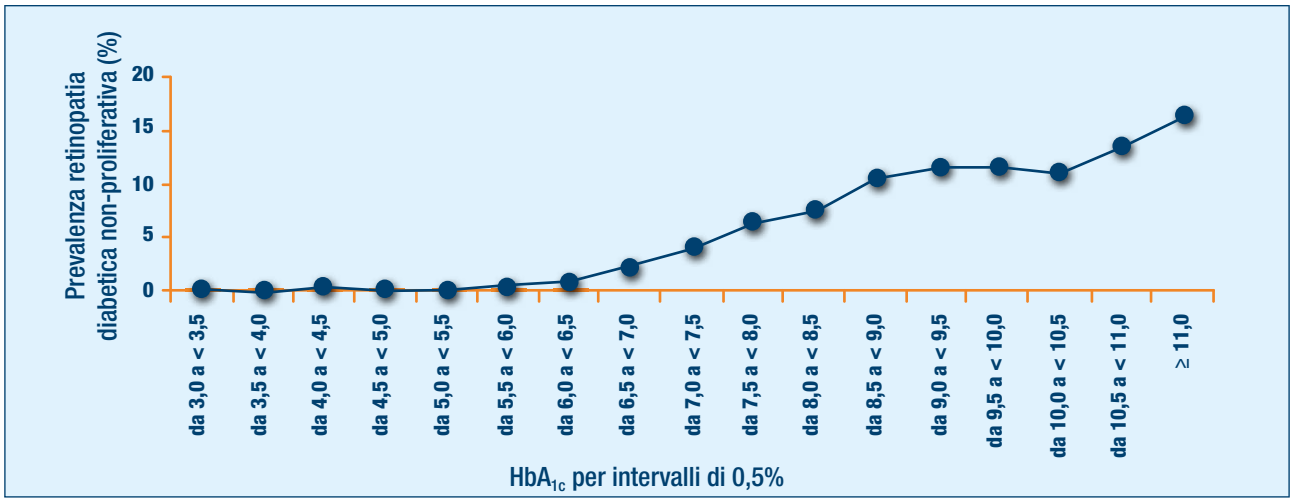


Figura 1.
Valori di HbA_{1c} e prevalenza della retinopatia non-proliferativa.

L'anemia ipocromica microcitica secondaria a sideropenia, condizione questa di elevata prevalenza nella pratica clinica, comporta una sovrastima dei valori di HbA_{1c} in quanto la malondialdeide, aumentata nella condizione di carenza marziale, favorisce la glicazione dell'emoglobina [21].

Aspetto, seppur relativamente raro nella pratica clinica, particolarmente per il MMG, è la condizione di diabete mellito tipo 1 alla diagnosi, dove la glicemia aumenta rapidamente in un lasso di tempo contenuto e non sufficiente, in alcuni casi, ad interferire con il valore di HbA_{1c} che potrebbe risultare, quindi, nella norma. È ovvio che in questi casi la diagnosi si attua sulla base dei sintomi clinici tipici e dei livelli di glicemia > 200 mg/dl.

Va, inoltre, specificato che la diagnosi di diabete mellito durante la gravidanza deve essere ancora affidata alle prove da carico orale di glucosio [1].

È utile ricordare che del tutto recentemente l'ADA ha definito criteri per la diagnosi della "condizione di aumentato rischio per il diabete mellito", identificando tre fattori di rischio: IFG – IGT – HbA_{1c} compresa fra 5,7 e 6,4. Qualora si sia in presenza di una persona con altri fattori di rischio cardiovascolare (obesità, ipertensione, dislipidemia) è necessario eseguire la glicemia a digiuno o l'OGTT (0-120') o il dosaggio di HbA_{1c} per identificare una ulteriore condizione di rischio cardiovascolare e porre in atto quei provvedimenti indispensabili a ridurre il rischio stesso [24] (Tab. III).

Tabella III. *Categorie di aumentato rischio di diabete*.*

Glicemia a digiuno fra 100 e 125 mg/dl
Glicemia a due ore dell'OGTT (75 g glucosio) fra 140 e 199 mg/dl
HbA_{1c} fra 5,7 e 6,4%

* Il rischio è continuo per tutti e tre i test, a partire dal valore più basso, per aumentare per valori più elevati.

Ultimo aspetto, di non trascurabile rilevanza, da tenere in debita considerazione, è il costo della determinazione, sensibilmente maggiore per l'HbA_{1c} rispetto alla glicemia. Il costo, ai fini diagnostici, non è rilevante solo per il Servizio Sanitario Nazionale, ma anche per il paziente che, in assenza di esenzione, avrà un ticket da saldare.

Il limite maggiore, e ad oggi determinante, all'uso dell'HbA_{1c} per la diagnosi di diabete è però rappresentato dalla metodica da usare: solo pochissimi laboratori, in Italia, sono in grado di determinare l'HbA_{1c} secondo i criteri stabiliti e pertanto può venir meno la "certezza" del dato.

Conclusioni

Le Società Scientifiche Internazionali hanno, alla luce delle evidenze specifiche emerse, introdotto il parametro HbA_{1c} come indicatore utilizzabile per la diagnosi di diabete mellito (Tab. I).

Come rimarcato nelle raccomandazioni proposte dall'*International Export Committee* [1], è bene sottolineare che non c'è una determinazione che possa essere considerata "gold standard", esiste, quindi, una possibilità di test validati per porre la diagnosi.

La determinazione dell'HbA_{1c}, mediante l'uso di kit standardizzati, presenta alcuni vantaggi "tecnici", di tipo sia pre-analitico che analitico (Tab. II), rispetto al dosaggio della glicemia o della stessa dopo 2 h-75 g OGTT.

Se si utilizza la variabile HbA_{1c}, per diagnosticare il diabete mellito, il valore cut-off da considerare è: ≥ 6,5%. La diagnosi deve, comunque, essere riconfermata con una seconda determinazione di HbA_{1c}.

È assolutamente imperativo che il medico sia a conoscenza delle condizioni che limitano o, addirittura, precludono l'uso dell'HbA_{1c} a scopo diagnostico.

Qualunque dei tre differenti test diagnostici oggi validati sia usato, viene raccomandato che sia il test iniziale che quello atto alla conferma della diagnosi sia il medesimo.

In definitiva, in attesa che sia diffusa alla maggior parte dei laboratori la corretta metodica per la determinazione dell'HbA_{1c}, a tutt'oggi la glicemia e l'OGTT rimangono i test da preferire.

Bibliografia

1. International Expert Committee. *International Expert Committee Report on the role of HbA_{1c} assay in the diagnosis of diabetes.* Diabetes Care 2009;32:1327-34.
2. Consensus Committee. *Consensus Statement on the worldwide standardization of the haemoglobin A1c measurement: American Diabetes Association, European Association for the Study of Diabetes, International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine, and the International Diabetes Federation.* Diabetes Care 2007;30:2399-400.
3. Gambino R. *Glucose: a simple molecule that is not simple to quantify.* Clin Chem 200753:2040-1.
4. Miller WG, Myers GL, Ashwood ER, et al. *State of the art in trueness and interlaboratory harmonization for 10 analyses in general clinical chemistry.* Arch Pathol Lab Med 2007;132:838-46.
5. Bruns DE, Knowler WC. *Stabilization of glucose in blood samples: why it matters.* Clin Chem 200955:850-2.
6. Visisten D, Colagiuri S, Borch-Johnsen K. *DETECT 2 Collaboration. Bimodal distribution of glucose is not universally useful for diagnosing diabetes.* Diabetes Care 2009;32:397-403.
7. Grundy SM, Brewer B, Cleeman J, et al.; for the Conference Participants. *Definition of Metabolic Syndrome. Report of the National Heart, Lung, and Blood Institute/American Heart Association Conference on Scientific Issues Related to Definition.* Circulation 2004;109:433-8.
8. Alberti KGMM, Zimmet P, Shaw J, for the IDF Epidemiology Task Force Consensus Group. *The metabolic syndrome – a new worldwide definition.* Lancet 2005;366:1059-62.
9. Alexander CM, Landsman PB, Teutsch SM, et al. *NCEP-defined metabolic syndrome, diabetes, and prevalence of coronary heart disease among NHANES III participants age 50 years and older.* Diabetes 2003;52:1210-4.
10. Alberti KG, Zimmett PZ. *Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation.* Diabet Med 1998;15:539-53.
11. Khaw KT, Wareham N, Bingham S, et al. *Association of hemoglobin A1c with cardiovascular disease and mortality in adults: the European prospective investigation into cancer in Norfolk.* Ann Intern Med 2004;141:413-20.
12. World Health Organization. *Definition and diagnosis of diabetes mellitus and intermediate hyperglycemia. Report of a WHO/IDF Consultation.* Geneva: World Health Organization 2006.
13. Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Follow-up report on the diagnosis of diabetes mellitus.* Diabetes Care 2003;26:3160-7.
14. Forouhi NG, Balkau B, Borch-Johnsen K, et al.; on Behalf of EDEG. *The threshold for diagnosing impaired fasting glucose. A position statement by the European Diabetes Epidemiology Group (EDEG).* Diabetologia 2006;49:822-7.
15. Vaccaro O, Ruffa G, Imperatore G, et al. *Risk of diabetes in the new diagnostic category of impaired fasting glucose: a prospective analysis.* Diabetes Care 1999;22:1490-3.
16. Vaccaro O, Riccardi G. *Changing the definition of impaired fasting glucose: impact on the classification of individuals and risk definition.* Diabetes Care 2005;28:1786-8.
17. Meigs JB, Muller DC, Nathan DM, et al. *The natural history of progression from normal glucose tolerance to type 2 diabetes in the Baltimore Longitudinal Study of Aging.* Diabetes 2003;52:1475-84.
18. Bonora E, Kiechl S, Willeit J, et al. *Population based incidence rates and risk factors for type 2 diabetes in Caucasians: the Bruneck Study.* Diabetes 2004;53:1782-9.
19. Lorini R, Alibrandi A, Vitali L, et al. *Pediatric Italian Study Group of Prediabetes. Risk of type 1 diabetes development in children with incidental hyperglycemia: a multicenter Italian study.* Diabetes Care 2001;24:1210-6.
20. Lorini R, Vanelli M. *Normal values of first-phase insulin response to intravenous glucose in healthy Italian children and adolescents.* Diabetologia 1996;39:370-1.
21. Mosca A. *Perché e come misurare l'emoglobina glicata.* G It Diabetol Metab 2009;29:179-83.
22. Bruns DE, Knowler WC. *Stabilization of glucose samples: why it matters.* Clin Chem 2009;55;850-2.
23. Pani LN, Korenda L, Meigs JB, et al. *Effects of aging on A1C levels in individuals without dabetes.* Diabetes Care 2008;31:1991-6.
24. *Diagnosis and classification of diabetes mellitus. American Diabetes Association.* Diabetes Care 2010;33:S62-9.

Interrompere un "religioso" silenzio

Marina Cossu
Maria Franca Mulas
UOC Diabetologia e Malattie del Metabolismo,
Ospedale San Martino,
ASL 5 Oristano

OBIETTIVI

1. **Fare emergere l'importanza dell'esame obiettivo e dell'educazione del paziente come strumento fondamentale per la prevenzione delle lesioni ulcerative dei piedi nei pazienti diabetici**
2. **Valorizzare l'importanza dello scarico della pressione plantare come elemento determinante per la guarigione di una lesione neuropatica**
3. **Valorizzare la necessità dell'ortesizzazione nella prevenzione delle recidive ulcerative**

CORRISPONDENZA

MARIA FRANCA MULAS
mariafranca.mulas@tiscali.it

Sintesi clinica

Mario, 79 anni, è un religioso che opera da numerosi anni presso il seminario cittadino, dove attualmente svolge il ruolo di economo. È affetto da ipertensione arteriosa e da diabete tipo 2 dal 1993, in terapia con metformina, con compenso metabolico discreto pur mantenendo un indice di massa corporeo (BMI) persistentemente superiore a 26. Ha un fratello con diabete tipo 2. Non presenta complicanze microangiopatiche note, né patologie di rilievo all'anamnesi patologica prossima e remota. Accede molto di rado presso il Centro di Diabetologia di riferimento e altrettanto raramente si rivolge al proprio medico di medicina generale (MMG) perché troppo impegnato nella sua attività.
Qualche mese fa però ha consultato il suo MMG perché, pur in assenza di disturbi, aveva notato la comparsa di edema malleolare bilaterale e, al tatto, la presenza nella pianta dell'avampiede di una tumefazione dura, non dolente.

Primo step

All'esame obiettivo dei piedi il MMG rilevava la presenza di aree ipercheratosiche plantari bilaterali in prossimità del III e IV metatarso, a destra con piccole zone di iperpigmentazione come da stravaso ematico sottostante, la cute dei piedi e delle gambe diffusamente sottile e secca, distrofia delle unghie specie all'alluce, deformità in valgismo degli alluci, modesto edema malleolare; presenza dei polsi periferici (tibiale posteriore e pedidio)
L'esame con il monofilamento di Semmes Weinstein dimostrava alterazioni della sensibilità pressoria (Fig. 1).

Che tipo di lesione presentava il paziente?

La storia, i segni di alterata sensibilità e l'esame obiettivo dei piedi, la presenza dei polsi periferici, orientavano il MMG verso una diagnosi di piede neuropatico diabetico con la formazione di un'ulcera nel piede destro con abbondante ipercheratosi e una condizione preulcerativa a sinistra.

Commento

Il *Documento di Consenso Internazionale sul Piede Diabetico* [1] indica la neuropatia (sensitiva, motoria ed autonomica) come la causa principale delle ulcere del piede diabetico. La perdita della sensibilità alla pressione, al dolore, agli stimoli termici e agli stimoli propriocettivi fa sì che siano scarsamente percepiti stimoli dannosi o microtraumi anche ripetuti sul piede. La localizzazione delle lesioni è solitamente in sede di ipercarico indotto da deformità secondarie alla neuropatia motoria che può causare atteggiamento in flessione delle dita e alterato appoggio plantare specie in prossimità delle teste metatarsali. La formazione della callosità si comporta a sua volta da corpo estraneo alla cute e può ulteriormente aumentare la pressione locale favorendo la formazione dell'ulcera.

Figura 1.
Lesione plantare come osservata dal MMG.

Considerata la situazione ad alto rischio, il MMG richiede una consulenza diabetologica urgente presso l'ambulatorio del piede diabetico.

