

Aggiornamento e Formazione in Diabetologia e Malattie Metaboliche

Direttori Scientifici

M. Comaschi, G. Medea

Comitato di Redazione

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

Presidente AMD

U. Valentini

Presidente SIMG

C. Cricelli

Direttore Responsabile

Patrizia Alma Pacini

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

Edizione

Pacini Editore S.p.A.

Via Gherardesca 1 • 56121 Ospedaletto (Pisa)

Tel. 050 313011 • Fax 050 3130300

E-mail: Pacini.Editore@pacinieditore.it

www.pacinieditore.it

Staff Marketing Pacini Editore Medicina

Andrea Tognelli

Medical Project - Marketing Director

Tel. 050 3130255

atognelli@pacinieditore.it

Fabio Poponcini

Sales Manager

Tel. 050 3130218

fpoponcini@pacinieditore.it

Manuela Mori

Customer Relationship Manager

Tel. 050 3130217

mmori@pacinieditore.it

Editorial Office

Lucia Castelli

Tel. 050 3130224

lcastelli@pacinieditore.it

Stampa

Industrie Grafiche Pacini • Ospedaletto (Pisa)

A.N.E.S.
ASSOCIAZIONE NAZIONALE
EDITORIA PERIODICA SPECIALIZZATA

PACINIeditore
MEDICINA

Editoriale

I glitazoni: dal laboratorio alla pratica clinica

A. Arcangeli..... 3

Sezione formativa – Articolo 1

Point of care testing del paziente diabetico

G.C. Monti..... 11

Sezione formativa – Articolo 2

Target terapeutici nel diabete mellito di tipo 2 dalle evidenze alla pratica clinica

C. Artale..... 17

Sezione formativa – Articolo 3

La prevenzione delle fratture da fragilità in Medicina Generale

S. Giovannoni..... 24

Articoli di aggiornamento

Nuove prospettive di trattamento nel diabete di tipo 2: le incretine

V. Borzi..... 30

Ricadute cliniche dello studio PROactive

M. Federici, R. Lauro..... 39

La neuropatia diabetica dolorosa

C. Coscelli..... 42

Caso clinico

Osteoporosi post-menopausale patologia di frequente riscontro, è il caso di Giovanna?

R.M. Motta, J. Timpanaro..... 49

Report Congressi e Convegni

La Medicina Generale e il paradigma della *Clinical Governance* applicato alle Cure Domiciliari

M.S. Padula..... 53

Le Giornate Messinesi della Medicina Generale

U. Alecci..... 55

Notizie dal web

Osteoporosi

G. Medea..... 56

Pagina per il paziente

Target terapeutici per il paziente diabetico

P. Giorgianni..... 58

Sezione di autovalutazione

Risposte ai precedenti questionari..... 60

NORME REDAZIONALI

MeDia Aggiornamento e Formazione in Diabetologia e Malattie Metaboliche è un periodico trimestrale patrocinato dall'Associazione Medici Diabetologi (AMD) e dalla Società di Medicina Generale (SIMG).

La rivista pubblica contributi redatti in forma di Editoriali, Articoli di aggiornamento, Casi clinici, Report Congressi, Recensioni, Annunci di Congressi e di ECM.

Gli articoli dovranno essere accompagnati da una dichiarazione firmata dal primo Autore, nella quale si attesti che i contributi sono inediti, non sottoposti contemporaneamente ad altra rivista ed il loro contenuto conforme alla legislazione vigente in materia di etica della ricerca. Gli Autori sono gli unici responsabili delle affermazioni contenute nell'articolo e sono tenuti a dichiarare di aver ottenuto il consenso informato per la sperimentazione e per la riproduzione delle immagini. La Redazione accoglie solo i testi conformi alle norme editoriali generali e specifiche per le singole rubriche. La loro accettazione è subordinata alla revisione critica di esperti, all'esecuzione di eventuali modifiche richieste ed al parere conclusivo del Direttore.

Il Direttore del Giornale si riserva inoltre il diritto di richiedere agli Autori la documentazione dei casi e dei protocolli di ricerca, qualora lo ritenga opportuno.

Nel caso di provenienza da un Dipartimento Universitario o da un Ospedale il testo dovrà essere controfirmato dal responsabile del Reparto (U.O.O., Clinica Universitaria ...).

Conflitto di interessi: nella lettera di accompagnamento dell'articolo, gli Autori devono dichiarare se hanno ricevuto finanziamenti o se hanno in atto contratti o altre forme di finanziamento, personali o istituzionali, con Enti Pubblici o Privati, anche se i loro prodotti non sono citati nel testo. Questa dichiarazione verrà trattata dal Direttore come una informazione riservata e non verrà inoltrata ai revisori. I lavori accettati verranno pubblicati con l'accompagnamento di una dichiarazione ad hoc, allo scopo di rendere nota la fonte e la natura del finanziamento.

Norme generali

Testo: in lingua italiana, dattiloscritto, con ampio margine, con numerazione delle pagine a partire dalla prima e corredato di: 1) titolo del lavoro; 2) parole chiave (dove richiesto); 3) riassunto (dove richiesto); 4) titolo e didascalie delle tabelle e delle figure.

Non si accettano articoli che non siano accompagnati dal relativo dischetto su cui è registrata l'ultima versione corretta del testo, corrispondente alla copia dattiloscritta. Il testo deve essere scritto con programmi Word per Dos o Macintosh versione 2.0 e successive; nome del/i file/s: il testo e le singole tabelle devono essere salvati in files separati.

Le bozze dei lavori saranno inviate per la correzione al primo degli Autori salvo diverse istruzioni. Gli Autori si impegnano a restituire le bozze corrette entro e non oltre 3 giorni dal ricevimento; in difetto i lavori saranno pubblicati dopo revisione fatta dalla Redazione che però declina ogni responsabilità per eventuali inesattezze sia del dattiloscritto che delle indicazioni relative a figure e tabelle.

Nella prima pagina devono comparire: il titolo (conciso); le parole chiave; i nomi degli Autori e l'Istituto o Ente di appartenenza; la rubrica cui si intende destinare il lavoro (decisione che è comunque subordinata al giudizio del Direttore); il nome, l'indirizzo, il recapito telefonico e l'indirizzo e-mail dell'Autore cui sono destinate la corrispondenza e le bozze.

Nella seconda pagina comparirà: il riassunto (non più di 200 parole) e nelle ultime la bibliografia, le didascalie di tabelle e figure e l'eventuale menzione del Congresso al quale i dati dell'articolo siano stati comunicati (tutti o in parte).

Tabelle: devono essere contenute nel numero (evitando di presentare lo stesso dato in più forme), dattiloscritte una per pagina e numerate progressivamente con numerazione romana. Nel testo della tabella e nella legenda utilizzare, nell'ordine di seguito riportato, i seguenti simboli: *, †, ‡, §, ¶, **, ††, ‡‡ ...

Figure: per l'invio delle figure attenersi strettamente alle seguenti indicazioni: software e formato: inviare immagini esclusivamente in formato TIFF o EPS, con risoluzione minima di 300 dpi e formato di 100 x 150 mm; nome del/i file/s: inserire un'estensione che identifichi il formato del file (esempio: .tif; .eps).

Bibliografia: va limitata alle voci essenziali identificate nel testo con numeri arabi ed elencate al termine del manoscritto nell'ordine in cui sono state citate. Devono essere riportati i primi sei Autori, eventualmente seguiti da et al. Le riviste devono essere citate secondo le abbreviazioni riportate su Index Medicus.

Esempi di corretta citazione bibliografica per:

Articoli e riviste:

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

Libri:

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

Capitoli di libri o atti di Congressi:

Krmpotic-Nemanic J, Kostovis I, Rudan P. *Aging changes of the form and in-*

frastructure of the external nose and its importance in rhinoplasty. In: Conly J, Dickinson JT, eds. *Plastic and Reconstructive Surgery of the Face and Neck*. New York: Grune and Stratton 1972, p. 84.

Ringraziamenti, indicazioni di grants o borse di studio, vanno citati al termine della bibliografia.

Le **note**, contraddistinte da asterischi o simboli equivalenti, compariranno nel testo a piè di pagina.

Termini matematici, formule, abbreviazioni, unità e misure devono conformarsi agli standards riportati in Science 1954;120:1078.

I **farmaci** vanno indicati col nome chimico. Solo se inevitabile potranno essere citati col nome commerciale (scrivendo in maiuscolo la lettera iniziale del prodotto).

Norme specifiche per le singole rubriche

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

Sezione formativa: comprendono lavori con finalità formative e con argomenti che riguardano la gestione diagnostica e terapeutica del diabete, delle malattie metaboliche e delle relative complicazioni. Sono previsti anche argomenti relativi all'organizzazione dell'assistenza integrata. Di regola i testi non devono superare 8 cartelle da 2000 battute. Sono previste circa 3 parole chiave in italiano e in inglese. Il testo deve essere corredato dal riassunto in italiano e in inglese. Sono ammesse 3 figure e 3 tabelle. Bibliografia: massimo 25 voci.

Articoli di aggiornamento: possono anche essere commissionati dal Direttore. Di regola non devono superare le 15 pagine dattiloscritte da 2000 battute. Sono previste circa 3 parole chiave in italiano, 1/2 figure e al massimo 3 tabelle. Bibliografia: massimo 40 voci.

Casi clinici: vengono accettati dal Comitato di Redazione solo lavori di interesse didattico e segnalazioni rare. La presentazione comprende l'esposizione del caso ed una discussione diagnostico-differenziale. Il testo (8 cartelle da 2000 battute) deve essere conciso e corredato, se necessario, di 1-2 figure o tabelle e al massimo di 10 riferimenti bibliografici essenziali. Il riassunto è di circa 50 parole. Devono essere suddivisi in tre blocchi temporali (Step). Alla fine di ogni fase devono essere esposti alcuni quesiti, che derivano dall'analisi dei problemi più importanti emersi con la presentazione del caso, seguiti dalle risposte e eventuali commenti. Evidenziare gli obiettivi del lavoro.

Report Congressi: sono previste 5 cartelle da 2000 battute.

Notizie dal web: sono previste 2,5 cartelle da 2000 battute; sono ammesse 2/3 tra figure e tabelle.

Una pagina per il paziente: sono previste 4 cartelle da 2000 battute; sono ammesse 2/3 tra figure e tabelle.

Gli scritti (ed il relativo dischetto) di cui si fa richiesta di pubblicazione vanno indirizzati a:

Pacini Editore S.p.A. - Ufficio Editoriale, via Gherardesca 1, 56121 Ospedaletto (PI) - E-mail: Pacini.Editore@pacineditore.it

Abbonamenti

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

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

Italia € 56,00; estero € 71,00. Questo fascicolo € 21,00.

Le richieste di abbonamento ed ogni altra corrispondenza relativa agli abbonamenti vanno indirizzate a:

MeDia Aggiornamento e Formazione in Diabetologia e Malattie Metaboliche

Pacini Editore S.p.A., via Gherardesca 1, 56121 Ospedaletto (PI)

Tel. 050 313011 - Fax 050 3130300

E-mail: Pacini.Editore@pacineditore.it • <http://www.pacini medicina.it>

In copertina: Modena, veduta aerea

Finito di stampare presso le Industrie Grafiche della Pacini Editore S.p.A. - Pisa - Luglio 2006

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.

Lo *United Kingdom Prospective Diabetes Study* (UKPDS) ha dimostrato che solo una piccola percentuale di pazienti con diabete di tipo 2 è gestibile a lungo termine con la sola dieta e che, nel tempo, la grande maggioranza dei pazienti avrà necessità di combinazioni di trattamenti con ipoglicemizzanti orali e/o insulina per raggiungere valori glicemici adeguati. Il diabete di tipo 2 è infatti una malattia progressiva, con un peggioramento praticamente inevitabile dell'emoglobina glicata (HbA_{1c}) e nessuna delle terapie attuali (inibitori α -glucosidasi, glinidi, sulfaniluree, metformina, insulina) è in grado di rallentare la progressione della malattia. È altresì noto che nei pazienti con diabete di tipo 2 è spesso presente una condizione di insulinoresistenza già nella fase precedente l'insorgenza dell'iperglicemia a digiuno. Per tali motivi risultano di particolare interesse farmaci che, in associazione a terapie non farmacologiche, siano in grado di migliorare l'insulinoresistenza.

A questa classe di farmaci appartengono i glitazoni o tiazolidinedioni (GTZ), che agiscono combinandosi con un recettore intranucleare *peroxisome-proliferator-activated receptor* (PPAR)¹.

Questa classe di farmaci è stata individuata nel 1975 e la sostanza capostipite (ciglitazone) è stata sintetizzata nel 1980. Nel 1982 è stato sintetizzato il pioglitazone; altri composti appartenenti a questo gruppo sono il rosiglitazone e il troglitazone. Il troglitazone, il primo ad essere impiegato nella pratica clinica, è stato successivamente ritirato per la sua tossicità epatica ed attualmente sono disponibili pioglitazone e rosiglitazone.

Queste sostanze si legano, con affinità variabile, ai recettori PPAR- γ e PPAR- α .

I glitazoni: dal laboratorio alla pratica clinica

Cenni fisiopatologici sui PPAR

I PPAR, nelle tre isoforme α , γ e δ , sono dei recettori nucleari attivati dagli acidi grassi e dagli eicosanoidi da essi derivati. I PPAR- α sono espressi principalmente nei tessuti ove avviene un attivo catabolismo degli acidi grassi (fegato, grasso bruno, rene, cuore, muscolo scheletrico), ma anche a livello della parete vasale; i PPAR- γ sono principalmente espressi a livello del tessuto adiposo, ma si ritrovano anche nel muscolo cardiaco e scheletrico. I PPAR- δ si trovano nella maggior parte dei tessuti, ma principalmente a livello della cute, dell'encefalo e del tessuto adiposo.

L'attivazione di tali recettori conduce a molteplici effetti².

L'attivazione dei PPAR- α induce l'espressione di vari geni coinvolti nella captazione cellulare e nell'ossidazione degli acidi grassi liberi, il cui risultato è la riduzione di questi e dei trigliceridi contenuti nelle lipoproteine a bassissima densità (VLDL). Con meccanismi diretti a livello delle apolipoproteine si ha inoltre un incremento di colesterolo HDL (lipoproteine ad alta densità). L'effetto principale si attua nel digiuno, quando l'attivazione dei PPAR- α favorisce l'utilizzo e l'ossidazione degli acidi grassi e la formazione dei corpi chetonici con evidente risparmio nell'utilizzazione del glucosio. Migliorando la lipotossicità, poi, si ha un effetto positivo sulla sensibilità all'insulina. Oltre a questi effetti metabolici, l'attivazione dei PPAR- α ha anche effetti vasoprotettivi: nell'endotelio gli attivatori dei PPAR- α riducono la produzione di chemochine da parte della parete endoteliale con conseguente riduzione

Adolfo Arcangeli

U.O. Diabetologia, Azienda USL 4 Prato

Corrispondenza

adolfo.arcangeli@gmail.com

Aggiornamento e Formazione in Diabetologia e Malattie Metaboliche

MEDIA

del processo di adesione cellulare. Altro effetto positivo è rappresentato dal rilascio di ossido nitrico (NO), secondario all'aumentata espressione della ossido nitrico sintetasi



Tabella I. Effetti dell'attivazione dei recettori PPAR- α .

Aumento	Diminuzione
Ossidazione acidi grassi	Trigliceridi
Formazione corpi chetonici	LDL
Produzione VLDL	
Colesterolo HDL	
e-NO	Espressione IL-6, prostaglandine, COX2
Rilascio NO dall'endotelio	Reclutamento leucocitario ed adesione cellulare indotta da chemochine

endoteliale. Allo stesso modo è inibito il rilascio e la produzione di endotelina-I. Nelle cellule muscolari lisce gli attivatori dei PPAR- α riducono l'espressione di interleuchina-6, di prostaglandine e della ciclo-ossigenasi-2, con effetto antinfiammatorio. Nei macrofagi si osserva una riduzione dell'accumulo di lipidi e quindi della formazione di cellule schiumose (Tab. I).

L'attivazione dei PPAR- α può avvenire ad opera di diversi agenti endogeni ed esogeni, fra cui acidi grassi polinsaturi, fosfolipidi ossidati, prodotti della lipolisi di lipoproteine, fibrati (fenofibrato, bezafibrato, ciprofibrato e gemfibrozil), pioglitazone.

I PPAR- γ sono espressi principalmente a livello di tessuto adiposo chiaro e bruno, monociti, macrofagi, colon, retina, placenta, muscolo. L'attivazione può avvenire ad opera di acidi grassi, GTZ (pioglitazone, rosiglitazone), ARAII (telmisartan). Il PPAR- γ ha un ruolo chiave nel determinare la differenziazione degli adipociti (adipogenesi) e nell'indurre enzimi lipogenici e proteine glucoregolatrici. L'attivazione del PPAR- γ a livello dell'adipocita avvia la trascrizione di una serie di geni coinvolti nel trasporto degli acidi grassi e nella loro conservazione sotto forma di trigliceridi. Come conseguenza dell'aumentata adipogenesi si ha deposito di acidi grassi negli adipociti maturi.

Inoltre, a livello del tessuto adiposo, viene ridotta l'espressione di leptina e attivata quella di adiponectina, proteina coinvolta nella regolazione della sensibilità all'insulina. In pratica, il tessuto adiposo viene "metabolicamente attivato"³. Nella fase post-prandiale il PPAR- γ è attivato dall'incremento degli acidi grassi, con conseguente accumulo di lipidi nell'adipocita, riduzione degli stessi a livello plasmatico, diminuita lipotossicità e aumentata sensibilità all'insulina. L'effetto sulla sensibilità all'insulina verrebbe anche mediato dalla modulazione dell'espressione di una serie di molecole secrete dagli adipociti, quali l'adiponectina, la resistina, la leptina ed il *tumor necrosis factor- α* (TNF- α). Anche il PPAR- γ è espresso dalle varie componenti cellulari della placca aterosclerotica; la sua attivazione aumenta il rilascio di NO dall'endotelio e riduce l'espressione di endotelina-1, con effetti vasorilassanti. Il PPAR- γ riduce l'angiogenesi, riducendo l'espressione del *vascular endothelial growth factor* (VEGF). A questo si associa un effetto antinfiammatorio, con riduzione delle molecole di adesione, inibizione della ossido nitrico sintetasi inducibile e delle metalloproteinasi di matrice. Tutti questi effetti sono stati dimostrati sperimentalmente attivando PPAR- γ con i GTZ (Tab. II).

Tabella II. Effetti dell'attivazione dei recettori PPAR- γ .

Aumento	Diminuzione
Adipogenesi	Leptina
Deposito acidi grassi	Espressione ET-1
Adiponectina	Espressione recettori VEGF
Rilascio NO	Espressione VCAM-1 e ICAM-1
	i-NO
Utilizzo glucosio in risposta all'insulina	TG e FFA nel plasma, fegato e muscolo
TG nel tessuto adiposo	



I glitazoni: pioglitazone e rosiglitazone

La scoperta dei PPAR γ come punto di attacco dei GTZ fu seguita da numerosi studi sperimentali e clinici che portarono nel 1997 all'introduzione negli USA del troglitazone, che poi, nel 2000, fu ritirato dal commercio per la sua elevata epatotossicità. Nel 1999 sono stati approvati dalla *Food and Drug Administration* (FDA) e introdotti in commercio gli altri due GTZ: pioglitazone e rosiglitazone. Essi sono in commercio anche in Italia e pertanto di questi ci occuperemo in questo articolo.