Secondo step

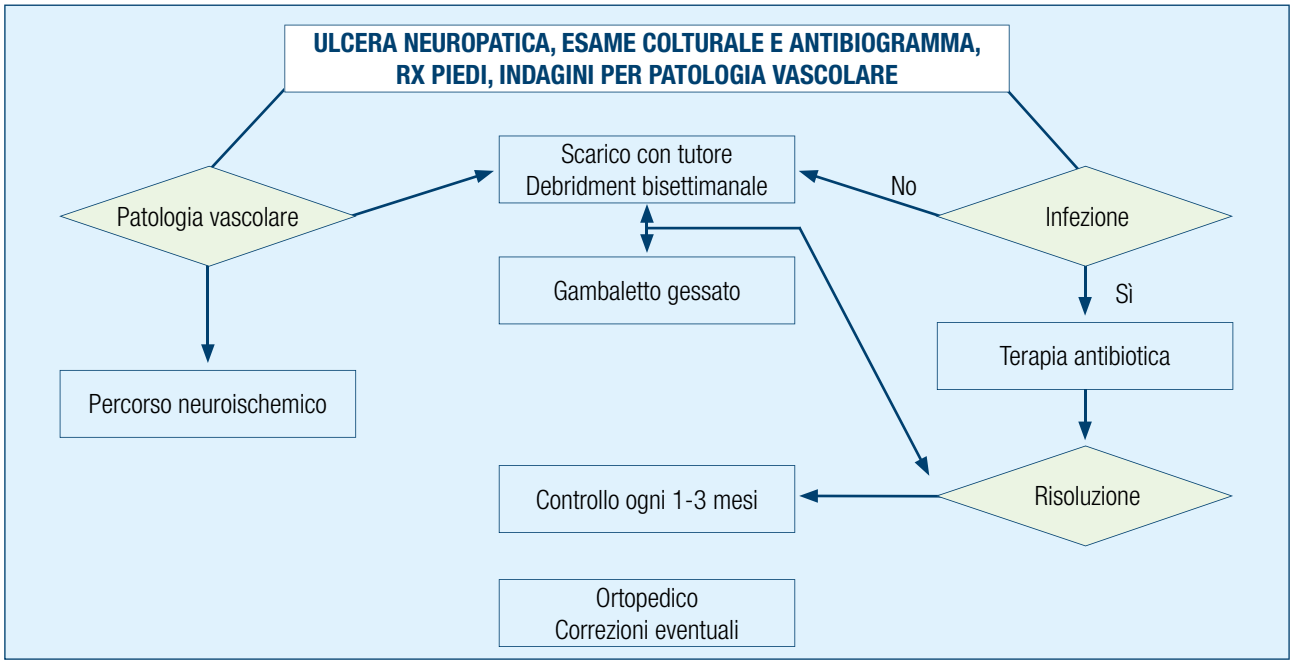
Secondo il percorso indicato, il paziente accede all'ambulatorio diagnostico-terapeutico dedicato. I dati raccolti vengono riportati nella cartella Eurotouch (Fig. 2).
In particolare all'esame obiettivo si rileva:

- nel piede dx: alterazione della morfologia plantare e alterazione in valgismo dell'alluce con onicogrifosi;
- nella pianta a livello del terzo e quarto metatarso area di ipercheratosi delle dimensioni di circa 3 cm di diametro che viene rimossa: al di sotto è presente un'ulcera profonda con esposizione della capsula articolare, sottominata. La rimozione delle callosità consente di eliminare tutte le sottominature. Viene praticato il tampone;
- nel piede sn: rimozione dell'ipercheratosi: cute integra sottostante.

Si effettua Rx piedi per valutare la morfologia scheletrica e l'eventuale coinvolgimento delle strutture ossee.
Inquadramento dell'ulcera nel piede dx secondo la Classificazione di Wagner: classe 2 (in attesa di esito tampone).
Si pratica lavaggio con soluzione fisiologica, si protegge con garza sterile e si prospetta al paziente la necessità di uno scarico con apparecchio gessato per favorire la guarigione interrompendo i meccanismi fisiopatologici che hanno determinato la formazione dell'ulcera.
Tale proposta non viene accettata dal paziente e si decide pertanto di optare per un tutore di scarico removibile.

È sufficiente il trattamento locale della lesione?

Secondo il documento di consenso internazionale sul piede diabetico, il compenso metabolico ha un ruolo nell'evoluzione delle lesioni.
Gli esami ematochimici relativi alla funzione epatica e renale risultavano nella norma. HbA_{1c} 7,2% in terapia insulino-sensibilizzanti che si conferma.
Le condizioni sociali e l'educazione del paziente rappresentano altri elementi condizionanti la guarigione delle lesioni, sottolineando l'importanza dell'approccio globale al trattamento della persona con piede diabetico. La possibilità di contare sull'aiuto di altri religiosi e di personale qualificato per proseguire anche a casa la sorveglianza dell'ulcera, poneva il paziente in una condizione favorente il decorso della lesione. La necessità che



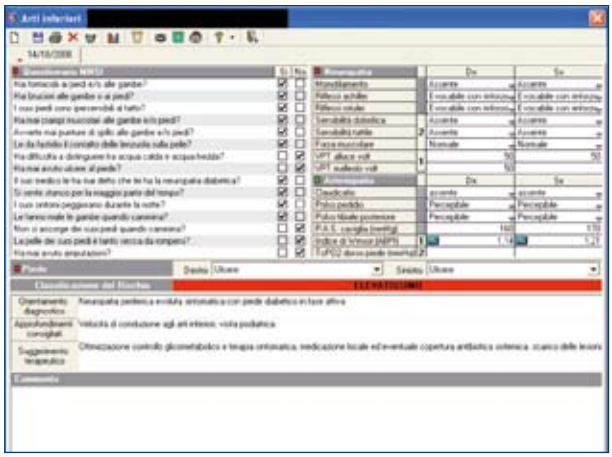


Figura 2.
Modulo piede della cartella computerizzata Eurotouch, secondo le Linee Guida Internazionali *Guideline of the International Study Group of the Diabetic Foot* adattato dal Gruppo di Studio Italiano per il piede diabetico, al quale è stato aggiunto il *Michigan Neuropathy Screening Instrument.*

Figura 3.
La lesione dopo 6 settimane di scarico con tutore removibile e medicazione settimanale.

il paziente si astenesse da prolungate posizioni erette, determinava l'astensione dalla celebrazione della Messa in modo tradizionale.
Si invita il paziente ad evitare i pediluvi del piede ulcerato, di proteggere la lesione con garza sterile di camminare il meno possibile e a non rimuovere, se non di notte, il tutore.

Terzo step

Il paziente dopo 6 settimane presenta una completa risoluzione delle lesioni e si procede con la prescrizione della scarpa e del plantare per la prevenzione secondaria (Fig. 3).
La prescrizione delle ortesi avviene secondo quanto previsto dal "Regolamento recante norme per le prestazioni di assistenza protesica erogabili nell'ambito del Servizio Sanitario Nazionale: modalità di erogazione e tariffe" (27 agosto 1999, n. 332) che prevede il riconoscimento di invalidità superiore al 33% per diabete con complicanze agli arti inferiori. Il paziente non in possesso di tale invalidità avvia la procedura di richiesta permettendo l'avvio da parte del diabetologo attraverso l'allegato 2 della richiesta della scarpa su misura e del plantare. Viene prescritto un plantare su calco da inserire su una calzatura idonea, alta, extrafonda, con suola rigida e punto di rotolamento precoce (suola a dondolo) [2 3] (Fig. 4).

Commento

L'uso di calzature non idonee rappresenta il fattore patogenetico più frequente delle nuove lesioni e attraverso l'uso dei presidi ortesici si previene la re-ulcerazione. Il piede neuropatico è caratterizzato da una perdita della funzione nervosa periferica che può essere sensoriale, motoria o autonomica o, come succede usualmente, vi è la contemporanea presenza delle tre

Figura 4.
Calzature e plantari prescritti dopo completa risoluzione delle lesioni.

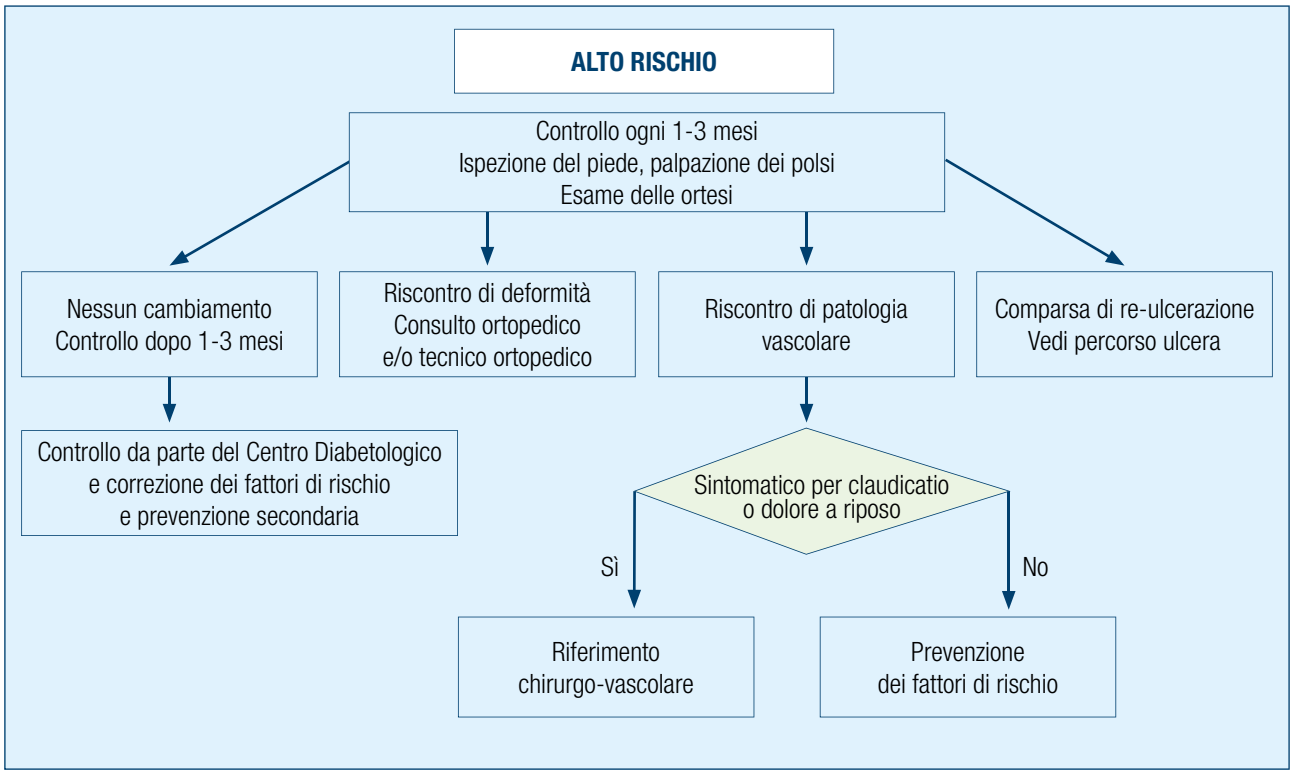
componenti. La paresi dei muscoli intrinseci del piede determina un'alterazione dell'equilibrio a favore dei muscoli estrinseci che risulta in un'iperestensione delle falangi prossimali e flessione delle distali. La tensione dell'aponeurosi plantare determina la comparsa di un piede rigido non in grado di assorbire alcun urto, una ridotta distribuzione del carico pressorio totale e un'incapacità ad estendersi in quanto le articolazioni metatarso falangee sono al massimo della dorsi-flessione.
Nel nostro paziente, il prolungato uso di scarpe inadeguate ha determinato la comparsa dell'ipercheratosi che nascondeva, come frequentemente succede, una lesione destinata a diventare sempre più profonda.
Le calzature inadeguate sono la causa principale delle ulcerazioni, che possono portare se non si interviene ad estreme conseguenze come l'amputazione.
Gli obiettivi del trattamento ortesico sono il supporto delle aree sottoposte ad eccessiva pressione plantare, la riduzione del carico pressorio totale, la riduzione dello strofinamento cutaneo, la gestione delle deformità.
Il plantare è un dispositivo esterno che viene inserito all'interno della calzatura che modificando le forze di reazione che agiscono sul piede ne riduce i carichi patologici sia nella stazione eretta che durante la marcia. Il plantare su misura a contatto totale può essere semirigido o multistrato.
Le calzature possono essere normali nei pazienti con normale sensibilità propriocettiva. I soggetti affetti da neuropatia e deformità devono utilizzare scarpe protettive, alte, extrafonde e con suola rigida a dondolo come nel nostro paziente [4].

Figura 5.
Situazione dopo un mese di ortesizzazione.

Quarto step

Follow-up

Il paziente, una volta confezionata la scarpa con l'intervento di un tecnico ortopedico guidato dal diabetologo, e una volta avvenuto il collaudo viene invitato a ritornare dopo un mese per verificare l'efficacia dei presidi forniti e accertarne il corretto utilizzo, il grado di comodità e accettabilita dell'ortesi (Fig. 5).



Si prevede di organizzare visite ogni 3 mesi [1] per controllare l'eventuale usura dei plantari la comparsa di lesioni da strofinamento nonché per un rinforzo educativo sia individuale che di gruppo.
La prevenzione dalla re-ulcerazione prevede un intervento multisciplnare con la collaborazione di tutti gli operatori sanitari del team e un programma di follow-up secondo quanto indicato nella flow-chart.

Bibliografia

1. *Documento di Consenso Internazionale sul piede diabetico*. Gruppo Interassociativo "Piede Diabetico", 2007.
2. Maciejewski ML, Reiber GL, Smith DG, et al. *Effectiveness of diabetic therapeutic footwear in preventing reulceration*. Diabetes Care 2004;27:1774-82.
3. Boulton AJ, Jude EB. *Therapeutic footwear in diabetes: the good, the bad and the ugly?* Diabetes Care 2004;27:1832-3.
4. Rutger D, Ros H, Bart K, et al. *Therapeutic footwear for the neuropathic foot*. Diabetes Care 2001;24:705-9.

"Insieme per un'assistenza personalizzata" Report del 26° Congresso Nazionale della SIMG

Firenze, Palazzo dei Congressi, 26-28 novembre 2009

Gerardo Medea*
Marco Passamonti**
Area Metabolica SIMG Brescia* e Varese**

Praticherà la medicina d'iniziativa, farà governo clinico, sarà collegato in rete con il servizio sanitario regionale e, nel caso in cui eserciti in singolo, invierà i pazienti alle Unità Complesse di Cure Primarie della sua Aggregazione Funzionale Territoriale (UCCP e AFT della nuova Convenzione) per le prestazioni di media o bassa complessità. E sarà retribuito in base a un sistema di "pay for performance" direttamente ispirato al modello britannico.
È il ritratto del medico di famiglia di domani secondo la SIMG, che a Firenze il 28 novembre 2009 ha chiuso il suo 26° Congresso Nazionale non a caso intitolato "Insieme per un'assistenza personalizzata". Un dipinto che coniuga le novità dell'ACN (Accordo Collettivo Nazionale) con i progetti sui quali è da tempo al lavoro la società scientifica e preannunciati nel congresso del 2008. "Siamo tra i pochi ad aver sempre realizzato tutto ciò che abbiamo promesso e la prima professione che può render conto di tutto ciò che fa e ora è misurabile anche nel rapporto con i risultati ottenuti", ha rivendicato con orgoglio il presidente della SIMG, Claudio Cricelli, nella conferenza stampa che ha inaugurato l'appuntamento congressuale.
Tra gli esempi virtuosi citati da Cricelli c'è SISSI (Simulazione per la Spesa Sanitaria Italiana), lo studio sulle dinamiche della spesa pubblica avviato in collaborazione con l'Università di Tor Vergata: dai dati clinici e prescrittivi forniti dai medici della SIMG, gli esperti dell'Ateneo stanno svelando dinamiche e ragioni della spesa per le principali patologie croniche.
I concetti, cari alla SIMG, della *clinical governance* e dell'*accountability* delle cure primarie trovano spazio anche nel MilleGPG *(General Practice e Governance)*, il gestionale di nuova generazione sviluppato da Millennium in collaborazione con un team di lavoro della società scientifica.
Il software, infatti, mette a disposizione del medico di medicina generale (MMG) una serie di "cruscotti" e di indicatori destinati a supportarlo nella verifica della sua attività rispetto alle linee guida e agli standard più diffusi.
Ma quello che più conta è l'obiettivo finale al quale mirano nel loro insieme i progetti di SIMG: una Medicina Generale votata all'*evidence based practice* e strutturata secondo livelli crescenti di complessità per la presa in carico di pazienti più o meno complessi.