Effetti metabolici

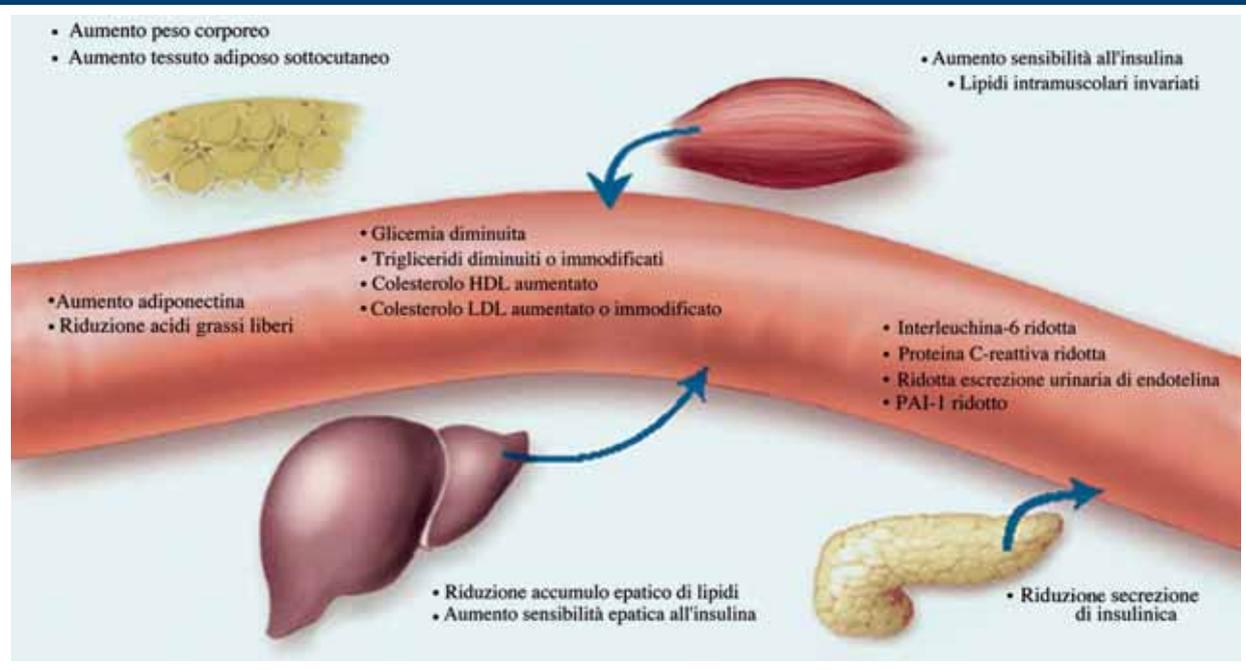
I GTZ sono in grado di ridurre significativamente la concentrazione di glucosio, sia a digiuno che dopo un pasto, così come la concentrazione degli acidi grassi liberi. Tali effetti indicano che i GTZ agiscono come insulinosensibilizzanti come è stato dimostrato da studi *in vivo*, nell'uomo. In persone non diabetiche e in pazienti con diabete di tipo 2 i GTZ incrementano l'*uptake* di glucosio nei tessuti periferici sotto stimolo insulinico. In studi simili i GTZ aumentano la capacità dell'insulina di

liberi nel tessuto adiposo. Infine, la risposta insulinica è aumentata sia nei soggetti con ridotta tolleranza al glucosio (IGT) che con diabete di tipo 2. Si osserva clinicamente un incremento della massa adiposa a scapito della concentrazione di acidi grassi liberi in altri tessuti insulino-sensibili, quali il muscolo scheletrico e il fegato e, probabilmente, anche le cellule pancreatiche. In pratica si ha una diminuzione del grasso viscerale, di cui sono ampiamente dimostrati gli effetti "cardiovascolari", con incremento del grasso sottocutaneo. Come dimostrato *in vitro* e negli studi su animali, i GTZ aumentano la concentrazione di adiponectina, i cui livelli sono ridotti negli obesi e nei pazienti con diabete di tipo 2. I possibili, molteplici meccanismi attraverso cui i GTZ esercitano il loro effetto insulinosensibilizzante nell'uomo sono riassunti nella Figura 1¹.

Effetti clinici

L'uso dei glitazonici nel diabete di tipo 2 trova la sua giustificazione nella storia naturale della malattia, che è rappresentata da una prima fase in cui prevale l'insulinoresistenza con secondario incremento dei livelli insulinemici, che poi tendono progressivamente a ridursi, per progressiva ridotta secrezione insulinica, con persistenza della insulinoresistenza (Fig. 2). Studi clinici hanno infatti dimostrato l'efficacia dell'uso

Figura 1. Meccanismi di azione dei glitazoni *in vivo* nell'uomo (da Yki-Järvinen et al, 2004, mod.)¹.

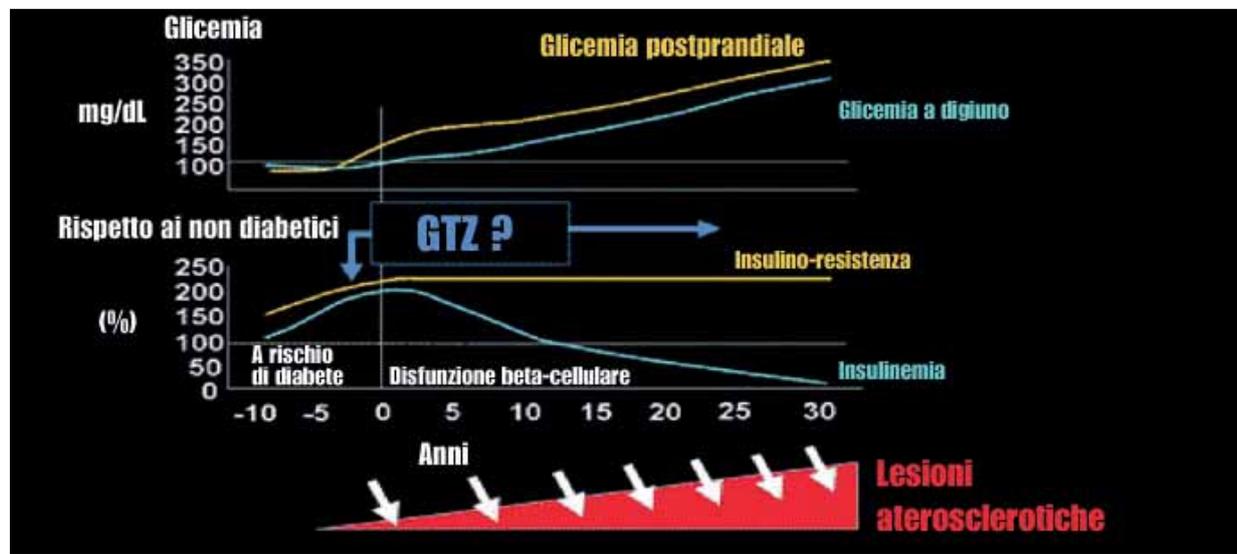


sopprimere la produzione endogena di glucosio a livello epatico e di ridurre la concentrazione degli acidi grassi

dei GTZ in soggetti ad elevato rischio di sviluppare il diabete di tipo 2.

Donne con pregresso diabete gestazionale, e quindi ad

Figura 2. Storia naturale del diabete tipo 2 (da Bergenstal R, Kendall D. International Diabetes Center).



elevato rischio di diabete, sono state trattate per una media di 30 mesi con placebo o troglitazone: l'incidenza annuale di diabete è stata del 12,1% nelle pazienti con placebo e del 5,4% nelle pazienti con troglitazone ($p < 0,01$). Tale effetto si è mantenuto anche dopo la sospensione del farmaco (legato al ritiro dal commercio del troglitazone per l'elevata epatotossicità) facendo ipotizzare un vero effetto "protettivo" sulla funzionalità della β -cellula e sulla sensibilità insulinica e non un mero trattamento di una iperglicemia nascosta.

Nella terapia del diabete mellito di tipo 2 numerosi studi hanno documentato l'efficacia dei GTZ, sia in monoterapia che in associazione.

In monoterapia la minima dose efficace di pioglitazone è di 15 mg/die, con un evidente incremento dell'effetto ipoglicemizzante dose-dipendente fino alla dose di 45 mg/die. L'efficacia, in termini di riduzione dei valori glicemici, non è superiore rispetto a metformina o sulfaniluree in monoterapia: rispetto a quest'ultime l'azione ipoglicemizzante si manifesta più tardivamente. Gli effetti principali sono rappresentati da una riduzione del valore di HbA_{1c} , che nei vari studi si attesta fra 1 e 1,5%. Anche il rosiglitazone in monoterapia ha mostrato effetti del tutto simili, con un dosaggio minimo di 4 mg/die ed una efficacia ipoglicemizzante dose-dipendente.

Anche se i risultati iniziali degli studi a lungo termine suggeriscono che i pazienti che rispondono precocemente ai GTZ manterranno il miglioramento del controllo glicemico osservato per un periodo maggiore di due anni⁴, si attendono i risultati di studi prolungati, come l'ADOPT (*A Diabetes Outcome Progression Trial*) (sul rosiglitazone)⁵ e l'estensione del QUARTET (*QUARTET Study Group*) (sul pioglitazone) per confermare la durata nel tempo del controllo glicemico.

Maggiore attenzione è stata riservata allo studio dell'efficacia dei GTZ in terapia di associazione con sulfaniluree e con metformina.

L'aggiunta di pioglitazone (30 mg/die) in combinazione con una precedente terapia con metformina in pazienti con diabete tipo 2 obesi determina una ulteriore diminuzione del valore di HbA_{1c} , maggiore nel medio-lungo periodo, che nei vari studi si attesta fra 0,8 e 1,4%. Anche l'insulinemia a digiuno ed il C-peptide sono significativamente ridotti con la terapia di combinazione, così come l'insulinorestenza, determinata dall'HOMA (*Homeostasis Model Assessment*). Parimenti, si osserva una riduzione dei trigliceridi e aumento del colesterolo HDL, mentre nessuna variazione significativa viene riportata a carico del colesterolo totale e delle lipoproteine a bassa densità (LDL). L'aggiunta del pioglitazone (15 e 30 mg/die) al preesistente trattamento con sulfaniluree determina una ulteriore diminuzione sia della glicemia a digiuno che dell' HbA_{1c} (in media 0,8-1,2%), una riduzione dei trigliceridi ed un incremento del colesterolo HDL. Con entrambe le associazioni si osserva un incremento

del peso corporeo, peraltro molto più contenuto nella associazione pioglitazone/metformina.

L'aggiunta di rosiglitazone (al dosaggio di 4 e 8 mg/die) ad una precedente terapia con sulfaniluree determina una riduzione di glicemia a digiuno ed HbA_{1c} , che si attesta fra 0,8 e 1,3%. Non sono state osservate variazioni significative del profilo lipidico, anche se è costante un lieve incremento del colesterolo LDL. La combinazione di rosiglitazone (4 e 8 mg/die) con metformina si è dimostrata decisamente più efficace della monoterapia con metformina al massimo dosaggio (fino a 3 g/die) nel ridurre la glicemia a digiuno e l' HbA_{1c} (0,7-1,3%) e nell'incrementare i livelli di colesterolo HDL ed LDL. Il miglioramento del compenso glicemico si osserva in particolare nei soggetti obesi; inoltre, tale terapia determina una riduzione dell'insulinoreistenza ed un incremento della produzione residua di insulina, calcolate con gli indici HOMA⁶.

È attualmente disponibile in commercio l'associazione preconstituita rosiglitazone/metformina a dosaggi diversi dei due farmaci. Tale terapia permette sicuramente una migliore compliance da parte dei pazienti, permettendo di raggiungere target di dosaggio di rosiglitazone e metformina adeguati, senza alcun incremento degli effetti collaterali. Anche negli studi con associazione preconstituita si sono confermati i dati di efficacia ottenuti con la associazione estemporanea di rosiglitazone e metformina⁷. Il confronto fra associazione fissa glibenclamide/metformina e rosiglitazone/metformina ha dato risultati non univoci, anche se l'associazione sulfanilurea/metformina sembra mediamente più efficace nel ridurre i valori di HbA_{1c} , ma con un netto incremento degli episodi ipoglicemici; viceversa l'associazione rosiglitazone/metformina dimostra un effetto significativamente superiore nel modificare il profilo lipidico in senso antiaterogeno.

La triplice terapia (sulfaniluree/metformina/GTZ) ha scarse documentazioni cliniche. In quelle disponibili si documenta un ulteriore incremento della efficacia ipoglicemizzante, cui si associa un maggior rischio ipoglicemico.

Anche con rosiglitazone in associazione a sulfaniluree o metformina si è osservato un incremento del peso corporeo, più evidente nella combinazione con sulfaniluree. L'efficacia clinica di pioglitazone e rosiglitazone su lipidi e lipoproteine⁸ non è stata ancora dimostrata in studi clinici controllati a lungo termine, tuttavia studi con pioglitazone da solo o in associazione con sulfanilurea, metformina o insulina, hanno evidenziato effetti insignificanti sulla concentrazione di colesterolo LDL, mentre in studi con rosiglitazone si è osservato un incremento variabile di tale frazione lipidica. Viceversa, un incremento del cole-

sterolo HDL, approssimativamente del 10%, si è osservato con entrambi i farmaci. Gli effetti dei GTZ sui trigliceridi sono variabili, ma una riduzione del loro livello si è osservata più frequentemente con pioglitazone che non con rosiglitazone. Uno studio in aperto che ha comparato in 127 pazienti con diabete tipo 2, trattati precedentemente con troglitazone, gli effetti di pioglitazone e rosiglitazone, non ha evidenziato differenze di rilievo sulla glicemia e sul peso corporeo. Pioglitazone risulta più efficace di rosiglitazone nel ridurre il colesterolo LDL ed i trigliceridi. Poiché entrambi i farmaci riducono gli acidi grassi liberi del 20-30%, è ipotizzabile che il pioglitazone abbia un effetto anche sui PPAR- α , mentre rosiglitazone sia un puro PPAR- γ agonista. Del resto, studi *in vitro* avevano ampiamente suggerito una tale ipotesi.

Effetti dei glitazoni sul rischio cardiovascolare

Le malattie cardiovascolari rappresentano la principale complicanza del diabete di tipo 2. Nell'UKPDS insulina, sulfaniluree e, in maniera ancora più evidente, metformina si sono dimostrate efficaci nel ridurre le complicanze macrovascolari.

Gli studi *in vitro* e sull'animale hanno fatto ipotizzare che i GTZ possano esercitare effetti positivi sulle complicanze cardiovascolari del diabete, che vanno oltre il loro effetto ipoglicemizzante.

Non sono ancora disponibili conclusioni in tal senso per quanto riguarda i GTZ, anche se lo studio PROactive lascia intravedere una tale possibilità, così come ampiamente riportato in questa stessa rivista⁹. Sono tuttavia disponibili evidenze cliniche di un effetto positivo dei GTZ sui principali *markers* di rischio cardiovascolare.

L'effetto dei GTZ sul peso corporeo (incremento di 2-3 kg per ogni punto percentuale di decremento dell'emoglobina glicata) si osserva sia in monoterapia che in associazione. Tale incremento, come già ricordato, è da attribuirsi ad una espansione del grasso sottocutaneo di deposito, a scapito del grasso viscerale. Anche se al momento rimane da stabilire con certezza l'impatto clinico di una tale modifica, è tuttavia noto come l'accumulo di grasso viscerale sia un marcatore di rischio cardiovascolare, tanto da rappresentare, nella definizione dell'*International Diabetes Federation* (IDF), un requisito imprescindibile per la diagnosi di sindrome metabolica.

Non esistono, al momento, dati definitivi sull'effetto dei GTZ sulla pressione arteriosa; in una revisione sistematica, rosiglitazone associato a metformina ha ridotto i valori di pressione arteriosa sistolica e diastolica⁶. Nello studio PROactive si è assistito ad una riduzione significativa, ancorché modesta, della pressione arteriosa si-

stolica nel gruppo trattato con pioglitazone rispetto al gruppo di controllo, nonostante in quest'ultimo si sia osservato un incremento dell'uso dei farmaci ipotensivi maggiore che nel gruppo trattato con pioglitazone.

A parità di effetto su controllo glicemico, sensibilità all'insulina ed incremento del peso corporeo, pioglitazone e rosiglitazone sembrano avere effetti diversi sul profilo lipidico (Tab. III). In un confronto randomizzato, in doppio cieco, il trattamento con pioglitazone determinava un'alterazione significativamente più importante nei valori lipidici plasmatici rispetto a rosiglitazone. Tali effetti erano riconducibili ad un incremento del colesterolo HDL, con riduzione del colesterolo LDL, dei trigliceridi e delle ApoB. In un altro studio di confronto, si sono confermati gli effetti di pioglitazone su trigliceridi (-21%) e su colesterolo HDL, mentre non sono stati osservati effetti sul colesterolo LDL, che invece è risultato significativamente aumentato nel gruppo in trattamento con rosiglitazone. Non essendovi dati definitivi sul tipo di particelle LDL, non si possono trarre conclusioni sulla importanza clinica di un tale incremento. In conclusione, i dati disponibili supportano l'osservazione che il pioglitazone determina un miglioramento significativamente maggiore del profilo lipidico rispetto al rosiglitazone, con un controllo glicemico equivalente. Questi dati sottolineano la necessità di ulteriori *trial* randomizzati controllati che confrontino direttamente gli effetti di questi due farmaci sui lipidi.

Le concentrazioni di adiponectina circolante sono basse nei pazienti con coronaropatia; simili livelli si osservano nei pazienti con insulino-resistenza: il trattamento con GTZ ne ha determinato un incremento dei livelli plasmatici nei soggetti insulino-resistenti, facendo ipotizzare un effetto protettivo sulla coronariopatia. Esistono poi alcuni studi che hanno evidenziato un effetto positivo del rosiglitazone su altri marker di flogosi cardiovascola-

re, quali il PAI-I, la proteina C-reattiva, l'interleukina-6. Il glucosio è un importante substrato per la cellula miocardica, specialmente in condizioni di ischemia, e appare importante preservarne un *uptake* consistente. Rosiglitazone ha mostrato in soggetti con diabete di tipo 2, con e senza coronaropatia ischemica, di incrementare l'*uptake* miocardio di glucosio, in maniera significativamente superiore rispetto a placebo e metformina¹⁰. In uno studio prospettico randomizzato, pioglitazone ha ridotto significativamente la restenosi a sei mesi dopo *stent* coronarico in pazienti con diabete tipo 2. È interessante notare come in questo studio la randomizzazione a gruppo di controllo o gruppo trattato con pioglitazone era riservata a pazienti con insulinoresistenza (HOMA > 2,0), a conferma dell'importanza della insulinoresistenza nel determinare la disfunzione endoteliale.

Questi dati, di per sé affascinanti, aprono sicuramente nuove prospettive all'uso dei GTZ, anche se conferme in casistiche più ampie sono indispensabili.

È ampiamente noto come la microalbuminuria rifletta la manifestazione renale di una disfunzione vascolare globale, rappresentando un *marker* di flogosi e ponendosi come un fattore di rischio indipendente per mortalità cardiovascolare. Essa è strettamente correlata con l'insulinoresistenza. In studi randomizzati, in doppio cieco, rosiglitazone ha mostrato un effetto significativo nel ridurre la microalbuminuria in pazienti con diabete tipo 2 e nefropatia incipiente, rallentando la progressione del danno renale. Tale effetto appare indipendente da variazioni pressorie sistemiche, e sembra essere in rapporto ad effetti antinfiammatori locali, legati ad un miglio-

Tabella III. Effetto di Pioglitazone (30-45 mg) sui lipidi in studi randomizzati e controllati.

	Trigliceridi	Colesterolo HDL	Colesterolo LDL
Rosenblat et al.	-17	+13	0
Kipnes et al.	-26	+13	0
Rosenstock et al.	-24	+9	+4

Effetto di rosiglitazone (8 mg) sui lipidi in studi randomizzati e controllati

	Trigliceridi	Colesterolo HDL	Colesterolo LDL
Fonseca et al.	+2	+8	+16
Gomez-Perez et al.	-5	+13	+16
Raskin et al.	-19	+9	+12

Le variazioni sono espresse in %.

mento della funzione endoteliale (riduzione proteina C-reattiva; incremento della biodisponibilità di NO)¹¹.

Un recente studio retrospettivo conferma l'ipotesi di un effetto protettivo dei GTZ sulla progressione della nefro-



patia in pazienti con diabete tipo 2, anche se mancano studi prospettici a sostegno di questa interessante ipotesi.

Due studi controllati in doppio cieco hanno valutato gli effetti dei GTZ sulla vasodilatazione endotelio-dipendente, giungendo a risultati contrastanti, mentre uno studio controllato contro placebo ha mostrato una riduzione della progressione dello spessore intima-media della carotide comune in pazienti diabetici tipo 2 trattati con rosiglitazone, suffragando l'ipotesi di un effetto diretto sulla parete vasale di tale farmaco.

Lo studio PROactive ha dimostrato la possibilità di prevenire l'evoluzione della macroangiopatia diabetica in pazienti con diabete di tipo 2 gravemente compromessi. È ipotizzabile che tale beneficio possa aversi anche in soggetti diabetici con complicanze di grado minore o ancora privi di complicanze, ma al momento tali conclusioni non sono possibili. Certamente i risultati di due studi prospettici (il *Prospective Pioglitazone Clinical Trial in Macrovascular Events* e il *Rosiglitazone Evaluated for Cardiac Outcomes and Regulation of Glycaemia in Diabetes*) potranno fornire risposte in tal senso.