Nel programma congressuale è stato dedicato, come sempre, un ampio spazio alle comunicazioni relative alle attività scientifiche dei soci e di quanti sviluppano attività di interesse per la Medicina Generale.
L'Area Metabolica, in particolare, è stata coinvolta in numerose sessioni: sulla gestione del rischio cardiovascolare, nel progetto "Entriamo in sintonia" per la promozione del benessere e degli stili di vita sani, nelle sessioni che hanno descritto lo stato dell'arte e i primi risultati degli studi DECOR ed ORACLE sull'appropriata gestione del diabete mellito tipo 2 in Medicina Generale e in una molto apprezzata sessione sulla gestione della terapia insulinica da parte del MMG.
La sessione intitolata "Cent'anni di solitudine: il MMG e la terapia insulinica" ha registrato una fittissima partecipazione. Il tema è stato trattato da diverse angolature: dalle ragioni fisio-patologiche dell'uso del trattamento insulinico nel soggetto con diabete mellito tipo 2, al "peso" del problema in Medicina Generale, alle "barriere" e limitazioni circa l'uso dell'insulina ancora

CORRISPONDENZA

GERARDO MEDEA
medea.gerardo@simg.it

MARCO PASSAMONTI
mpassam@alice.it

presenti sia tra i pazienti sia tra i medici, al "momento opportuno per suggerire al paziente l'insulina", alle caratteristiche farmacocinetiche delle diverse insuline oggi disponibili, fino allo *starting therapy*, di semplice e pratica applicazione, oltre che scientificamente validato.
Moltissime sono state le domande e gli approfondimenti rivolti ai relatori, a testimonianza dell'attenzione dei partecipanti e della pertinenza del tema trattato per il MMG.

La sessione si è chiusa con la generale convinzione che possa aver dato un concreto contributo di pratica clinica, e ci ha dato la sensazione che essa possa rappresentare l'inizio di un nuovo e condiviso percorso tra tutti gli operatori sanitari coinvolti nella gestione del paziente con diabete mellito tipo 2 per migliorare la qualità dell'assistenza.
Il 2010 sarà un anno decisivo per raccogliere i frutti di tutte queste importanti novità.

Linee guida piede diabetico

Alessandro Ozzello
SSVD Diabetologia e Malattie Metaboliche, OORR di Pinerolo, ASL To 3

Premesse

Ma cosa sono in realtà le linee guida? Secondo la definizione dello IOM (Institute Of Medicine), sono "*raccomandazioni sviluppate in modo sistematico per assistere medici e pazienti nelle decisioni sulla gestione appropriata di specifiche condizioni cliniche*".
Va da sé che "specifiche" spesso risuona come "difficili" e il piede diabetico è un argomento difficile!
Quali sono le caratteristiche principali delle linee guida? Per definizione sono raccomandazioni e non obblighi per il medico, nascono dall'incontro tra le revisioni sistematiche delle prove e la loro valutazione critica da parte di una commissione multidisciplinare, e orientano il medico nelle sue scelte ma assistono anche i malati e gli amministratori nell'attuazione delle decisioni prese dal clinico.
Le linee guida sono entrate a far parte della politica sanitaria italiana a partire dall'approvazione del Piano Sanitario Nazionale 1998-2000, che prevede un Programma nazionale per il loro sviluppo e la loro applicazione. Oltre che dalla capacità di produrre documenti validi, il successo di questo progetto dipende anche dalla possibilità di modificare alcuni degli atteggiamenti e delle convinzioni dei medici nei confronti delle linee guida. Questa è una sfida che prevede tempi lunghi perché richiede che si compia un salto culturale e si vincano resistenze e pregiudizi radicati, ma le esperienze di altri paesi europei e nord americani rassicurano sulla fattibilità dell'impresa.
Servono le linee guida? Certamente sì, a molti livelli. Nella realtà quotidiana del lavoro del medico le linee guida servono a fornire un riferimento per la realizzazione delle attività professionali per l'assistenza al paziente in risposta ai suoi bisogni di salute.
L'argomento "piede diabetico" è invero un modello della complessità dell'assistenza al paziente con diabete mellito e la metodologia per affrontarlo rappresenta un paradigma dell'integrazione multiprofessinale e interdisciplinare necessaria, nella quale il riferimento alle linee guida e la loro implementazione in percorsi diagnostico-terapeutici e protocolli condivisi è irrinunciabile.
Il web è oggi il canale più attraente per accedere alle linee guida.
Tuttavia, data la notevole mole di materiale disponibile e la facile accessibilità, assume una importanza fondamentale la valutazione critica dei dati, che deve tener conto, fra l'altro, dell'autorevolezza degli estensori del documento, della metodologia utilizzata e della regolarità dell'aggiornamento.
Un lavoro arduo per ciascuno di noi che per fortuna e necessità fanno altri per noi.
L'importante è orientasi.

La situazione italiana

Nel nostro paese l'Istituto Superiore di Sanità si occupa tra gli altri anche di questo compito.

CORRISPONDENZA
ALESSANDRO OZZELLO
aozzello@asl10.piemonte.it

Dal sito http://www.snlg-iss.it/

attraverso la *banca dati comparativa*

si arriva alle linee guida per il trattamento del diabete mellito e si trovano i documenti di riferimento prodotti dalle maggiori società scientifiche internazionali e nazionali, nei quali sono reperibili le principali raccomandazioni per il piede diabetico.
Analogamente nel sito dell'AMD (http://www.aemmedi.it/linee-guida-e-raccomandazioni/index.php) e della SID (http://www.siditalia.it/documenti/AMD_SID_04.pdf) si può trovare il documento "Standard Italiani per la Cura del Diabete Mellito" pubblicato nel 2007 da parte di AMD e SID (la prima revisione 2009 è di imminente pubblicazione) nel quale l'argomento è esaustivamente sviluppato sia in termini di prevenzione primaria che secondaria.

Sempre sul sito AMD (http://www.thesaurus-amd.it/piede/index.asp) è possibile consultare l'aggiornamento strutturato sui principali argomenti della cura del diabete tra cui *prevenzione e cura delle complicanze* del "piede diabetico", dal quale è possibile accedere ai link con le principali fonti internazionali di riferimento:

- *International Consensus on Diabetic Foot;*
- *SIGN: Management of diabetic foot disease;*
- http://hsd.nhsggc.org.uk/content/mediaassets/pdf/sign55.pdf;
- *ADA position statement: preventive foot care in diabetes* (http://care.diabetesjournals.org/content/27/suppl_1/s63.full);
- *European pressure ulcer advisory panel: pressure ulcer prevention guidelines* (http://www.epuap.org/guidelines.html);
- *European pressure ulcer advisory panel: pressure ulcer treatment* (guidelineshttp://www.epuap.org/guidelines.html).

Ma, ritornando alla definizione di partenza spesso una linea guida non basta senza una "GUIDA", e questa si trova sul sito http://www.aemmedi.it/gruppi-amd/interassociativi/piede/pdf/2009_05_guida_piede.pdf

È uno strumento di consultazione pratica che serve a indirizzare il medico e il suo paziente al centro di riferimento più vicino nel quale le linee guida sono applicate da una rete di servizi dedicati che operano in ottica di *hub&spoke* per fornire la risposta più appropriata al bisogno di salute del paziente.

La diagnosi di diabete

Adolfo Arcangeli
Marco Passamonti*
UOC Diabetologia, Ospedale di Prato;
* Medico di Medicina Generale, SIMG Varese

Il nostro organismo è come il motore di una automobile che necessita di benzina per poter funzionare. La "benzina" del nostro organismo è rappresentata principalmente dagli zuccheri, che vengono introdotti con gli alimenti, sotto diverse forme (zucchero, frutta, pane, pasta, riso …). Tutti i diversi tipi di zuccheri vengono alla fine trasformati in glucosio, che rappresenta la nostra vera "benzina". Il glucosio deve entrare nelle cellule del nostro corpo per fornire energia. L'insulina è la sostanza che permette al glucosio di entrare nelle cellule. Quando l'insulina manca o non funziona bene il glucosio non può entrare nelle cellule e si accumula nel sangue.

La quantità di glucosio nel sangue si può misurare con un semplice esame di sangue che è rappresentato dalla *glicemia*. Se il valore della glicemia a digiuno, in due o più esami, è uguale o superiore a 126 mg/dl si fa diagnosi di diabete.

È possibile che il mio livello di glucosio nel sangue (la mia glicemia) sia a digiuno superiore a 100 mg/dl, ma inferiore a 126 mg/dl. In questo caso devo parlare di "alterata glicemia a digiuno", che rappresenta una condizione di rischio per il diabete. In questi casi, se il mio medico curante lo ritiene necessario, posso fare una curva da carico di glucosio: mi viene fatto bere glucosio diluito in acqua e mi viene fatto un prelievo per il dosaggio della glicemia, prima di assumere il glucosio e dopo due ore. Se dopo due ore la mia glicemia è uguale o superiore a 200 mg/dl, faccio diagnosi di diabete.

Oggi è possibile fare diagnosi di diabete anche con un altro esame di sangue, chiamato *Emoglobina glicosilata*. Questo esame ci dice la quantità di emoglobina (sostanza presente nei globuli rossi) che è stata "zuccherata" (= glicosilata) da parte del glucosio presente nel sangue negli ultimi tre mesi. Normalmente non più del 6% dei globuli rossi è glicosilato, ma se il mio livello di glicemia è stato più alto della norma, avrò un valore di emoglobina glicosilata più alto. Se è superiore a 6,5% posso fare diagnosi di diabete.

È quindi chiaro che basta un semplice prelievo di sangue per fare diagnosi di diabete, ma la glicemia deve essere controllata a tutti? Ed ogni quanto tempo?

Ricordando che è sempre il proprio medico curante che sa quando fare gli accertamenti, di norma dovrebbe effettuare un controllo annuale della glicemia una persona di età superiore a 45 anni, in sovrappeso, con una o più tra le seguenti condizioni:

- familiarità di primo grado per diabete (genitori, fratelli);
- appartenenza a gruppo etnico ad alto rischio;
- ipertensione arteriosa o terapia antiipertensiva in atto;
- bassi livelli di colesterolo HDL (≤ 35 mg/dl) e/o elevati valori di trigliceridi (≥ 250 mg/dl);
- evidenza clinica di malattie cardiovascolari;
- sedentarietà;
- sindrome dell'ovaio policistico
- nella donna, parto di un neonato di peso > 4 kg.

Al di là degli esami di controllo, però, è importante ricordare che una alimentazione sana e non in eccesso, una vita attiva, una regolare attività fisica sono in grado di prevenire o ritardare l'insorgenza del diabete.

CORRISPONDENZA

ADOLFO ARCANGELI
adolfo.arcangeli@gmail.com

MARCO PASSAMONTI
mpassam@alice.it

Effetti dell'associazione LICA® sui fattori metabolici del paziente diabetico

LICA®: acido lipoico, carnosina, zinco

Mauro Febbrari
Specialista in Endocrinologia
e Malattie del Ricambio, Bergamo

Introduzione

Il diabete mellito è una malattia cronica caratterizzata dalla presenza di elevati livelli di glucosio nel sangue ed è dovuta ad un'alterata quantità o funzione dell'insulina. Il diabete di tipo 1 riguarda circa il 10% delle persone con diabete, e in genere insorge nell'infanzia o nell'adolescenza. In questo tipo di diabete il pancreas non produce insulina a causa della distruzione delle cellule β. Il diabete di tipo 2 è la forma più comune di diabete e rappresenta circa il 90% dei casi. La causa è ancora ignota, anche se è certo che il pancreas è in grado di produrre insulina, ma le cellule dell'organismo non riescono poi ad utilizzarla. In genere, la malattia si manifesta dopo i 30-40 anni e alla sua insorgenza si associano numerosi fattori di rischio. Nel diabete di tipo 2 le complicanze acute sono piuttosto rare, mentre sono molto frequenti le complicanze croniche che riguardano diversi organi e tessuti, tra cui gli occhi, i reni, il cuore, i vasi sanguigni e i nervi periferici.
La neuropatia diabetica (ND), una delle più comuni complicanze croniche del diabete mellito di tipo 1 e 2, può colpire quasi ogni organo e apparato del corpo umano. La sua incidenza è molto elevata, compare in oltre il 50% dei diabetici [1 2].
L'acido lipoico, piccolo composto con otto atomi di carbonio e due di zolfo, esiste in natura sotto due forme: disolfuro ciclico (forma ossidata) e con catena aperta con il nome di acido diidrolipoico (forma ridotta). Le due forme sono facilmente interconvertibili tramite reazioni redox. L'acido lipoico è un cofattore di numerosi enzimi che intervengono nella decarbossilazione ossidativa del piruvato e di altri chetoacidi; in tali reazioni l'acido lipoico è continuamente rigenerato, proteggendo l'organismo dallo stress ossidativo. Per queste sue proprietà antiossidanti l'acido lipoico è una sostanza in grado di ritardare i processi di invecchiamento [3 4]. È l'unico antiossidante attivo sia nella fase acquosa (citoplasma) sia nella fase lipidica (membrane cellulari). L'acido lipoico si è, inoltre, dimostrato efficace nel favorire l'ingresso di glucosio nelle cellule, aumentando il reclutamento dei recettori intracellulari specifici per questo zucchero (GLUT-4). In pazienti affetti da diabete o da insulino-resistenza, un'integrazione con acido alfa-lipoico, oltre alla protezione antiossidante, è in grado di ridurre i livelli di glucosio nel sangue perché aumenta l'azione dell'insulina [5]. Da tale scoperta deriva la presunta utilità dell'acido lipoico nel trattamento del diabete [6]. Studi recenti hanno infatti dimostrato come questo composto sia importante anche per il controllo del glucosio e la prevenzione di patologie come la cataratta e l'ictus [7-9].
La carnosina è un dipeptide (N-beta-alanil-L-istidina) ampiamente presente nel cristallino, nelle vie olfattive primarie del cervello e nella muscolatura scheletrica, ma non nel muscolo cardiaco umano. La fisiologica presenza di L-carnosina è intorno ai 20 mM nella muscolatura scheletrica e 5 mM nel cervello [10 11]. Pur non avendo uno specifico ruolo metabolico, la ricerca le conferisce un'implicazione in numerosi processi fisiologici quali: antiglicosilazione delle proteine, azione antiossidante ad ampio spettro, helping del recupero muscolare e un'attività di sostegno ai fibroblasti nella produzione di collagene [12 13]. Gli studi ne hanno individuato molteplici proprietà: azione antiossidante ad ampio spettro [14], antiglicosilazione delle proteine [15 16], chelazione di cationi metallici [17]. Alla luce di queste considerazioni, si profila la possibilità di utilizzo della carnosina per la sua valenza antiossidante e antiglicante, ai fini del-