Sicurezza e tollerabilità dei tiazolidinedioni

L'uso dei GTZ è associato, come già riportato, ad un incremento del peso corporeo, riscontrabile in pressoché tutti i pazienti, mentre un sottogruppo presenta espansione del volume plasmatico e ritenzione idrica, che porta ad edema periferico. Abbiamo già ampiamente accennato al problema dell'incremento del peso corporeo legato ad una positiva redistribuzione del grasso dal distretto viscerale a quello sottocutaneo. La frequenza con cui l'edema si manifesta è riportata fra il 4 ed il 6%. Nello studio PROactive, edema periferico si è manifestato nel 21,6% dei soggetti trattati rispetto al 13% dei soggetti di controllo.

L'aumento di peso corporeo e la ritenzione idrica sono stati associati ad una maggiore incidenza di insufficienza cardiaca nei pazienti trattati con GTZ in associazione con insulina. I dati della *European Agency for the Evaluation of Medicinal Products* riportano un incremento di 2,5 volte di scompenso cardiaco congestizio nei pazienti in terapia combinata con GTZ ed insulina rispetto a quelli in sola terapia insulinica. Per questi motivi in Europa la terapia insulinica è considerata una controindicazione all'uso dei GTZ. A parte questa controindicazione, esiste tuttora il dibattito se il trattamento con GTZ possa determinare un incremento dei casi di scompenso cardiaco. Anche su questo aspetto ci viene a sostegno lo studio PROactive: in tale studio i casi di scompenso cardiaco sono stati superiori nel gruppo trattato (10,8%

rispetto al gruppo di controllo (7,5%), ma la mortalità per scompenso cardiaco era sovrapponibile nei due gruppi (0,96% vs. 0,84%). Altri studi hanno evidenziato un minor rischio di scompenso cardiaco in pazienti trattati con GTZ¹². Una recente analisi ha mostrato una ridotta mortalità in pazienti trattati con GTZ e con una storia pregressa di insufficienza cardiaca, pur in presenza di un tasso di ospedalizzazione per scompenso cardiaco lievemente superiore¹³.

Anche in questo caso, in assenza di dati conclusivi, sembra giustificata una prudenza dell'uso di GTZ in pazienti a rischio elevato di scompenso cardiaco, mentre l'appartenenza a classi NYHA (*New York Heart Association Classification*) I e II non risulta motivo di preoccupazione. L'epatotossicità da troglitazone è risultata essere un effetto idiosincrasico al farmaco piuttosto che un effetto di classe. Ciononostante appare giustificato monitorare gli enzimi epatici nei pazienti che assumono pioglitazone o rosiglitazone, mentre l'uso è controindicato nei soggetti con alterazione della funzione epatica. Un discorso a parte riguarda l'epatopatia steatosica non alcolica, strettamente associata al diabete di tipo 2. In numerosi studi i GTZ si sono rivelati efficaci nel ridurre l'accumulo di grassi a livello epatico in pazienti con diabete di tipo 2 ed in pazienti con lipodistrofia associata all'uso di terapia antiretrovirale. Tali evidenze sono in accordo con il riscontro clinico di una tendenza a normalizzazione degli enzimi epatici, piuttosto che ad un loro incremento durante terapia con pioglitazone e rosiglitazone. Di tale effetto positivo vi sono anche evidenze istologiche¹⁴.

Conclusioni

Dai dati riportati appare evidente come questa classe di farmaci abbia aperto nuove prospettive nella terapia del diabete di tipo 2. Se infatti il problema della terapia di questa malattia non è rappresentato solo dal controllo della glicemia ma anche del profilo lipidico, dell'insulinoresistenza, della adiposità viscerale e da tutti quei fattori infiammatori che determinano ed incrementano il profilo di rischio cardiovascolare in questi soggetti, i GTZ hanno potenzialità terapeutiche del tutto innovative. Forse per la prima volta possiamo parlare di farmaci per la terapia del diabete di tipo 2 e non solo dell'iperglicemia. Sono certamente affascinanti le prospettive che gli studi sperimentali vanno fornendo a noi diabetologi che operiamo nella quotidianità con i pazienti¹⁵. Non vanno certamente trascurate le possibili ricadute in termine di prevenzione e mantenimento di una adeguata funzionalità della β -cellula, anche se non è sostenibile una prevenzione esclusivamente o principalmente farmacologica, ma deve essere perseguito con tenacia un intervento su-

gli stili di vita. Forse in categorie particolarmente a rischio l'associazione di intervento non farmacologico e farmacologico può risultare efficace anche in termini di rapporto costo/benefici, sebbene siano necessari studi adeguati. In coloro che hanno già una diagnosi di diabete questa classe di farmaci rappresenta sicuramente una nuova opportunità terapeutica, che appare più efficace quanto più precoce è l'utilizzo. In questa logica dobbiamo unire gli intenti per giungere ad una diagnosi più precoce possibile, laddove un mantenimento nel tempo di valori glicemici adeguati si traduce in una riduzione significativa delle complicanze a lungo termine. I GTZ hanno dimostrato sia sperimentalmente che clinicamente di ridurre l'insulinoreistenza e incrementare la secrezione residua di insulina; aspettiamo pertanto con estremo interesse studi prospettici che ci possano indirizzare verso un utilizzo precoce dei GTZ. Al momento possiamo avvalerci delle evidenze disponibili per indirizzare tali farmaci verso particolari tipologie di pazienti, come quelli ad elevato rischio cardiovascolare, con microalbuminuria e gli anziani. Un uso oculato di questa classe di farmaci permetterà di ottenere una maggiore efficacia clinica con un rapporto costo/beneficio favorevole.

Bibliografia

- ¹ Yki-Järvinen H. *Thiazolidinediones*. N Engl J Med 2004;351:1106-18.
- ² Berger J, Moller DE. *The mechanism of action of PPARs*. Annu Rev Med 2002;53:409-35.
- ³ Picard F, Auwerx J. *PPAR(gamma) and glucose homeostasis*. Annu Rev Nutr 2002;22:167-97.
- ⁴ Nadra AR, Freeman K, Ambery P. *Long term glycaemic control with rosiglitazone as monotherapy*. Diabetes 2004;53(Suppl 1):P116.
- ⁵ Viberti G, Kahn SE, Greene DA, Herman WH, Zinman B, Holman RR, et al. *A diabetes outcome progression trial (ADOPT)*. Diabetes Care 2002;25:1737-43.
- ⁶ Czoski-Murray C, Warren E, Chilcott J, Beverley C, Psyllaki

- 
- MA, Cowan J. *Clinical effectiveness and cost-effectiveness of pioglitazone and rosiglitazone in the treatment of type 2 diabetes: a systematic review and economic evaluation*. Health Technol Assess 2004;8:1-91.
 - ⁷ Bailey CJ. *Treating insulin resistance in type 2 diabetes with metformin and thiazolidinediones*. Diabetes Obes Metab 2005;7:675-91.
 - ⁸ Goldberg RB, Kendall DM, Deeg MA, Buse JB, Zagar AJ, Pinaire JA, et al., for the GLAI Study Investigators. *A comparison of lipid and glycemic effects of pioglitazone and rosiglitazone in patients with type 2 diabetes and dyslipidemia*. Diabetes Care 2005;28:1547-54.
 - ⁹ Massi Benedetti M. *Considerazioni cliniche sui risultati aggiornati dello studio PROactive*. Media 2005;4:28.
 - ¹⁰ Lautamaki R, Airaksinen KE, Seppanen M, Toikka J, Luotolahti M, Ball E, et al. *Rosiglitazone improves myocardial glucose uptake in patients with type 2 diabetes and coronary artery disease*. Diabetes 2005;54:2797-94.
 - ¹¹ Bakris G, Viberti G, Weston WM, Heise M, Porter LE, Freed MI. *Rosiglitazone reduces urinary albumin excretion in type II diabetes*. J Hum Hypertens 2003;17:7-12.
 - ¹² Tang WH, Francis GS, Hoogwerf BJ, Young JB. *Fluid retention after initiation of thiazolidinedione therapy in diabetic patients with established chronic heart failure*. J Am Coll Cardiol 2003;41:1394-8.
 - ¹³ Masoudi FA, Inzucchi SE, Wang Y, Havranek EP, Foody JM, Krumholz HM. *Thiazolidinediones, metformin, and outcomes in older patients with diabetes and heart failure: an observational study*. Circulation 2005;111:583-90.
 - ¹⁴ Promrat K, Lutchman G, Uwaifo GI. *A pilot study of pioglitazone treatment for non-alcoholic steatohepatitis*. Hepatology 2004;39:188-96.
 - ¹⁵ Giannini S, Serio M, Galli A. *Pleiotropic effects of thiazolidinediones: taking a look beyond antidiabetic activity*. J Endocrinol Invest 2004;27:982-91.

Parole chiave

Diabete mellito • Monitoraggio glicemico • *Point of care testing*

Key words

Diabetes • *Self-monitoring of blood glucose* • *Point of care testing*

Riassunto

Il *Point of care testing* rappresenta una modalità di erogazione di prestazioni diagnostiche chimico-cliniche presso il luogo di cura, ambulatorio medico o domicilio che sia, che consente l'utilizzo immediato del dato biochimico. È particolarmente utile nella gestione del diabete mellito in considerazione del fatto che questa malattia viene gestita prevalentemente a domicilio e nell'ambito delle cure primarie. In questo articolo ne verrà discussa l'importanza e verranno presentate le tecnologie disponibili.

Summary

Point of care testing is representative of organisational model to testing of biochemical parameters with devices that provide rapid results; so data can be immediately used in clinical care. It is particularly relevant for management of diabetes mellitus because this disease is largely relegated to the outpatient setting, including personal self-care at home and practice care carried out by family physicians. The following review examines the role of point of care testing and the devices used for.

Introduzione

In un interessante articolo comparso nel 2000 Marc Rivo descriveva ciò che sarebbe stato indispensabile possedere per esercitare al meglio la professione medica nel nuovo millennio¹.

Giorgio Carlo Monti

Medico di Medicina Generale,
Società Italiana di Medicina Generale

Corrispondenza monti.giorgio.carlo@simg.it

Point of care testing del paziente diabetico

Sezione formativa – Articolo 1

Ai medici veniva richiesta la capacità di porsi nella pratica con un atteggiamento mentale pro attivo per imparare a misurare ed a migliorare la qualità delle cure, ai pazienti di partecipare attivamente alla gestione della propria salute. I medici avrebbero dovuto:

1. coordinare e gestire specifici gruppi di popolazione malata valutando la qualità delle cure e la soddisfazione del paziente;
2. implementare nuove forme organizzative per gestire al meglio i contatti ed i follow-up del paziente cronico;
3. saper sfruttare al meglio le opportunità che le innovazioni tecnologiche avrebbero offerto.

Questa particolare attenzione posta al miglioramento della qualità delle cure nella gestione del paziente cronico era ed è ampiamente giustificata dalla elevata prevalenza di alcune patologie che comportano grandi carichi di lavoro e costi rilevanti. Se analizziamo il *case mix* diagnosi/volumi dell'attività della medicina generale scopriremo come il 20% delle patologie in realtà rappresentano l'80% e più dell'attività quotidiana². Fra queste patologie la più frequente è rappresentata dal diabete. Il Medico di Medicina Generale (MMG) è certamente il più qualificato per gestire le malattie croniche. Sono le caratteristiche distintive di questa professione – rapporto di fiducia, continuità e coordinamento – che lo sostanziano e che fanno di questo professionista il miglior alleato del paziente cronico. È anche altrettanto vero però che nella realtà predominano modelli gestionali tradizionali costruiti per erogare cure all'acuto (medicina di attesa), modelli che mal di prestano all'assistenza delle malattie croniche. Una maggior attenzione all'implemen-

Aggiornamento e Formazione in Diabetologia e Malattie Metaboliche

MEDIA

tazione di progetti di *disease management* può risolvere questa contraddizione³.

L'obiettivo di migliorare le cure delle malattie croniche si raggiunge infatti attraverso la misurazione di *outcomes*, la gestione del percorso secondo concetti di *shared care*, il coinvolgimento attivo del paziente, l'implementazione di idonei modelli organizzativi e l'utilizzo delle moderne tecnologie.

Il *reengineering* della modellistica gestionale del paziente cronico comporta una ridefinizione delle tradizionali *locations* di erogazione delle cure che oggi deve prevedere quattro assetti organizzativi:

1. *hospital care*,
2. *practice care*,
3. *home care*,
4. *personal care*.

In ognuna di queste realtà si dovrà poter usufruire di quanto serve agli operatori ed al paziente (risorse umane, tecnologia, ecc.) per la gestione quotidiana ed il monitoraggio della malattia.

II Point of care testing

Per la necessità di poter disporre di accertamenti analitici in tempi brevi e grazie alla disponibilità di nuovi ed idonei supporti tecnologici si è sviluppata in questo ultimo decennio la diffusione di strumenti di *Point of care testing* (POCT), altrimenti denominati *Near patient testing* (NPT) o *Bedside testing*⁴.

Con il termine POCT si intende "ogni analisi effettuata in un ambiente clinico o al domicilio del paziente il cui risultato sia disponibile senza ricorrere ai laboratori analitici e sufficientemente rapido da incidere sulla gestione della malattia"⁵.

Prevede la dislocazione dei sistemi analitici in prossimità "del punto di cura" (dove si trova in quel momento il malato), sia esso l'ospedale, l'ambulatorio o il domicilio del paziente, ovvero al di fuori del suo contesto usuale quale quello del laboratorio analisi.

Quello del *point of care* è un approccio alla gestione della diagnostica *in vitro* finalizzato alla riduzione del *turn around time*, al rafforzamento di decisioni cliniche basate su dati ancora più sicuri, all'integrazione immediata dell'esame clinico con la diagnostica, al monitoraggio delle patologie croniche, al risparmio ed alla riduzione dello spreco di risorse.

Il concetto di POCT si è prestato a differenti interpretazioni in funzione di chi ne sostiene la necessità ed è rappresentato da un'ampia varietà di modelli operativi realizzati in base alle necessità organizzative e del contesto geografico.

Il POCT rappresenta a partire dagli anni '60, l'evoluzione storica dei sistemi ospedalieri emogasanalitici. È indub-

bio come il suo utilizzo nelle cure ambulatoriali, domiciliari e personali metta in discussione la storica configurazione organizzativa del laboratorio di analisi e della tecnologia diagnostica e di monitoraggio in genere, e come in ogni nuovo modello vada definito chi fa che cosa, come, dove e quando.

Nell'ambito della *personal care* si è ormai consolidato l'uso dei *selftests* (stick urine, glicemia, test coagulazione), che offrono oramai adeguate garanzie di affidabilità e appropriatezza d'impiego.

Nell'ambito della *home care* si stanno avviando le prime sperimentazioni di assistenza domiciliare del malato complesso (vedi ad esempio il progetto POCAHONTAS dell'Istituto dei Tumori di Milano) che prevedono l'utilizzo di tecnologie diagnostiche e di monitoraggio di parametri vitali (esami ematochimici completi, utilizzo saturimetri, ecc.) che invece presentano difficoltà di implementazione per le possibili e non facilmente governabili implicazioni organizzative e gestionali.

La *practice care* ha molta più storia, dalle esperienze dei primi *test in office* in Medicina Generale (MG) degli anni '90⁶ alle più recenti sperimentazioni di utilizzo ambulatoriale di apparecchiature in chimica secca e in chimica umida: ha notevoli possibilità di sviluppo, ma soffre per carenza di investimenti economici.

Nonostante queste difficoltà un'implementazione organizzativa corretta che preveda la responsabilizzazione e l'educazione del paziente, la formazione del personale, la supervisione medica e le idonee verifiche di qualità, unitamente ad un servizio specialistico di *second opinion*, consentono oggi di effettuare prestazioni, anche complesse, al di fuori delle tradizionali *locations* ospedaliere configurando un *managed network* sul tipo di quello inglese (*Pathology Modernization Program*).

La MG non può che avvantaggiarsi dalla implementazioni di POCT che consentono di migliorare l'appropriatezza delle decisioni cliniche e di poter gestire il monitoraggio delle malattie croniche⁷.

Inoltre un'attenta valutazione dei vantaggi derivanti dall'integrazione nella pratica clinica delle attività dei POCT ne giustifica ampiamente la diffusione soprattutto in considerazione delle opportunità che i progetti di *Clinical Governance* oggi offrono (Tab. I).

II Point of care testing e diabete

Nella gestione della malattia diabetica dove si deve coniugare l'approccio condiviso, la gestione del processo, l'utilizzo ottimale della tecnologia, la *compliance* del paziente⁸, le evidenze dell'importanza del monitoraggio glicemico nel paziente diabetico⁹ offrono un eclatante esempio dell'importanza del POCT¹⁰⁻¹³.



zionale; un'ampia disamina delle tecnologie in discussione si può trovare ai seguenti indirizzi:
http://www.diabetesnet.com/diabetes_technology/in-

Tabella I. Vantaggi derivati dall'implementazione di procedure e tecnologie di *Point of care testing*.

Vantaggi clinici	Vantaggi economici
Abbreviazione tempi di <i>decision making</i>	Riduzione del numero di visite ambulatoriali
Rapido avvio di un trattamento	Riduzione dei giorni di degenza ospedaliera
Maggior aderenza al trattamento	Riduzione ospedalizzazioni non necessarie
Ottimizzazione di un trattamento	Maggior deospedalizzazione precoce
Riduzione delle complicanze	Ottimizzazione dell'utilizzo dei farmaci
<i>Empowerment</i> del paziente	Minor spreco utilizzo dei farmaci
Maggior soddisfazione del paziente	Riduzione impiego risorse umane
Maggior <i>compliance</i> del paziente	Riduzione costi complicanze

Il monitoraggio glicemico svolto secondo procedure standardizzate¹⁴ permette di:

1. perseguire gli obiettivi terapeutici stabiliti (livelli glicemici da raggiungere e mantenere);
2. valutare l'efficacia della terapia;
3. identificare e trattare le urgenze;
4. valutare l'impatto dell'alimentazione e dell'attività fisica sul compenso glicemico;
5. modificare la terapia in rapporto a variazioni dell'attività fisica;
6. gestire situazioni a rischio (malattie intercorrenti);
7. correggere in tempo reale eventuali errori;
8. responsabilizzare il paziente.

La tecnologia del POCT riservata alla gestione del paziente diabetico prevede test di primo livello e di secondo livello (Tab. II).

I test di primo livello sono tradizionalmente la misurazione della glicemia e lo stick urine, oggi prevalentemente utilizzati dai pazienti stessi. Le tecnologie di secondo livello sono: il monitoraggio continuo della glicemia, la misurazione emoglobina glicata, lo *screening* delle urine per la microalbuminuria, alcuni recenti strumenti di *screening* delle complicanze¹⁵.

Prima del 1975 il monitoraggio effettuato dai pazienti prevedeva l'analisi dei chetoni e del glucosio nell'urina; dalla metà degli anni '80 il test del glucosio urinario è stato sostituito dal test della glicemia capillare; oggi il monitoraggio continuo della glicemia nelle 24 ore (mini-invasivo e non invasivo) è una realtà¹⁶⁻¹⁸. In un futuro molto prossimo grazie a sensori ad infrarossi, spettroscopi ad impedenza, sensori transdermici, i pazienti diabetici potranno certamente disporre di un piccolo dispositivo simile ad un orologio che li avviserà di un'imminente ipoglicemia, calcolerà la media glicemia giornaliera e settimanale, segnalerà quando e quanta terapia assumere.

Esistono numerosi tipi di apparecchi, dai più semplici ai più sofisticati, realizzati per offrire un valido aiuto ge-

[dex.php](http://www.mendosa.com/meters.htm), e <http://www.mendosa.com/meters.htm>.

Numerosi studi hanno dimostrato la validità di questo modello organizzativo dimostrando un miglioramento degli *outcomes* clinici e della soddisfazione del paziente con importanti risvolti clinici ed economici¹⁹.

È importante però fare in merito alcune riflessioni:

1. molti diabetici non sono ancora consapevoli di quanto queste piccole apparecchiature possano essere d'aiuto nel gestire la propria malattia;
2. spesso i pazienti sono abbandonati a se stessi, non vengono adeguatamente istruiti né responsabilizzati nell'uso degli apparecchi di monitoraggio;
3. la scelta degli apparecchi viene spesso delegata a farmacisti, o ad amministrativi di distretto;
4. gli apparecchi prodotti spesso non sono adatti alle esigenze del paziente.