CORRISPONDENZA

MAURO FEBBRARI
dfebbra@tin.it

la protezione dai danni provocati dai radicali liberi e dagli AGEs (*Advanced Glycation End Products*).
Lo zinco è un oligoelemento essenziale, ha un ruolo importante nell'accrescimento e sviluppo, nella risposta immunitaria, nella funzione neurologica e riproduttiva. È implicato nella struttura di proteine e membrane cellulari ed è un costituente dell'insulina cristallina [18]. Inoltre, è coinvolto nelle proprietà antigeniche dell'insulina e nel legame dell'insulina alle membrane degli epatociti, per cui una carenza di zinco può condurre a resistenza insulinica e a iperglicemia. Le azioni dello zinco avvengono a livello intracellulare perché lo zinco aumenta la fosforilazione del recettore per l'insulina e, quindi, la fosforilazione a valle nel meccanismo d'azione dell'insulina stessa [19 20].
Lo scopo di questo studio è stato quello di valutare, attraverso screening di laboratorio specifici per pazienti diabetici di tipo 2, l'effetto di 3 mesi di trattamento con LICA® rispetto al controllo (identico dosaggio di acido alfa-lipoico), associato ad una dieta normocalorica-normoproteica ipoglucidica, sui principali parametri di controllo metabolico nel paziente diabetico.

Materiali e metodi

Sono stati arruolati 46 soggetti con diabete mellito di tipo 2, di entrambi i sessi, di età compresa tra i 44 e 60 anni, non fumatori, controllati con dieta ipoglucidica, normoproteica-normocalorica, che non assumevano insulina, statine, acido salicilico e FANS. Lo studio è stato condotto nel rispetto del consenso informato a tutti i pazienti con un data *safety monitoring board* indipendente. 23 soggetti sono stati trattati per via orale con LICA® (acido lipoico – carnosina – zinco, più un complesso multivitaminico) per 90 giorni; altri 23 soggetti (controllo) con acido lipoico (integratore multivitaminico con acido lipoico) per lo stesso periodo. All'arruolamento (T0) i pazienti sono stati sottoposti a valutazione ematochimica: glicemia, fruttosamine, emoglobina glicosilata. Contemporaneamente è stata eseguita una rilevazione clinica, usando una scala analogica visiva (VAS, score da 0 a 10), sulla soglia dei disturbi dovuti ad alterazione della funzionalità nervosa (neuropatia periferica), chiedendo informazioni su due precise condizioni sintomatologiche (parestesie e dolore) e valutando la percezione vibratoria (VPT) e termica (TDT). A 90 giorni (T1) è stata fatta la valutazione finale clinica e di laboratorio di tutti i pazienti. L'analisi statistica è stata fatta usando il *t*-test. I valori sono stati espressi come media ± deviazione standard (SD). La correlazione tra le variabili è stata determinata dall'analisi della regressione lineare: $p \geq 0,05$ è considerato un valore non significativo.

Risultati

Un dettagliato esame neurologico comprendente un questionario sui sintomi è stato eseguito all'inizio dello studio (T0) e a conclusione (T1). In concomitanza, anche se il solo esame obbiettivo è generalmente sufficiente a valutare una neuropatia ed il suo stato di severità, si sono impiegati accorgimenti di percezione vibratoria e termica.
Come mostrato in Tabella I, i pazienti del gruppo LICA® hanno riportato un netto miglioramento della clinica a T1 per quanto riguarda i disturbi legati a parestesie e dolori agli arti inferiori a conferma dei dati riportati in letteratura.

Tabella I. *Valori delle scale di valutazione VPT, TDT e VAS nel gruppo LICA® a T0 e T1.*

	T0	T1	P
VPT LICA®	5,3 ± 0,89	5,95 ± 0,76	0,042
TDL LICA®	5,69 ± 0,67	6,09 ± 1,31	0,016
VAS LICA®	7,43 ± 0,88	5,95 ± 0,65	0,015

Nel gruppo di controllo vi è un miglioramento in tutte le scale di valutazione, ma in nessuna con significatività statistica. È stata, infine, rilevata una differenza statisticamente significativa nei punteggi delle tre scale di valutazione a T1 fra il gruppo LICA® e il gruppo di controllo.
Dopo una supplementazione di 3 mesi con LICA®, la concentrazione di glucosio diminuisce in modo significativo rispetto al T0 (175,00 ± 33,48 mg/dl *vs.* 164,48 ± 27,26 mg/dl, $p = 0,011$), così come si ha una diminuzione significativa dopo 3 mesi nei pazienti del gruppo di controllo (175,39 ± 21,20 mg/dl *vs.* 168,96 ± 20,86 mg/dl, $p = 0,019$). In entrambi i gruppi, sia a T0 che T1, i valori sono più alti dell'intervallo definito "normale". Dopo 3 mesi non ci sono differenze significative tra il gruppo LICA® e il controllo (164,48 ± 27,26 mg/dl *vs.* 168,96 ± 20,86 mg/dl).
Dopo una supplementazione di 3 mesi i valori dell'Hb glicosilata diminuiscono in modo significativo nei pazienti trattati con LICA® rispetto al valore di emoglobina iniziale (6,81 ± 0,27 mmol/l *vs.* 6,44 ± 0,41 mmol/l, $p = 0,0013$). Nel gruppo di controllo, invece, dopo 3 mesi i valori dell'Hb glicosilata non diminuiscono in maniera significativa (6,74 ± 0,44 mmol/l *vs.* 6,54 ± 0,39 mmol/l, $p > 0,05$) (Fig. 1). Dopo la supplementazione i valori del gruppo LICA® sono più bassi rispetto a quelli del gruppo di controllo, anche se in modo non significativo ($p > 0,05$).

Discussioni e conclusioni

Il presente studio conferma l'efficacia dell'acido lipoico nella ND. Questo è dimostrato sia dai dati clinici ottenuti dopo 90 giorni di supplementazione (migliorano i punteggi di tutte e tre le scale cliniche) sia dai parametri ematici investigati. Tuttavia possiamo affermare che il prodotto LICA® ha effetti migliori rispetto al controllo per entrambe le valutazioni effettuate. Dopo 3 mesi di supplementazione si hanno punteggi più alti nel gruppo LICA® rispetto al controllo sia per la VPT *(Vibration Perception Threshold)* sia per la TDT *(Thermic Discrimination Thershold)*: ciò significa una migliore sensibilità vibratoria e termica. Inoltre, il punteggio della VAS, scala analogica visiva per la quantificazione del dolore (più basso è il punteggio più basso è il dolore) è minore in modo significativo nel gruppo LICA® rispetto al controllo. Dopo 90 giorni di supplementazione in entrambi i gruppi (LICA® e controllo) si evidenzia una riduzione della glicemia in modo similmente significativo. Questo parallelismo fra i due gruppi non si

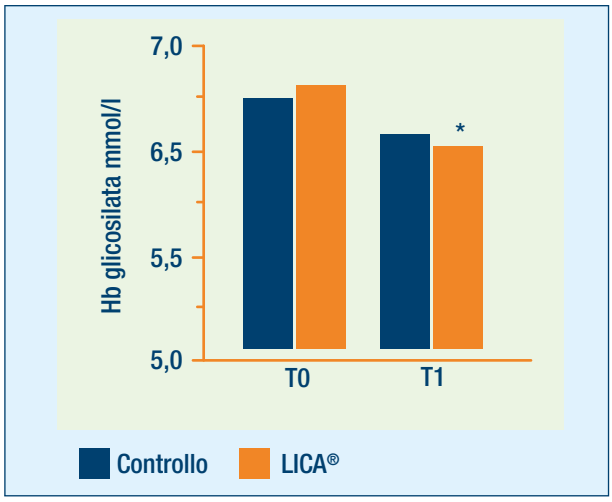


Figura 1.
Hb glicosilata, gruppo LICA® *vs.* controllo, a T0 e T1; * $p < 0,05$.

ripresenta nella valutazione dell'emoglobina glicosilata: solo nel gruppo LICA® i valori di Hb glicosilata diminuiscono dopo 3 mesi in modo significativo. Tutto questo porterebbe ad ipotizzare un effetto sinergico dato dall'associazione LICA® atto a prevenire la glicazione dell'emoglobina, che si traduce metabolicamente nella protezione dal danno combinato degli AGEs (*Advanced Glycation End Products*) e dei ROS (*Reactive Oxygen Species*).

La via della glicosilazione non enzimatica delle proteine (come ad es. l'emoglobina) è fra le più importanti cause biochimiche delle alterazioni sia metaboliche sia vascolari della ND e delle altre complicanze del diabete. La glicosilazione non enzimatica delle proteine porta alla produzione di prodotti di glicosilazione avanzata non degradabili (AGEs). Il processo di glicosilazione *in vivo* è lento, ma assume un peso rilevante durante l'invecchiamento ed in presenza di quelle condizioni patologiche nelle quali i livelli ematici di glucosio sono elevati (es. diabete). In questi casi possono originarsi anomalie a carico di vari tessuti, in particolare nel connettivo. Fra le proteine coinvolte nel meccanismo degli AGEs vale la pena menzionare l'emoglobina (l'emoglobina glicosilata cede meno facilmente l'ossigeno ai tessuti), proteine di membrana degli eritrociti (l'aumentata glicosilazione è associata ad un elevato grado di viscosità della membrana che rende gli eritrociti dei soggetti diabetici meno deformabili di quelli dei soggetti normali), le immunoglobuline, le lipoproteine (le LDL glicosilate hanno un catabolismo ridotto, le HDL glicosilate hanno un metabolismo più rapido), le proteine del cristallino (formazione della cataratta) e il collagene (diventa meno sensibile e più resistente alla collagenasi). Il processo di formazione degli AGEs e lo stress ossidativo sono strettamente correlati ed interdipendenti. L'ultimo passaggio biochimico irreversibile che conduce alla formazione degli AGEs è stimolato dalla presenza di ROS. Ma anche la stessa presenza di AGEs nei tessuti aumenta la velocità della produzione di radicali liberi.

Possiamo concludere che la produzione di AGEs è stimolata da un ambiente ricco di zuccheri e di ROS in quanto questi ultimi facilitano l'ossidazione del prodotto di Amadori; ma gli stessi AGEs inducono una maggiore produzione di ROS, perché creano un ambiente di "sofferenza" tissutale, inducendo fenomeni infiammatori e immunologici. L'associazione LICA® (tutelata da domanda di brevetto depositata) si propone come obiettivo quello di ridurre l'impatto delle complicanze croniche del diabete e nel merito la sempre più diffusa neuropatia. Gli strumenti proposti nel prodotto riguardano l'utilizzo di nutrienti in grado di arginare i meccanismi a monte della cascata di eventi noti nella patogenesi della ND diabetica, dunque ne suggerirebbero l'utilizzo anche in una fase precoce della patologia diabetica.

Bibliografia

1. Thomas PK. *Diabetic neuropathy: mechanisms and future treatment options*. J Neurol Neurosurg Psychiatr 1999;67:277-81.
2. Low P. *Recent studies on experimental diabetic neuropathy*. In: Hotta H, Greene D, Ward J, et al., editors. *Diabetic neuropathy: new concepts and insights*. New York: Elsevier 1995, pp. 17-21.
3. Packer L, Witt EH, Tritschler HJ. *Alpha-lipoic acid as a biological antioxidant*. Free Radic Biol Med 1995;19:227-50.
4. Petersen Shay K, Moreau RF, Smith EJ, et al. *Is alpha-lipoic acid a scavenger of reactive oxygen species in vivo? Evidence for its initiation of stress signaling pathways that promote endogenous antioxidant capacity*. IUBMB Life 2008;60:362-7.
5. Jacob S, Henriksen EJ, Schiemann AL, et al. *Enhancement of glucose disposal in patients with type 2 diabetes by alpha-lipoic acid*. Arzneimittelforschung 1995;45:872-4.
6. Huang EA, Gitelman SE. *The effect of oral alpha-lipoic acid on oxidative stress in adolescents with type 1 diabetes mellitus*. Pediatr 2008;9:69-73.
7. Packer L. *Antioxidant properties of lipoic acid and its therapeutic effects in prevention of diabetes comlications and cataracts*. Ann N Y Acad Sci 1994;17:257-64.
8. Packer L, Kraemer K, Rimbach G. *Molecular aspects of lipoic acid in the prevention of diabetes comlications*. Nutrition 2001;17:888-95.
9. Panigrahi M, Sadguna Y, Shivakumar BR, et al. *Alpha-lipoic acid protects against reperfusion injury following cerebral ischemia in rats*. Brain Res 1996;717:184-8.
10. Lenney JF. *Specificity and distribution of mammalian carnosinase*. Biochim Biophys Acta 1976;429:214-9.
11. Kohen R, Yamamoto Y, Cundy KC, et al. *Antioxidant activity of carnosine, homocarnosine and anserine present in muscle and brain*. Proc Natl Acad Sci *USA* 1988;85:3175-9.
12. Quinn PJ, Boldyrev AA, Formazuyk VE. *Carnosine: its properties, function and potential therapeutics applications*. Mol Aspectc Med 1992;13:379-444.
13. Hipkiss AR, Preston JE, Himsworth DT, et al. *Pluripotent protective effects of carnosine, a naturally occurring dipeptide*. Ann N Y Acad Sci 1998;20:37-53.
14. Chasovnikova LV, Formazyuk VE, Sergienko VI, et al. *The antioxidative properties of carnosine and other drugs*. Biochem Int 1990;20:1097-103.
15. Wagman AS, Nuss JM. *Current therapies and emerging targets for the treatment of diabetes*. Curr Pharm Des 2001;7:417-50.
16. Diaz MN, Frei B, Vita JA, et al. *Antioxidants and atherosclerotic heart disease*. N Engl J Med 1997;337:408-16.