È sempre opportuno sottolineare quanto sia importante l'educazione e la responsabilizzazione del paziente. Questa componente fondamentale della gestione del malato cronico viene spesso trascurata; per abitudine si privilegia maggiormente il momento terapeutico piuttosto che quello educativo. Accade però che anche la gestione ottimale del rapporto con il paziente spesso non dia i frutti auspicati. Sono state proposte numerose soluzioni che possono supportare la difficoltà di gestione del diabete da parte del paziente: la "terapia di gruppo"²⁰, il *case manager*^{21,22}, l'utilizzo di internet²³ o della telemedicina. In merito alla tecnologia va detto come spesso i glucometri siano visti dalle aziende produttrici solo come fonte di reddito e non come un vero e reale aiuto al paziente. Le scelte di marketing spesso portano a realizzare apparecchi complicati o che offrono informazioni incomprensibili, incoerenti, senza scopo, senza vere

correlazioni con le cose che sono veramente importanti per un diabetico: l'alimentazione, l'esercizio fisico, la terapia insulinica e farmacologica. Un primo tentativo di



Tabella II. Point of care testing nella malattia diabetica.

Test di primo livello

Determinazione glicemia capillare	Accu-Chek (Roche Diagnostics), Sensorex (Metertech Inc.), OneTouch (Life-Scan), Glucometer (Bayer Diagnostics), GlucoCard (Menarini Diagnostics), TrueTrack (Home Diagnostics Inc.), SideKick (Home Diagnostics Inc.), FreeStyle (Therasense), Precision Xtra (Abbott Laboratories), Ascensia (Bayer Diagnostics), Logic (BDMedical), Advance (Hypoguard), Checkmate Plus (Cascade Medical)
Determinazione glicemia capillare non invasiva	Light-Touch (Light-Touch Medical Inc.), GlucoNIR (NIR Diagnostics), OptiScan (Optiscan Biomedical Corporation), Sensys GTS (Sensys Medical Inc.), Sentek (Sentek Group Inc.), SpectRx (SpectRx Inc.), GlucoScope (Visual Pathways Inc.), Retinal Blood Analyzer (Fovioptics), RetiTech (RetiTech Inc.)
Test per la determinazione del glucosio nell'urina	Glukur-Test (Roche Diagnostics), Diabur-Test 5000 (Roche Diagnostics), Clinitest (Bayer Diagnostics), Clinistix (Bayer Diagnostics), Diastix (Bayer Diagnostics)
Test per la determinazione dei corpi chetonici nell'urina	Ketur-Test (Roche Diagnostics), Ketone Care (Home Diagnostics Inc.), Ketostix (Bayer Diagnostics)
Test per la determinazione combinata del glucosio e dei corpi chetonici nell'urina	Gluketur-Test (Roche Diagnostics), Keto-Diabur-Test 5000 (Roche Diagnostics), Keto-Diastix (Bayer Diagnostics)
Test di determinazione multipla nell'urina	Combur Test (Roche Diagnostics)

Test di secondo livello

Monitoraggio continuo non invasivo della glicemia	Dream Beam (Futrex Company), SugarTrac (LifeTrac Systems Inc.), GlucoWatch (Animas Corp.), SDMS (Sontra Medical Corporation)
Monitoraggio continuo mini invasivo della glicemia	GlucoOnline (Disetronic Medical Systems), GlucoDay S (Menarini Diagnostics), FreeStyle Navigator Glucose Monitor (Therasense), DexCom, STS e LTS (DexCom Company), Animas (Animas Corp.), Guardian (Medtronic's), MiniMed (Medtronic's), Sensor SMSI (Sensors for Medicine and Science), Glucose Biosensor (Synthetic Blood International)
Misurazione emoglobina glicata	A1cAtHome (FlexSite Diagnostics Inc.), A1cNow (Metrica Inc.), DCA2000 (Bayer Diagnostics)
Ricerca microalbuminuria	Micral-Test (Roche Diagnostics), DCA2000 (Bayer Diagnostics)
Ricerca complicanze neurologiche	NeuroQuick

L'elenco dei prodotti elencati è indicativo, non vuole né può essere esaustivo in considerazione della grandissima varietà di prodotti commercializzati. Molti dei prodotti sopraelencati sono reperibili solo nel mercato anglosassone.

integrare questi aspetti è costituito dal progetto "Circle of Care" di Roche che si pone come obiettivo di fornire al paziente gli strumenti per il monitoraggio, l'analisi dei dati di autocontrollo ed i sistemi di somministrazione di insulina.

È però importante sottolineare come la tecnologia rap-

presenti soprattutto uno strumento di comunicazione, offrendo una ragione in più per gli operatori coinvolti nella gestione del processo di cura (infermieri, medici ecc.) per interagire confrontandosi e integrare le loro professionalità.

L'immediatezza del risultato discusso faccia a faccia ha dimostrato di possedere un grosso impatto nei confronti del paziente ed è percepito come un modo di condividere le decisioni. Già in passato si è dimostrato l'impatto positivo, in termini di *outcomes*, derivante dalla condivisione delle informazioni e dalla partecipazione attiva.



Little, ancora recentemente, ha dimostrato che il paziente si aspetta di essere informato e di essere coinvolto come partner nella gestione della sua malattia²⁴.

I medici e gli operatori che utilizzano i POCT valutano positivamente la possibilità di migliorare gli *outcomes* e la compliance del paziente accelerando considerevolmente il *decision making* clinico, anche se generalmente vedono i *point of care* prevalentemente come un modo per risparmiare tempo (visite, telefonate, esami, ecc.) e "liberarsi" del paziente. La disponibilità immediata di informazioni incentiva inoltre la comunicazione faccia a faccia non solo tra i pazienti ed i medici ma anche tra gli stessi operatori sanitari (MMG, specialisti ecc.). Questa pratica clinica è realmente "incentrata sul paziente", consente di soddisfare alla necessità immediate del singolo malato e di personalizzare in tempo reale le cure, fornendo, inoltre, grosse opportunità per iniziative di prevenzione e promozione della salute.

Conclusioni

Negli ultimi vent'anni si è assistito ad uno sviluppo tecnologico senza precedenti, che si è tradotto in un mutamento sostanziale del modo di concepire medicina. Il sapiente utilizzo dei POCT ha contribuito ad annullare quella sorta di gap tra il cospicuo patrimonio scientifico e tecnologico peculiarità ospedaliera, e il livello qualitativo della prestazione medica nel contesto del territorio, vale a dire proprio là dove il paziente e il suo medico vivono e condividono il percorso di molte malattie.

Bibliografia

- 1 Rivo ML. *Practicing in the new millennium: Do you have what it takes?* Fam Pract Manag 2000;7:35-40.
- 2 Kibbe DC, Johnson K. *Do it yourself disease management.* Fam Pract Manag 1998;5:34-42.
- 3 Kibbe DC. *Disease management: who's caring for your patients.* Fam Pract Manage 1998;44-9.
- 4 Price CP. *Point of care testing.* BMJ 2001;322:1285-7.
- 5 Hobbs R. *Near patient testing in primary care.* BMJ 1996;312:263-4.
- 6 Di Pietra S, Ferrara F, Frangipane G, Gasparin A, Muezzin P, Scaramazza C. *La piccola tecnologia per l'ambulatorio del medico generale.* Monografia SIMG 1985;3:9-35.
- 7 Delaney BC, Hyde CJ, McManus JR, Wilson S, Fitzmaurice DA, Jowett S, et al. *Systematic review of near patient test evaluations in primary care.* BMJ 1999;319:824-7.
- 8 Brown JB, Harris SB, Webster-Bogaert S, Porter S. *Point of care testing in diabetes management: What role does it play?* Diabetes Spectrum 2004;17:244-8.
- 9 Renard E. *Monitoring glycemic control: the importance of self-monitoring of blood glucose.* Am J Med 2005;118:12S-9S.
- 10 Diabetes Control and Complications Trial Research Group. *The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long term complications in insulin-dependent diabetes mellitus.* N Engl J Med 1993;329:977-86.
- 11 UKPDS Group. *Intensive blood glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes.* Lancet 1998;352:837-53.
- 12 Gallichan M. *Self monitoring of glucose by people with diabetes: evidence based practice.* BMJ 1997;314:964-7.
- 13 Crossland NJ. *Self monitoring of glucose by people with diabetes: evidence based practice.* BMJ 1997;315:184.
- 14 Mayfield J, Havas S. *Self-control: a physician's guide to blood glucose monitoring in the management of diabetes.* American Academy of Family Physicians, Monograph 2004.
- 15 Ziegler D, Siekierka-Kleiser E, Meyer B, Scheweers M. *Validation of a novel screening device (NeuroQuick) for quantitative assessment of small nerve fiber dysfunction as an early feature of diabetic polyneuropathy.* Diabetes Care 2005;28:1169-74.
- 16 Diabetes Research in Children Network (DirecNet) Study Group. *Youth and parent satisfaction with clinical use of the GlucoWatch G2 biographer in the management of pediatric type 2 diabetes.* Diabetes Care 2005;28:1929-35.
- 17 Garg S, Zisser H, Schwartz S, Bailey T, Kaplan R, Ellis S, et al. *Improvement in glycemic excursion with a transcutaneous, real time continuous glucose sensor.* Diabetes Care 2006;29:44-50.
- 18 Klonoff DC. *Continuous glucose monitoring: roadmap for 21st century diabetes therapy.* Diabetes Care 2005;28:1231-9.
- 19 Grieve R, Beech R, Vincent J, Mazurkiewicz J. *Near patient testing in diabetes clinics: appraising the costs and outcomes.* Health Technology Assessment 1999;3:1-74.
- 20 Jaber R, Braksmayer A, Trilling J. *Group visits for chronic illness care: models, benefits and challenges.* Fam Pract Manag 2006;13:37-40.
- 21 Eichner H. *Controlling costs and improving diabetes care.* Case Manage 2002;13:75-7.
- 22 Mullahy C. *The challenge of noncompliance for case managers.* Case Manage 2005;16:52-4.
- 23 McMahon GT, Gomes EH, Hickson Hohne S, Ming-Jye Hu T, Levine BA, Conlin PR. *Web-based care management in patients with poorly controlled diabetes.* Diabetes Care 2005;28:1624-9.
- 24 Little P, Everitt H, Williamson I, Warner G, Moore M, Gould C, et al. *Preferences of patients for patient centred approach to consultation in primary care: observational study.* BMJ 2001;322:468-72.