[17] Food and Nutrition Board, Institute of Medicine. *Dietary reference intakes for vitamin a, vitamin k, arsenic, boron, chromium, copper, iodine, iron, manganese, molybdenum, nickel, silicon, vanadium, and zinc.* Washington, DC: National Academy Press 2001, pp. 442-501.

[18] O'Dell BL. *Role of zinc in plasma membrane function*. J Nutr 2000;130(5 Suppl):1432S-6.

[19] May JR, Contoreggi CS. *The mechanism of the insulin-like effects of ionic zinc.* J Biol Chem 1982;257:4362-7.

[20] Tang X, Shay NF. *Zinc has an insulin-like effect on glucose transport mediated by phosphoinositol-3-kinase and Akt in 3T3-L1 fibroblasts and adipocytes*. J Nutr 2001;131:1414-20.

DPP-IV inibitori: un update sul sitagliptin

Marco A. Comaschi
Dipartimento di Emergenza e Accettazione, Azienda Ospedale Università San Martino, Genova

L'introduzione degli inibitori della DPP-IV ha portato una nuova classe di agenti insulinotropi tra le opzioni della terapia del diabete mellito di tipo 2 [1]. La loro immissione in commercio ha favorito, come era ovvio attendersi, un progressivo aumento delle conoscenze del loro meccanismo di azione, della loro attività terapeutica e, naturalmente, della loro "*safety*". Essendo sitagliptin il capostipite degli inibitori della DPP-IV, appare opportuno ed utile alla classe medica di valutare ad oggi le risultanze degli studi e dei trial conclusi ed analizzati sul sitagliptin, in varie condizioni nell'ambito di popolazioni di soggetti affetti da diabete di tipo 2.
Al momento attuale siamo in grado di valutare con attenzione e precisione dati clinici nelle seguenti situazioni:

1. *durability*: condizioni di compenso metabolico dei pazienti trattati a due anni dall'inizio della terapia con sitagliptin in monoterapia o in associazione con metformina [2-7];
2. popolazioni di particolare rilievo clinico:
   a. soggetti anziani [8];
   b. trattamenti in pazienti con insufficienza renale cronica (IRC) [9];
   c. diabetici di tipo 2 in trattamento insulinico con insoddisfacente compenso metabolico [10].

La *durability*

Il concetto della *durability* del controllo e del compenso glicemico nel diabete non è nuovo: è ben noto a ogni clinico: il mantenere il più a lungo possibile un buon livello di compenso si traduce in un minor rischio di insorgenza delle complicanze croniche della malattia. È altresì noto, e dimostrato dai lunghi trial come l'UKPDS [11], che la malattia diabetica ha un decorso progressivo e che la perdita graduale della secrezione beta-insulare comporta un peggioramento altrettanto progressivo nel tempo del compenso metabolico, con la conseguente necessità di approcci terapeutici sempre più complessi. Su questa base s'innesta l'algoritmo terapeutico proposto e poi validato dall'*American Diabetes Association* (ADA) e dall'*European Association for the Study of Diabetes* (EASD) che prevede, in step successivi, l'inserimento, dopo un primo approccio monofarmacologico, di molecole aggiuntive alla terapia iniziale fino ad arrivare ad un trattamento combinato o singolo con schemi insulino-terapici. Questo algoritmo, proprio in relazione alla disponibilità di nuovi farmaci, appare in continua evoluzione e discussione [12].
Tuttavia il concetto di *durability* ha, più recentemente, assunto ulteriori significati [13]. Dallo studio ADOPT [14], che intendeva verificare quale tra i farmaci ipoglicemizzanti orali (rosiglitazone, glibenclamide, metformina) fosse in grado di ritardare più a lungo il momento di passaggio ad una terapia combinata, la *durability* si è tradotta in una sorta di valutazione di efficacia dei farmaci basata sulla capacità di ridurre o addirittura fermare il lento processo di perdita della capacità secretoria beta-cellulare attraverso meccanismi che si inseriscono direttamente nella fisiopatologia della malattia diabetica. In quest'ottica proprio le terapie che si basano sui meccanismi delle incretine sono state oggetto di particolare interesse. La prerogativa fisiologica delle incretine di ridurre l'apoptosi delle beta-cellule e forse di incrementare la massa beta-cellulare [15], infatti, pone queste terapie in un panorama molto suggestivo, in grado, teoricamente, di modificare la storia naturale del diabete di tipo 2 [16].

CORRISPONDENZA

MARCO A. COMASCHI
marco.comaschi@hsanmartino.it

È per questo motivo, quindi, che gran parte dei lavori clinico-scientifici che si sono occupati degli inibitori della DPP-IV si sono concentrati sulla valutazione del compenso glicemico nel periodo più lungo possibile nelle popolazioni studiate, prolungando in "open-label" i primi trial svolti in "cieco" nei primi brevi periodi di controllo. Il sitagliptin, che è stato il primo degli inibitori della DPP-IV ad entrare nella disponibilità terapeutica per il diabete [17], è anche quello, di conseguenza, che ha gli studi più lunghi, sia in monoterapia sia in associazione, contro placebo o contro altri farmaci (metformina, glipizide, pioglitazone) [7]. La Tabella I riporta i vari trial condotti con il sitagliptin, con le relative voci bibliografiche delle pubblicazioni conseguenti.

Al di là del risultato, costante ed evidente, di una riduzione della HbA_{1c} paragonabile a quella ottenuta con gli altri farmaci e di un notevole sinergismo con migliori risultati sulla HbA_{1c} in associazione con la metformina, quello che appare di particolare interesse è proprio la persistente durata di tale risultato nel tempo. Il dato, ormai, si riferisce a un tempo che raggiunge le 104 settimane.

La Figura 1 illustra i risultati in forma di grafico relativamente a tutta la popolazione studiata sia nel periodo del trial in cieco, sia nella fase di estensione in aperto [23].

Il miglior risultato in termini di riduzione della HbA_{1c} dal basale (-1,7) è ottenuto con l'associazione di sitagliptin 50 mg bid + metformina 1000 mg/bid, ma la situazione di maggiore interesse è la persistenza nel tempo di tale riduzione. Questo approccio terapeutico si propone quindi, dal momento che la più ampia parte dei trial è svolta su pazienti *naïve*, come *early treatment*, in grado di mantenere a lungo il target raggiunto e forse invertire o rallentare il processo di perdita della massa beta-cellulare. Recentemente l'*International Diabetes Center* di Minneapolis ha pubblicato sull'*American Journal of Medicine* [24] una nuova proposta di algoritmo terapeutico, riportato nella Figura 2. In questa proposta al secondo step, dopo l'iniziale terapia con metformina, si inserisce la possibilità di aggiungere un farmaco ad azione incretinica in caso di non raggiungimento dell'obiettivo ai tre mesi dall'inizio del primo trattamento. La di-

Tabella I.

Trial controllati e randomizzati in doppio cieco sul sitagliptin utilizzato in pazienti con diabete di tipo 2.

TRIAL (bibliografia)	NUMERO DI PAZIENTI	COMPARATORE DOSE GIORNALIERA	DURATA (settimane)	LIVELLI MEDI DI HBA_{1C}	
				BASALE	DOPO TRATTAMENTO
18-20	741	Sitagliptin 100 mg	24	8,01	7,39*
		Sitagliptin 200 mg		8,08	7,31*
		Placebo		8,03	8,20
2, 20, 21	521	Sitagliptin 100 mg	18	8,04	7,58*
		Sitagliptin 200 mg		8,14	7,81*
		Placebo		8,05	8,21
4, 18, 19	353	Sitagliptin 100 mg + pioglitazone 30-45 mg	24	8,05	7,17*
		Placebo + pioglitazone 30-45 mg		8,00	8,20
5, 18, 19	701	Sitagliptin 100 mg + metformina ≥ 1500 mg	24	7,96	7,20
		Placebo + metformina ≥ 1500 mg		8,03	7,95
18	91	Sitagliptin 25 mg (dialisi)	12	7,6	6,9*
		Sitagliptin 50 mg (senza dialisi)		7,6	7,1*
		Placebo		7,8	7,6
3	1172	Sitagliptin 100 mg + metformina ≥ 1500 mg	52	7,48	6,84 NS
		Glipizide 5-20 mg + metformina ≥ 1500 mg		7,52	6,86
6	1091	Placebo	24	8,68	8,88
		Sitagliptin 100 mg		8,87	8,18*
		Metformina 1000 mg		8,90	8,04*
		Metformina 2000 mg		8,68	7,58*
		Sitagliptin 100 mg + metformina 1000 mg		8,79	7,37* (a)
		Sitagliptin 100 mg + metformina 2000 mg		8,76	6,87* (a)
22	1091	Placebo	54 ("open-label")	8,68	8,88
		Sitagliptin 100 mg		8,87	7,8*
		Metformina 1000 mg		8,90	7,7*
		Metformina 2000 mg		8,68	7,3*
		Sitagliptin 100 mg + metformina 1000 mg		8,79	7,3* (a)
		Sitagliptin 100 mg + metformina 2000 mg		8,76	6,9* (a)

* Statisticamente significativo; NS = nessuna differenza significativa; (a) = differenza statisticamente significativa verso la monoterapia.

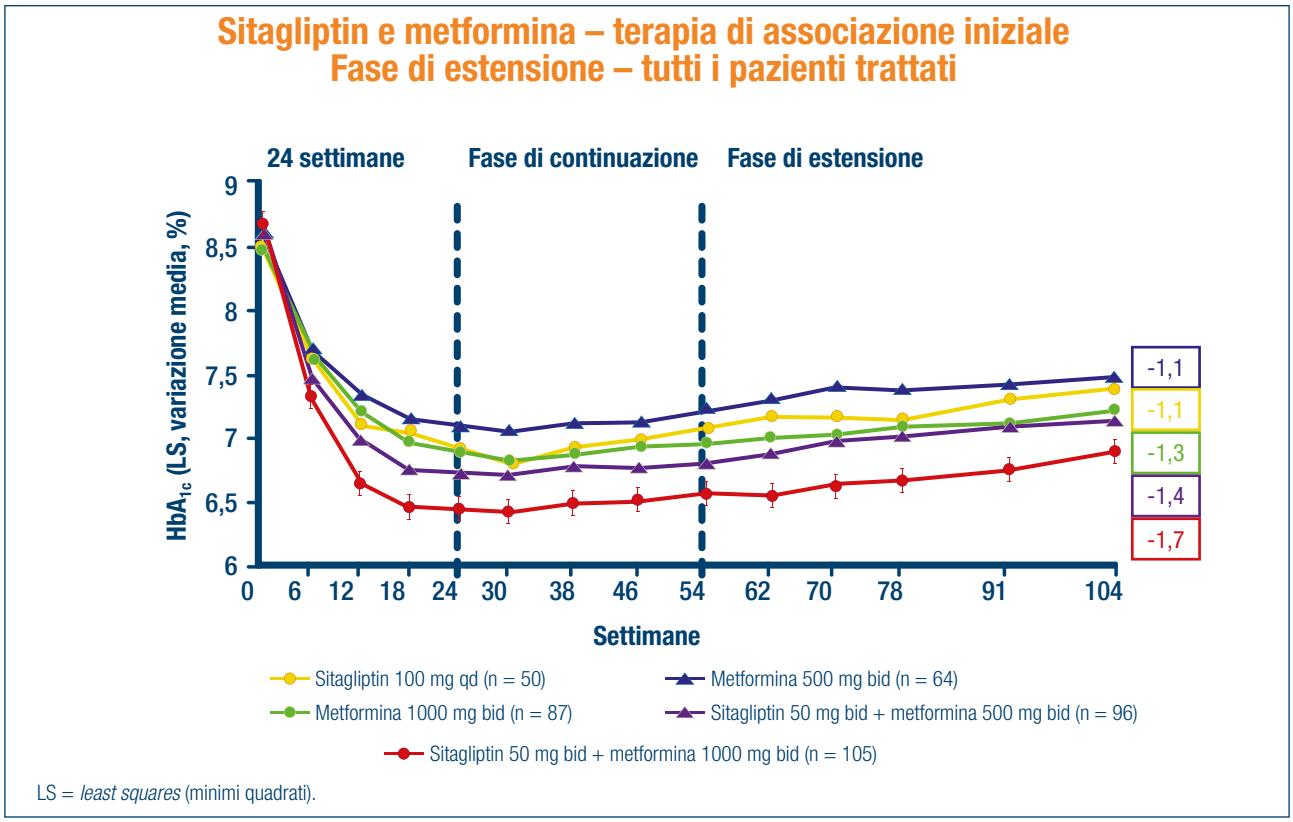


Figura 1.
Riduzione della HbA_{1c} a 104 settimane in tutta la popolazione in trattamento con sitagliptin [23].

scussione è aperta e certamente molte delle decisioni delle istituzioni, scientifiche o meno, sono influenzate dalle problematiche economiche, in considerazione delle notevoli differenze di costi tra questa classe di farmaci e le precedenti. Tuttavia, se il dato, oggi validato ai due anni, dovesse trovare ulteriori conferme, porrebbe in seria attenzione la valutazione economica della *cost-effectiveness* del sitagliptin.

Risultati del trattamento con sitagliptin in popolazioni di particolare interesse clinico con riguardo alla sicurezza del farmaco

Sitagliptin è stato testato anche in alcune sottopopolazioni specifiche di pazienti diabetici di tipo 2. Tali studi sono stati in parte resi obbligatori dalle Agenzie Regolatorie (EMEA, FDA), come per il caso dei soggetti con insufficienza renale in fase dialitica ed altri sono invece relativi allo studio della cosiddetta *safety*, in particolare per quanto riguarda possibili casi di ipoglicemia in soggetti a rischio (anziani, soggetti in terapia insulinica).
Nel caso della ESRD (*End Stage Renal Disease*), il trial con sitagliptin [9] ha riguardato un confronto *vs* placebo e poi glipizide (12 settimane *vs* placebo e 42 *vs* glipizide) in una coorte di 65 pazienti. La riduzione rispetto al placebo della HbA_{1c} è stata del 47% e tale dato che si è poi mantenuto e anche migliorato nella fase successiva non è risultato significativamente diverso da quello ottenuto con glipizide. Il risultato più importante, tuttavia, è non avere rilevato alcuna differenza statisticamente significativa nell'incidenza e nella tipologia di eventi avversi. Le ipoglicemie sono state del tutto trascurabili, praticamente identiche al placebo, mentre gli eventi cardiovascolari maggiori (cardiopatia ischemica e scompenso) non hanno mostrato alcuna differenza tra i gruppi.
Un trial su soggetti > 65 anni con diabete di tipo 2 *vs* placebo della durata di 24 settimane [8] ha evidenziato risultati analoghi ai precedenti, con una riduzione della HbA_{1c} del 47% rispetto al baseline e del 70% rispetto al placebo al termine dello studio. Il risultato migliore, in termini di obiettivi glicemici, si è registrato sulla glicemia post prandiale, che risulta più bassa rispetto al baseline di 61 mg/dl rispetto alla popolazione di controllo in placebo. I pazienti che hanno ottenuto i migliori risultati erano quelli con più lunga durata di malattia (> 5 anni). L'aspetto della *safety* è risultato molto soddisfacente, dal momento che non è stata rilevata alcuna differenza rispetto al placebo.
Molto interessante è lo studio condotto su una popolazione di pazienti diabetici di tipo 2 in terapia combinata con insulina basale e agenti orali ipoglicemizzanti [10], in compenso insoddisfacente

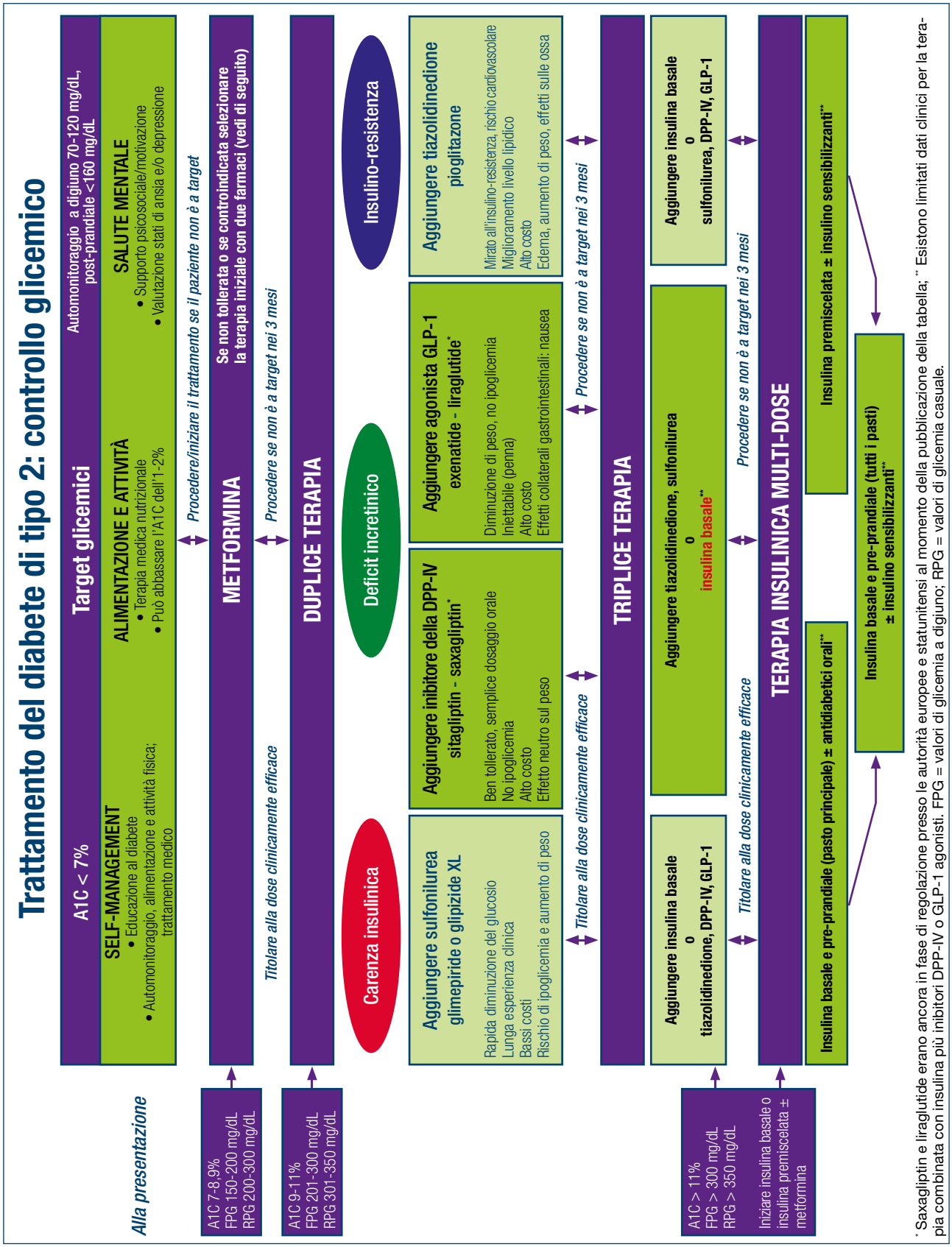


Figura 2.

International Diabetes Center (IDC): algoritmo terapeutico per la gestione del diabete di tipo 2. Questo approccio alla terapia sottolinea l'importanza centrale degli obiettivi (target) glicemici stabiliti ed il ruolo critico dell'educazione all'automonitoraggio del diabete e del counseling legato alle abitudini alimentari e all'attività fisica. Inoltre, sottolinea l'importanza della selezione delle terapie farmacologiche basate sulle caratteristiche patofisiologiche e sulle quelle individuali di ogni singolo paziente. Per convertire le misurazioni del glucosio, 1 mg/dl = 0,5551 mmol/L.

(©Copyright by International Diabetes Center (IDC) 2009. Da: www.internationaldiabetescenter.com, mod).

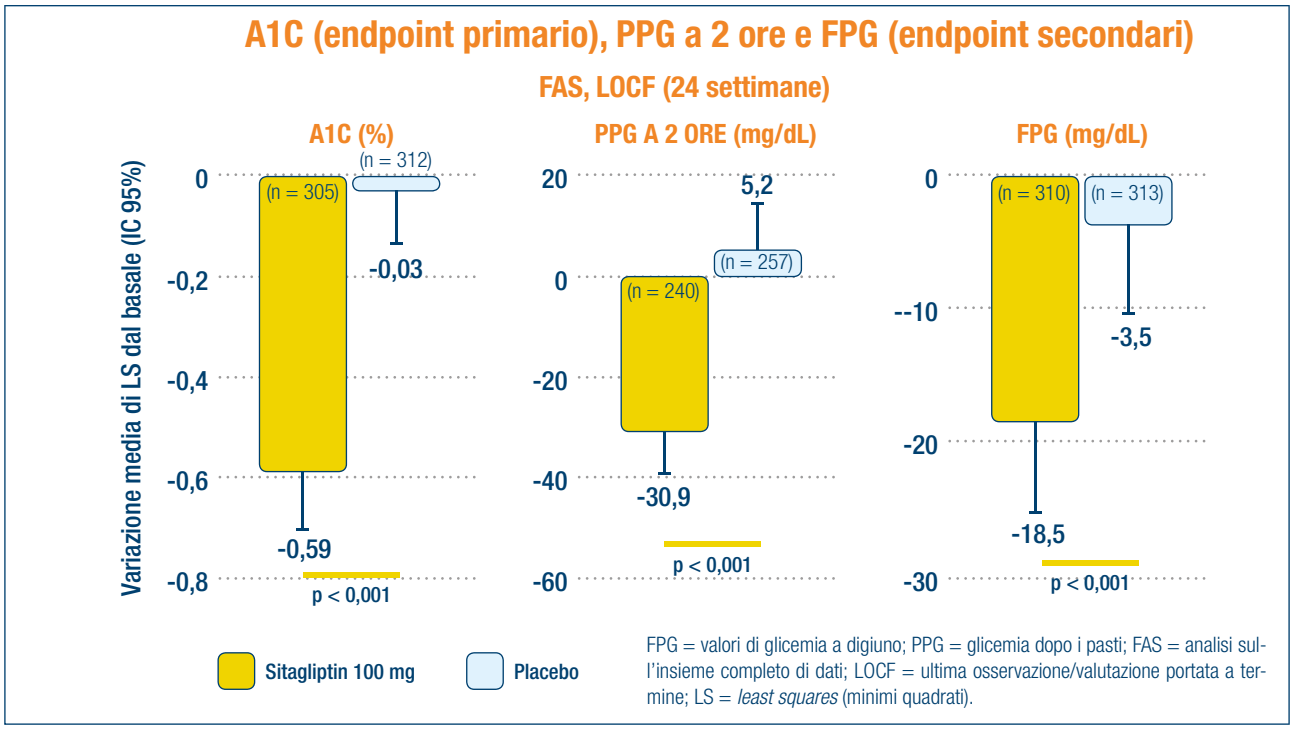


Figura 3.
Risultati a 24 mesi di trattamento "add-on" con sitagliptin *vs* placebo in una popolazione di diabetici in trattamento combinato di insulina basale e ipoglicemizzanti orali.

Tabella II.
Indicazioni alle terapie con farmaci basati sull'asse incretinico in Europa – 2010.

EXENATIDE 5-10 μg bid	VILDAGLIPTIN 50 mg bid	SITAGLIPTIN 100 mg qd
1. in aggiunta a metformina 2. in aggiunta a sulfanilurea 3. in aggiunta a metformina + sulfanilurea	1. in aggiunta a metformina 2. in aggiunta a tiazolidinedione 3. in aggiunta a sulfanilurea (dimezzando la dose di vilda a 50 mg qd)	1. in aggiunta a metformina 2. in aggiunta a tiazolidinedione 3. in aggiunta a sulfanilurea 4. in aggiunta a metformina + sulfanilurea 5. in aggiunta a metformina + tiazolidinedione 6. monoterapia (in pazienti che non tollerano metformina) 7. in aggiunta a insulina
	VILDAGLIPTIN/METFORMINA	**SITAGLIPTIN/METFORMINA**
	1. al posto di metformina 2. switch da vilda + metformina	1. in pazienti che non hanno un adeguato controllo della glicemia con il dosaggio massimo tollerato di metformina da sola o nei pazienti già in trattamento con sitagliptin + metformina 2. in aggiunta a sulfanilurea (in pazienti non controllati con metformina + sulfanilurea) 3. switch da sitagliptin + metformina 4. in aggiunta a tiazolidinedione (in pazienti non controllati con metformina + tiazolidinedione) 5. in aggiunta a insulina

In verde le nuove indicazioni già in vigore in alcuni paesi europei dall'ottobre 2009, ma non ancora in vigore in Italia.

(HbA_{1c} al baseline compreso tra 7,5 e 11). Gli endpoint a 24 settimane erano sia la riduzione della emoglobina glicata sia quello della glicemia basale e postprandiale, *vs* un gruppo di controllo con placebo; il sitagliptin ed il placebo erano posti in "add-on". La Figura 3 riporta il risultato del trial.

Conclusioni

Le promesse dei nuovi agenti farmacologici per la cura del diabete che si basano sulle azioni incretiniche sembrano sempre più solide. I risultati che escono dai trial clinici controllati e dalle fasi di follow-up delle popolazioni poste in studio autorizzano a guardare con estrema attenzione alla persistenza nel tempo dei risultati ottenuti sui parametri del compenso glicemico a lungo termine. Sitagliptin, che vanta il maggior numero di studi e risultati lusinghieri, mostra anche un profilo di sicurezza assolutamente favorevole. La possibilità di valutazione di costo-efficacia, sia con modellistica matematica, sia con conferme "sul campo", permetterà, presumibilmente, di ampliare in modo sostanziale la disponibilità di questo agente terapeutico per il medico clinico in un tempo ragionevole e di migliorare in modo sostanziale la prognosi delle persone affette da diabete mellito di tipo 2.

Oggi le indicazioni che l'EMEA ha stabilito per gli inbitori della DPP-IV attualmente in commercio sono ampie e prevedono la possibilità di molteplici associazioni, che, per il sitagliptin, appaiono ancora più ampie rispetto agli altri (Tab. II). Visti i risultati degli studi conclusi, e le attese di quelli in corso, ci si potrebbe anche attendere una presa di posizione da parte delle maggiori Società Scientifiche internazionali relativamente alle possibilità di approcci iniziali in pazienti all'esordio con associazioni di farmaci che sembrano garantire ottimi risultati durevoli nel tempo.

Bibliografia

1. Prescrire Rédaction. *Différentes familles d'antidiabétiques.* Rev Prescrire 2007;27:487.
2. Raz I, Hanefeld M, Xu L, Caria C, Williams-Herman D, Khatami H; Sitagliptin Study 023 Group. *Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin as monotherapy in patients with type 2 diabetes mellitus.* Diabetologia 2006;49:2564-71.
3. Nauck MA, Meininger G, Sheng D, Terranella L, Stein PP; Sitagliptin Study 024 Group. *Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, sitagliptin, compared with the sulfonylurea, glipizide, in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin alone: a randomized, double-blind, non-inferiority trial.* Diabetes Obes Metab 2007;9:194-205.
4. Rosenstock J, Brazg R, Andryuk PJ, Lu K, Stein P; Sitagliptin Study 019 Group. *Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin added to ongoing pioglitazone therapy in patients with type 2 diabetes: a 24-week, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study.* Clin Ther 2006;28:1556-68.
5. Charbonnel B, Karasik A, Liu J, Wu M, Meininger G; Sitagliptin Study 020 Group. *Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin added to ongoing metformin therapy in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin alone.* Diabetes Care 2006;29:2638-43.
6. Goldstein BJ, Feinglos MN, Lunceford JK, Johnson J, Williams-Herman DE; Sitagliptin 036 Study Group. *Effect of initial combination therapy with sitagliptin, a dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, and metformin on glycemic control in patients with type 2 diabetes.* Diabetes Care 2007;30:1979-87.
7. http://www.clinicaltrials.gov/ct2/results?term=sitagliptin
8. http://www.clinicaltrials.gov/ct2/results?term=sitagliptin. *Sitagliptin in the elderly.*
9. http://www.clinicaltrials.gov/ct2/results?term=sitagliptin. *Sitagliptin vs glipizide in patients with type 2 diabetes mellitus and chronic renal insufficiency*
10. http://www.clinicaltrials.gov/ct2/results?term=sitagliptin. *Sitagliptin added-on to insulin study.*
11. Stratton IM, Adler AI, Neil HA, Matthews DR, Manley SE, Cull CA, et al. *Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study.* BMJ 2000;321:405-12.
12. Barnett A. *Potential role of oral DPP-4 inhibitors in the ADA/EASD consensus statement algorithm for achieving and maintaining tight glycaemic control in type 2 diabetes: recommendations for oral antidiabetic agents.* Int J Clin Pract Suppl 2007;(154):12-8.
13. 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 355:2427-43.
14. Viberti G, Kahn SE, Greene DA, Herman WH, Zinman B, Holman RR, et al. *A diabetes outcome progression trial (ADOPT): an international multicenter study of the comparative efficacy of rosiglitazone, glyburide, and metformin in recently diagnosed type 2 diabetes.* Diabetes Care 2002;25:1737-43.
15. Vilsbøll T. *The effects of glucagon-like peptide-1 on the beta cell.* Diabetes Obes Metab 2009;11(Suppl 3):11-8.
16. Gallwitz B, Häring HU. *Future perspectives for insulinotropic agents in the treatment of type 2 diabetes-DPP-4 inhibitors and sulphonylureas.* Diabetes Obes Metab 2010;12:1-11.
17. Commission of the European Communities. *Summary of product characteristics Januvia 25 mg.* 21 March 2007, 31 pp.
18. U.S. Food and Drug Administration – Center for Drug Evaluation and Research. "Application number: 21 – 995 – Medical review" 31 August 2006, 214 pp.
19. U.S. Food and Drug Administration – Center for Drug Evaluation and Research. "Application number: 21 – 995 – Statistical review", 18 September 2006, 49 pp.
20. Scott R, Wu M, Sanchez M, Stein P. *Efficacy and tolerability of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin as monotherapy over 12 weeks in patients with type 2 diabetes.* Int J Clin Pract 2007;61:171-80.
21. Commission of the European Communities. *Summary of Product Characteristics Januvia 25 mg.* 21 March 2007, 31 pp.
22. Williams-Herman D, Johnson J, Teng R, Luo E, Davies MJ, Kaufman KD, et al. *Efficacy and safety of initial combination therapy with sit-*

agliptin and metformin in patients with type 2 diabetes: a 54-week study. Curr Med Res Opin 2009;25:569-83.

23 Williams-Herman D, Seck T, Golm G, Wang H, Johnson J, Kaufman K, et al. *Long-term efficacy with sitagliptin as monotherapy or add-on therapy to metformin: improvement in glycaemic control over 2 years in patients with type 2 diabetes.* Diabetologia 2009;52(Suppl 1):S296.

24 Kendall DM, Cuddihy RM, Bergenstal RM. *Clinical application of incretin-based therapy: therapeutic potential, patient selection and clinical use.* Am J Med 2009;122:538-50.

Ruolo dell'azione adiuvante EZEtimibe/SIMVAstatina (EZE/SIMVA) nella terapia ipocolesterolemizzante di soggetti ad elevato rischio cardiovascolare

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

L'aumento dei livelli plasmatici di colesterolo LDL (*low-density lipoprotein*) svolge un ruolo determinante nello sviluppo dell'aterosclerosi e si correla in modo continuo e graduale al rischio di morte per cardiopatia coronarica (CHD) [1]. Quindi, il raggiungimento di livelli ottimali di C-LDL rappresenta un intervento terapeutico di rilevanza clinica in soggetti ad alto rischio coronarico.

In tal senso, le Linee Guida pubblicate dal *National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III* (NCEP ATP III) [2] e dall'*European Society of Cardiology* (ESC) [3] raccomandano di raggiungere valori di C-LDL < 100 mg/dl in pazienti ad alto rischio cardiovascolare (con CHD o diabete) e < 70 mg/dl nei pazienti ad altissimo rischio cardiovascolare, in cui CHD o diabete si associano ad altri fattori di rischio (ad es. sindrome metabolica).

Sebbene le evidenze scientifiche e le raccomandazioni delle Linee Guida siano chiare ed esplicite, nella pratica clinica una parte sostanziale di pazienti ad alto rischio coronarico, nonostante il trattamento con statina, non raggiunge i livelli ottimali di C-LDL (< 100 mg/dl) e rimane pertanto esposto al rischio di eventi coronarici. Infatti, in molti pazienti ad alto rischio è necessario ridurre il valore di C-LDL più del 50% rispetto a quello iniziale, per ottenere i target raccomandati. Ciò significa che solo con alte dosi di statina si possono raggiungere in questi soggetti livelli ottimali di C-LDL. Tuttavia, l'aumento della dose di statina si associa ad una maggiore frequenza di effetti collaterali, senza che vi sia un chiaro beneficio nell'efficacia.

È noto, infatti, che rispetto alla dose iniziale di statina, anche quando si raddoppia la posologia, si ottiene una riduzione del C-LDL di solo 6-8% rispetto al valore di partenza. Inoltre, la risposta è variabile e dipendente dall'equilibrio tra inibizione della sintesi di colesterolo, dovuta alla statina, e dell'assorbimento intestinale che tende, a causa di un verosimile meccanismo compensatorio, ad aumentare.

Per superare i limiti della statina e garantire il raggiungimento di livelli ottimali di C-LDL anche nei soggetti ad alto rischio, si può sfruttare l'azione innovativa ed adiuvante della statina e dell'ezetimibe, che grazie al sinergismo d'azione, inibisce sia la sintesi epatica che l'assorbimento intestinale del colesterolo: l'ezetimibe inibisce l'assorbimento intestinale di colesterolo di origine biliare ed alimentare, legandosi alla proteina trasportatrice degli steroli (*Niemann-Pick C1-Like 1*) a livello dell'orletto a spazzola dell'intestino tenue, senza compromettere l'assorbimento di trigliceridi e vitamine liposolubili; la simvastatina, come è noto, riduce la sintesi epatica di colesterolo mediante inibizione della HMG-CoA reduttasi (3 idrossi-3 metilglutaril-Coenzima A reduttasi).

L'efficacia e tollerabilità dell'associazione precostituita ezetimibe/simvastatina (EZE/SIMVA) è stata valutata in studi controllati verso placebo o nei confronti della statina in monoterapia, dimostrando una maggiore efficacia sulla riduzione del C-LDL, senza cambiamenti nel profilo di sicurezza.

Lo studio IN-CROSS [3], randomizzato, multicentrico, in doppio cieco, ha valutato l'efficacia di ezetimibe/simvastatina (EZE/SIMVA 10/20 mg) rispetto a rosuvastatina (ROSUVA 10 mg) sulle alterazioni del profilo lipidemico in 618 pazienti al alto rischio, già trattati con statina da

CORRISPONDENZA
GABRIELE PERRIELLO
gabriele.perriello@unipg.it

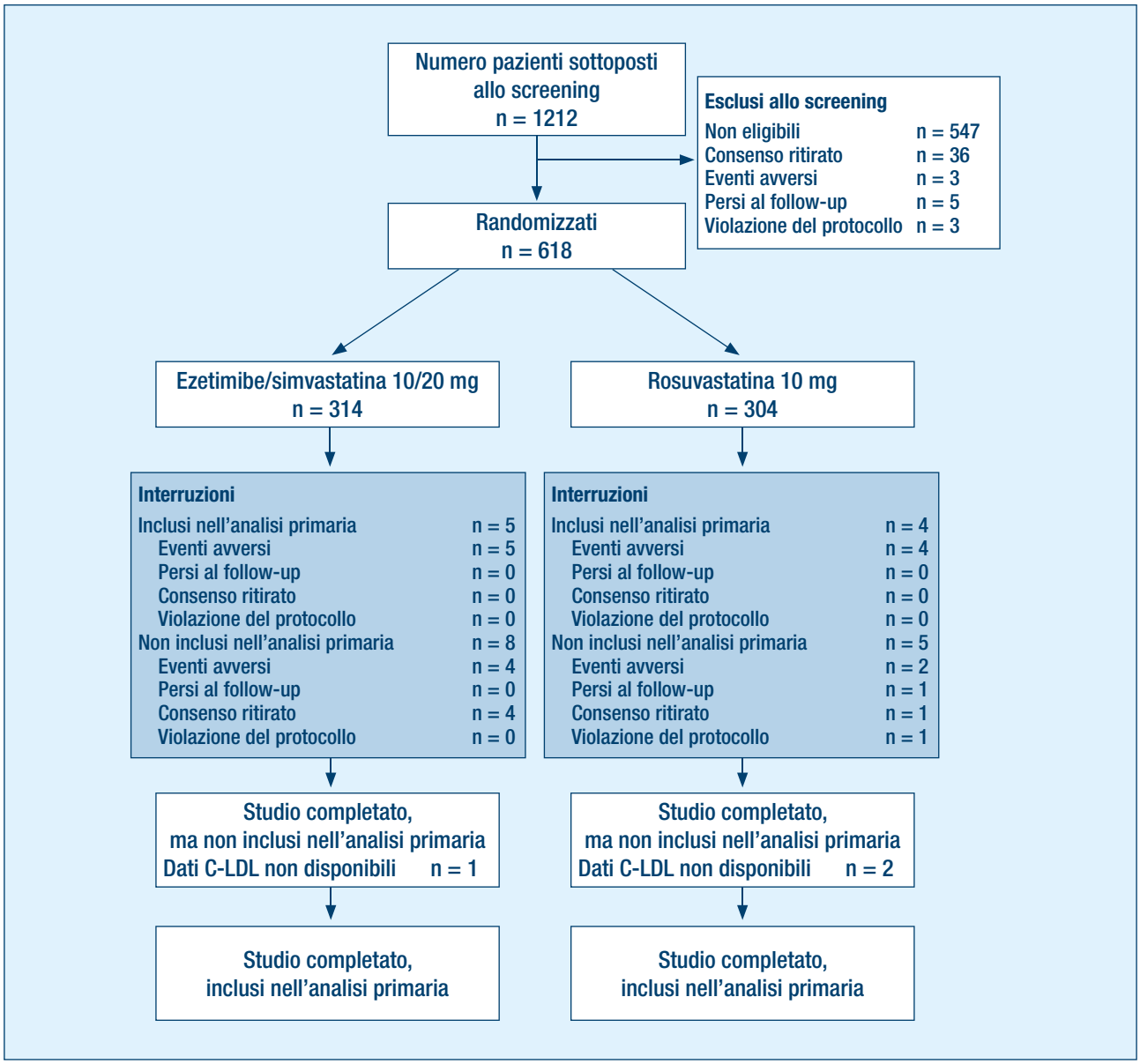
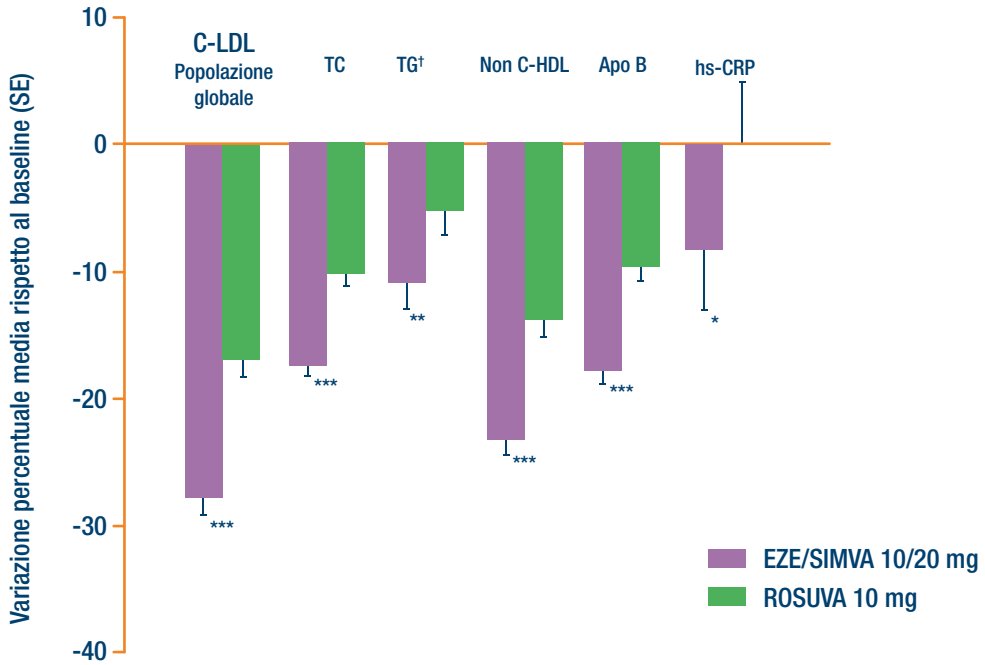


Figura 1.
Flow-chart dei pazienti inclusi nello studio (Studio IN-CROSS).

più di 6 settimane, ma non al target di C-LDL (Figg. 1, 2). Dopo 6 settimane di trattamento, l'associazione EZE/SIMVA (10/20 mg) è risultata più efficace di ROSUVA (10 mg), con una riduzione di C-LDL maggiore dell'11% circa (la variazione media del valore di C-LDL è stata rispettivamente di -27,7% e di -16,9%, $p \leq 0{,}001$).
Una percentuale significativamente maggiore di pazienti sottoposti a trattamento con EZE/SIMVA rispetto a ROSUVA ha raggiunto il target di C-LDL < 100 mg/dl (72,5% *vs.* 56,2%, $p < 0{,}001$) e < 70 mg/dl (25,2% *vs.* 11.1%, $p < 0{,}001$) (Fig. 3). La terapia con EZE/SIMVA ha determinato, inoltre, una maggiore riduzione di altri parametri lipidici (colesterolo totale, colesterolo non-HDL, apolipoproteina B).
Entrambi i trattamenti sono stati ben tollerati.
Lo studio IN-CROSS si è posto come obiettivo la soluzione di un dilemma che si verifica spesso nella pratica clinica, quando la sola statina non è in grado di ottenere i valori target di C-LDL nei pazienti ad alto rischio. In modo originale lo studio ha fornito dati di notevole interesse sul passaggio dalla monoterapia con statina alla terapia con EZE/SIMVA *vs.* ROSUVA nei riguardi dell'efficacia sulle alterazioni lipidiche, raggiungimento di valori raccomandati di C-LDL e profilo di tollerabilità e sicurezza, in pazienti ad alto rischio di CHD non a target per il C-LDL (pazienti con una precedente storia di CHD, pazienti con diabete tipo 2 (DMT2) con alto rischio cardiovascolare, ecc.).



† Espresso come deviazione mediana percentuale rispetto al baseline (± errore standard della media).
*** p ≤ 0,001 per EZE/SIMVA vs. ROSUVA; ** p = 0,056; * p = 0,172.

Figura 2.
Variazioni percentuali medie (± errore standard) rispetto al basale dei parametri lipidici durante le 6 settimane di trattamento con ezetimibe/simvastatina (EZE/SIMVA) 10/20 mg o rosuvastatina (ROSUVA) 10 mg.

I risultati dello studio mostrano in modo chiaro che l'associazione EZE/SIMVA 10/20 mg, attraverso l'inibizione sia della sintesi che dell'assorbimento del colesterolo, determina una maggiore riduzione dei livelli plasmatici di C-LDL, con maggiore possibilità di raggiungere il target raccomandato dalle linee guida rispetto al trattamento con sola statina.
Una successiva analisi post-hoc dello studio IN-CROSS [10], che ha suddiviso i pazienti ipercolesterolemici ad alto rischio in diabetici di tipo 2 e non, ha dimostrato che EZE/SIMVA è più efficace di rosuvastatina nel ridurre il livello di C-LDL nei due sottogruppi (diabetici e non diabetici), ma che nei pazienti con DMT2 la superiorità del trattamento con EZE/SIMVA *vs.* rosuvastatina è maggiormente evidente rispetto ai pazienti non diabetici. Quindi, nei pazienti diabetici già trattati con statina e non a target per il C-LDL, l'intervento terapeutico combinato sulla sintesi ed assorbimento del colesterolo con EZE/SIMVA potrebbe essere preferibile per raggiungere livelli più bassi di C-LDL.
Da questi studi emerge in modo evidente che, in pazienti già trattati con statina, ma non a target, il semplice raddoppio della dose di statina o il passaggio ad un'altra statina non sia un'opzione terapeutica sufficientemente efficace; invece, l'impiego dell'associazione ezetimibe/simvastatina determina una maggiore riduzione di C-LDL ed il raggiungimento dell'obiettivo prefissato.
La valutazione dell'efficacia di un trattamento con EZE/SIMVA rispetto al raddoppio della dose di statina è stata oggetto di due studi recentemente pubblicati: lo studio INFORCE e lo studio EASEGO.
Lo studio INFORCE ha valutato l'efficacia e sicurezza del passaggio a EZE/SIMVA 10/40 mg rispetto al raddoppio della dose di statina per 12 settimane, all'atto della dimissione, in pazienti ad alto rischio, ospedalizzati per un evento coronarico e già trattati con una statina, dimostrando una maggior riduzione dei lipidi e un simile profilo di sicurezza [6].
Lo studio EASEGO [7] ha valutato pazienti con ipercolesterolemia e malattia cardiaca coronorarica documentata e/o diabete tipo 2, già sottoposti a terapia con atorvastatina (10 mg) o simvastatina (20 mg), che passavano ad un trattamento con EZE/SIMVA (10/20 mg) o ad una dose doppia di statina, dimostrando che un maggior numero di pazienti in trattamento con EZE/SIMVA, rispetto a quelli che ricevevano una statina con dose raddoppiata, raggiungevano il target di C-LDL < 100 mg/dl.
In uno studio inglese [8], presentato al Congresso dell'ESC 2009, randomizzato, in doppio cieco, IN-PRACTICE, Robinson et al., seguendo le raccomandazioni delle linee guida NICE [9] (che suggeriscono come terapia ipolipidemizzante di prima scelta nei pazienti con un alto rischio di malattia cardiovascolare la simvastatina 40 mg, oltre ad un cambiamento dello stile di vita, e quando questo non sia sufficiente di aumentare la dose di statina o di passare ad una statina più potente o di aggiungere una terapia complementare come ezetimibe), hanno dimostrato che l'aggiunta di

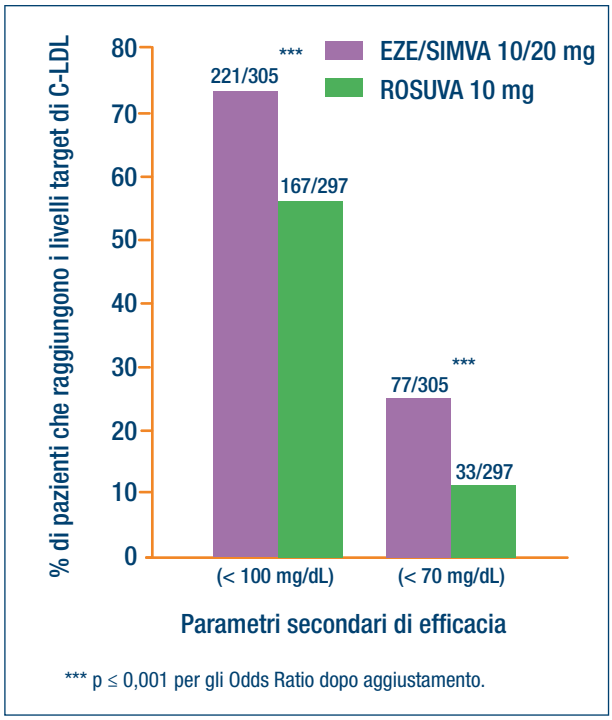


Figura 3.
Percentuali di pazienti che hanno raggiunto l'obiettivo terapeutico, ovvero i livelli target di C-LDL, nel corso delle 4 settimane di trattamento ezetimibe/simvastatina (EZE/SIMVA) 10/20 mg o rosuvastatina (ROSUVA) 10 mg. I dati in ciascuna barra indicano il numero di pazienti che hanno raggiunto i livelli di LDL specificati rispetto al numero totale dei pazienti analizzati in quel gruppo di trattamento.

ezetimibe 10 mg a simvastatina 40 mg determinava un significativo miglioramento dei valori del profilo lipidemico, con raggiungimento del target di C-LDL in un numero maggiore di pazienti, rispetto ad atorvastatina 40 mg o rosuvastatina 5-10 mg, ed un buon profilo di tollerabilità e sicurezza.
In conclusione, la scelta dell'associazione ezetimibe/simvastatina, soprattutto in pazienti al alto rischio cardiovascolare, grazie all'azione combinata d'inibizione dell'assorbimento e della sintesi di colesterolo, può garantire una migliore risposta per quanto riguarda la riduzione di C–LDL e degli altri parametri lipidici ed il raggiungimento dei target raccomandati, senza esporre agli eventuali effetti collaterali del trattamento con alte dosi di statina.

Bibliografia

1. Stamler J, Wenworth 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.
2. Grundy SM, Cleeman JI, Merz CN, et al. *Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III guidelines.* Circulation 2004;110:227-39.
3. Graham I, Atar D, Borch-Jhonsen K, et al. *European Guidelines on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice: executive summary.* Eur Hearth J 2007;28:2375-414.
4. Farnier M, Averna M, Missault L, et al. *Lipid-altering efficacy of ezetimibe/simvastatin 10/20 mg compared with rosuvastatin 10 mg in high-risk hypercholesterolaemic patients inadequately controlled with prior statin monotherapy: the IN-CROSS study.* Int J Clin Pract 2009;63:547-59.

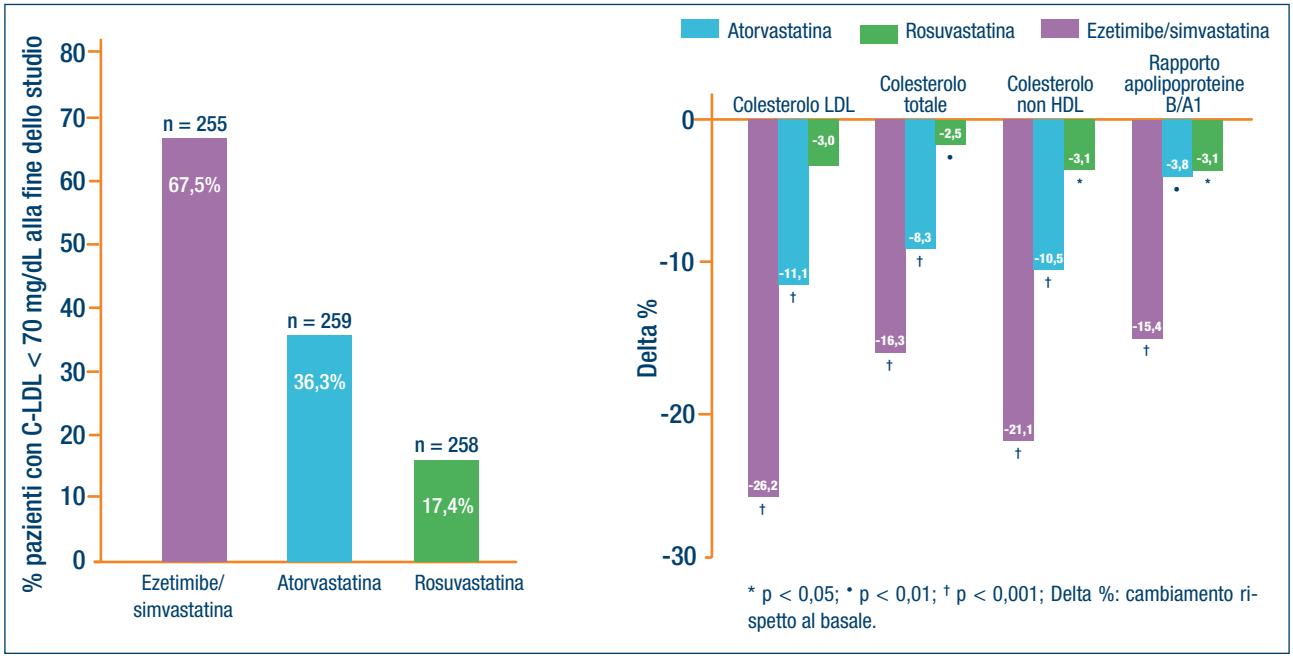


Figura 4.
Efficacia ipocolesterolemizzante additiva dell'associazione ezetimibe/simvastatina 10/40 mg, di atorvastatina 40 mg e di rosuvastatina 5-10 mg in pazienti precedentemente trattati con simvastatina 40 mg; lo studio IN-PRACTICE.

5 Catapano AL, Davidson MH, Ballantynec CM, et al. *Lipid-altering efficacy of the ezetimibe/simvastatin single tablet versus rosuvastatin in hypercholesterolemic patients.* Curr Med Res Opin 2006;22:2041-53.

6 Reckless JPD, Henry P, Pomykaj T, et al. *Lipid-altering efficacy of ezetimibe/simvastatin 10/40 mg compared with doubling the statin dose in patients admitted to the hospital for a recent coronary event: the INFORCE study.* Int J Clin Pract 2008;62:539-54.

7 Roeters van Lennep HWO, Liem AH, Dunselman PHJM, et al. *The efficacy of statin monotherapy uptitration versus switching to ezetimibe/ simvastatin: results of the EASEGO Study.* Curr Med Res Opin 2008;24:685-94.

8 Robinson PJ, Blagden MD, Chipperfield RA, et al. *Achievment of LDL target level with three different drug strategies after failure of simvastatin 40 mg*. Eur Heart J 2009;30(Suppl):298.

9 National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). *Clinical guideline 67. Lipid modification: cardiovascular risk assessment and the modification of blood lipids for the primary and secondary prevention of cardiovascular disease*. 2008.

10 Brudi P, Vaverkova H, Farnier M, et al. *Lipid-altering efficay of ezetemibe/simvastatin 10/20 mg compared with rosuvastatin 10 mg in high-risk patients with and without type 2 diabetes mellitus*. J Clin Lipid 2009;3:226-7.

Risposte ai precedenti questionari n. 4, vol. 9, 2009

Diabete gestazionale e rischio cardiovascolare • A. Di Benedetto, D. Cannizzaro, B. Pintaudi, G. Di Vieste, A. Ozzello

1. In che percentuale le donne con pregresso GDM svilupperanno il DM2 a 5 anni dal parto?

a. 10-15%
b. 30-50%
c. 60-80%

2. Quali sono i meccanismi patogenetici più importanti implicati nella comparsa di alterazioni cardiovascolari nelle donne con pGDM?

a. insulino-resistenza
b. infiammazione cronica
c. ipertensione arteriosa
d. tutte le precedenti

3. A quante settimane dal parto, le donne con pGDM devono effettuare il primo l'OGTT?

a. 3-4 settimane
b. 6-12 settimane
c. 20-24 settimane

4. Quale di questi farmaci non passa nel latte materno?

a. glicazide
b. metformina
c. insulina

Pre-diabete: dalla diagnosi al follow-up. Cosa deve sapere il medico di medicina generale • M. Passamonti

1. Il valore di glicemia basale per classificare una condizione di IFG è:

a. glicemia compresa tra 110-125 mg/dl
b. glicemia compresa tra 100-126 mg/dl
c. glicemia compresa tra 100-125 mg/dl
d. glicemia compresa tra 110-140 mg/dl

2. La letteratura ci segnala che la storia naturale dello stato di pre-diabete è variabile, con circa il 25% che progredirà verso il franco diabete mellito, il 50% resterà nella condizione di pre-diabete e il 25% regredirà alla normalità in un periodo di tempo variabile tra 3-5 anni. L'affermazione è vera o falsa?

a. vera
b. falsa

3. Studi autoptici dimostrano che il volume delle beta-cellule, nella condizione di IGT è:

a. simile a quella dei soggetti normoglicemici
b. diminuito di circa il 50%, rispetto ai soggetti normoglicemici
c. diminuito di circa il 30% rispetto ai soggetti normoglicemici
d. diminuito di circa il 75% rispetto ai soggetti normoglicemici

4. Evidenze, emerse da trial multicentrici randomizzati, mostrano che la metformina e l'acarbose sono in grado di ridurre la progressione del pre-diabete a diabete. Quale delle seguenti è l'affermazione corretta: va anche ripetuto che, entrambi i farmaci sono meno efficaci, rispetto alla correzione dello stile di vita, nel raggiungere l'obiettivo, ma a loro pro sta il fatto che sono farmaci con un noto profilo di sicurezza, maneggevoli e di quotidiano uso da parte del MMG

a. metformina e acarbose sono più efficaci rispetto alla correzione dello stile di vita nel ridurre la progressione del pre-diabete in diabete
b. la correzione dello stile di vita è più efficace rispetto alla metformina e acarbose nel ridurre la progressione del pre-diabete in diabete
c. la correzione dello stile di vita è più efficace rispetto all'acarbose, ma meno rispetto alla metformina nel ridurre la progressione del pre-diabete in diabete
d. la correzione dello stile di vita è più efficace rispetto alla metformina, ma meno rispetto all'acarbose nel ridurre la progressione del pre-diabete in diabete

5. Studi di intervento, quali lo STOP-NIDDM e il DREAM mostrano un aumento raddoppiato del rischio cardiovascolare, rispetto ai soggetti normoglicemici, nella popolazione con pre-diabete. Di che entità è l'aumento?

a. maggiore del 50%
b. maggiore del 60%
c. si raddoppia
d. è, in verità, un trend di aumento, ma non raggiunge la significatività statistica

Insufficienza renale cronica (dallo stadio I al III): cosa fare? • S. Campo, U. Alecci

1. Secondo i dati del database Health Search, qual è la prevalenza d'IRC relativa al 2003, nei gradi III-V, nella popolazione italiana?

a. 1,0%
b. 3,0%
c. 5,20%
d. 9,33%

2. In tutti gli adulti con diabete mellito, secondo le raccomandazioni AMD-SID, ogni quanto tempo dovrebbe essere dosata la creatininemia per la stima del GRF?

a. ogni tre mesi
b. ogni sei mesi
c. ogni anno
d. ogni tre anni

3. La microalbuminuria e la proteinuria sono associate ad un aumentato rischio di IRC, di progressione del danno renale e di un aumento rischio di mortalità per cause cardiovascolari:

a. solo nei soggetti diabetici.
b. sia nei soggetti diabetici che in quelli non diabetici
c. solo nei soggetti ipertesi
d. sia in tutti i soggetti ipertesi che in quelli con ipertrofia prostatica benigna

4. Negli ipertesi con IRC il target pressorio è posto:

a. su valori inferiori a 130/80 mmHg, anche se alcuni dati di letteratura suggeriscono un maggiore beneficio con valori di pressione intorno a 120/80 mmHg
b. su valori inferiori a 140/85 mmHg
c. su valori inferiori a 110/70 mmHg
d. su valori inferiori a 130/80 mmHg, solo nei pazienti con IRC, ipertesi e diabetici, con proteinuria > 1,5 g

Finito di stampare nel mese di Marzo 2010
presso le Industrie Grafiche della Pacini Editore S.p.A.
Via A. Gherardesca • 56121 Ospedaletto • Pisa
Telefono 050 313011 • Telefax 050 3130300
www.pacinimedicina.it