Sezione di autovalutazione

1. Con il concetto di *Point of care testing* si intende:

- il luogo di accesso dei centri unici di prenotazione
- l'effettuazione di test biochimici presso il luogo di cura
- un sistema di misurazione della qualità delle cure
- un indice di sensibilità di un test biochimico
- il laboratorio di analisi di una struttura accreditata

2. Come viene altrimenti definito nel mondo anglosassone il *Point of care testing*?

- bed side care*
- personal care testing*
- personal self-test*
- near patient testing*

3. Cosa si intende per monitoraggio continuo della glicemia?

- la quotidiana misurazione della glicemia
- la misurazione quotidiana della glicemia post-prandiale
- la misurazione periodica della glicemia nelle 24 ore
- la misurazione della glicemia secondo le linee guida

4. Quali fra questi rappresenta un importante vantaggio nell'implementazione di un *Point of care testing*?

- riduzione del numero di visite specialistiche ambulatoriali
- ottimizzazione della terapia farmacologica
- maggior aderenza al trattamento dietetico
- abbreviazione dei tempi di correzione della terapia farmacologica
- tutte le precedenti

Parole chiave

Diabete mellito tipo 2 • Obiettivi terapeutici

Key words*Type 2 diabetes • Therapeutic targets***Riassunto**

Proponiamo con questo scritto una sintesi delle nuove evidenze in campo diabetologico e delle patologie concomitanti. Nel diabete tipo 2 esiste una molteplicità di fattori etiopatogenetici. Allo stesso modo l'approccio terapeutico deve essere esteso e comprensivo di tutte le componenti associate. La lezione che ci viene dai trial e dagli studi di vario tipo ci dà la certezza sull'origine delle complicanze e dei segni che le precedono negli anni. Nel campo del puro aspetto metabolico, rispetto ad un recente passato, si fanno avanti interessanti intersezioni tra l'iperglicemia e i danni da stress ossidativo.

Oltre al dato glicemico mattutino si valorizzano i concetti di glicemia post-prandiale e di emoglobina glicosilata.

Nel campo dell'ipertensione arteriosa, si propugna la messa in atto di quelle che sono ormai evidenze certe e certificate: i valori target sono quelli più bassi possibile.

I farmaci per ottenere questi obiettivi spesso sono in associazione e usati allo scopo di valorizzarne il ritorno di protezione che offrono nei diversi apparati.

La ricerca del dato microalbuminurico costituisce il primo baluardo a difesa del rene, dell'occhio, del microcircolo in genere.

I livelli di colesterolo nel diabetico di oggi dovranno essere sempre più bassi.

Pochi sono i soggetti che assommano fattori di rischio cardiovascolari in quantità maggiore rispetto a quelli di un diabetico.

Rimane da compiere una grande opera per tutti quelli che si occupano di diabete: condividere i nuovi obiettivi, saperli

Target terapeutici nel diabete mellito tipo 2 dalle evidenze alla pratica clinica

*Una strategia globale
di approccio contro
l'epidemia di diabete tipo 2*

Sezione formativa – Articolo 2

applicare con la complicità del paziente. Ridurre le invalidità che accompagnano la storia naturale della malattia.

Summary

This article presents a summary of the new evidence in diabetology and associated pathologies. In type 2 diabetes there are a great number of ethiopathogenetic factors. Similarly, therapeutic approach must be broad and inclusive of all associated components. The lesson learned from trials and studies of various types gives us the certainty of the origins of complications and the signs that precede them during the years.

As regards hyperglycaemia the evidence of what is how certain and artificial is proposed: lowest values are the target.

In addition to the fasting glycaemic level the concepts of post-prandial glycaemia and "HbA_{1c}" are gaining importance.

As regards "Hypertension" the evidence of what now certain and certified is proposed: lowest values are the target.

Drugs to obtain these objectives are often in combination and used with the aim of accentuating the return of protection they give to the various organs.

The finding of "microalbuminuria" constitutes the first defence of the kidney, the eye and of the microcirculation in general.

Levels of cholesterol in today's diabetic patient should get lower and lower.

There are few subjects that combine elements of cardiovascular risk in greater amounts than a diabetic patient.

There is still a great deal of work to be done by those who

Corrado Artale

Medico di Medicina Generale, Animatore di Formazione, Responsabile dell'Area Metabolica, Società Italiana di Medicina Generale, Azienda Sanitaria 8, Siracusa

Corrispondenza

c.artale1@virgilio.it.

Aggiornamento e Formazione in Diabetologia e Malattie Metaboliche

MEDIA

study diabetes: sharing new objectives, knowing how to apply them with the help of the patient and reducing the invalidity that accompanies the natural progress of the disease.

Introduzione

Con molta approssimazione, in Europa [dati dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS)], fra venticinque anni, avremo, rispetto alla popolazione generale, il 10% di diabetici tipo 2.

Essere diabetico tipo 2 vuol dire essere un soggetto con malattia cardiovascolare in atto già dalla diagnosi o essere assimilato a chi già un primo evento cardiovascolare lo abbia subito.

Se è vero che, per ogni diabetico nuovo, ci si aspetta una morbilità per malattie cardiovascolari di gran lunga maggiore, rispetto al non diabetico, essa sarà tanto più elevata quanto più nello stesso soggetto convergeranno patologie associate, come l'ipertensione arteriosa, le dislipidemie, l'insulinoresistenza e l'obesità.

Se lo stesso soggetto, poi, presenta una microalbuminuria, noi dovremo ipotizzare un danno per la salute della persona che potrà condurre anche negli anni ad un trattamento dialitico ed una grossa ipoteca per la sua salute e per il sistema sanitario che lo cura.

Nuovi target glicemici nel diabete tipo 2

Nessuno può oggi affermare che non vi sia una stretta correlazione fra compenso glicemico e complicanze micro- e macro-vascolari nella malattia diabetica.

L'*United Kingdom Prospective Diabetes Study* (UKPDS) ed il *Diabetes Control and Complications Trial* (DCCT), due titani degli studi in campo diabetologico, confermano il rapporto diretto tra glicemia e complicanze, soprattutto micro-vasale^{1,2}.

Negli ultimi dieci anni una grossa coorte di studi e di trial dimostra che è la glicemia post-prandiale che si correla di più e più certamente alla mortalità cardiovascolare ed alle complicanze macro-angiopatiche.

Lo studio *Study to Prevent Non-Insulin Dependent Diabetes Mellitus* (STOP-NIDDM), condotto con acarbose, riesce a dimostrare, in maniera molto significativa, che prevenire il rialzo post-prandiale della glicemia conduce ad una minore comparsa di diabete tipo 2 negli intolleranti ai glucidi^{3,4}. Si dimostra, inoltre, come vi sia una minore comparsa di nuovi casi di ipertensione arteriosa, di ispessimento medio intimale e di eventi cardiovascolari.

A confermare e rinforzare il concetto che glicemia più alta equivale a più complicanze, lo studio DAI (Gruppo

di studio AMD-DIAINF-Istituto Superiore di Sanità, *Epidemiologia delle complicanze cardiovascolari nel diabete*) osserva nei diabetici italiani un rapporto stretto fra Hb glicosilata e complicanze micro- e macro-vascolari⁵. Si conferma che la durata della malattia, la qualità del compenso glicemico, la presenza di micro-angiopatia, causano eventi vascolari maggiori in forma autonoma rispetto ai classici fattori di rischio.

Gli indicatori di compenso

Lo studio UKPDS dimostra certa la funzione dell'HbA_{1c} nel correlarsi direttamente a tutte le complicanze del diabete.

A sua volta l'emoglobina glicosilata rappresenta in sé il mare delle variazioni glicemiche sia a digiuno che dopo il pasto.

Studi successivi hanno dimostrato che, per valori di HbA_{1c} < 8,4, sono le glicemie post-prandiali a correlarsi con l'incremento dell'emoglobina stessa^{6,7}.

Altre evidenze, infatti, dimostrano che, perseguendo accuratamente una riduzione delle glicemie post-prandiali con analoghi insulinici rapidi, si aveva una riduzione dell'HbA_{1c} maggiore di quella ottenuta con mezzi terapeutici come la metformina o l'insulina NPH (insulina protaminata), dimostratisi più idonei ad una riduzione della glicemia a digiuno.

In sintesi, per valori d'emoglobina glicosilata fino 8,4, il target terapeutico è quello di correggere le glicemie post-prandiali.

Memoria metabolica

Lo studio *Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications* (EDIC), raccogliendo l'eredità del DCCT, osservando le coorti di pazienti con storia diversa di controllo e compenso metabolico, descrive per la prima volta un fenomeno che in futuro altri ritroveranno nelle loro osservazioni⁸. In pratica si osserva come i periodi di prolungata esposizione a concentrazioni elevate di glucosio inducano nel soggetto un'alterata memoria metabolica che condiziona negativamente la storia naturale della malattia, anche quando si sia raggiunto e mantenuto un controllo ottimale^{9,10}. A parità di compenso, chi ha sempre curato efficacemente la malattia rimane protetto per lungo tempo dalle complicanze. Chi, invece, ha avuto alterne vicende terapeutiche e proviene da trattamenti che furono poco efficaci, rimane, a parità di compenso ottenuto in tempi successivi, più esposto alla comparsa di complicanze.

Queste osservazioni ribadiscono la necessità di una lotta serrata allo scompenso glicemico per tutta la durata della vita del diabetico.

Nuovi target pressori nel diabete tipo 2

Le evidenze scientifiche, provenienti da tutti gli studi d'intervento, hanno dimostrato che un trattamento molto aggressivo dei valori pressori nel diabetico porta ad una riduzione della comparsa di complicanze di ogni tipo.

Queste evidenze provengono da una lunga teoria di studi, cominciando dai più vecchi ed autorevoli (UKPDS), proseguendo con l'*Hypertension Optimal Treatment (HOT)* (dove una differenza di 4 punti tra 85 e 81 mmHG nella diastolica comporta una riduzione del 50% del rischio cardiovascolare), fino allo studio *Appropriate Blood Pressure Control in Diabetes (ABCD)* che porta ad auspicare un target pressorio nel diabetico non complicato di 130 mmHG di sistolica e di 80 mmHG per la diastolica.

In presenza di danno renale i valori sistolici devono essere inferiori a 125 mmHG.

Non c'è una soglia che dia sicurezza di rischio in questi pazienti. Più bassa è la pressione minori saranno gli eventi attesi.

In molti casi il target pressorio risulta ostico da perseguire. Non sono rari i casi in cui sono necessari anche quattro farmaci diversi solo per la cura dell'ipertensione.

I farmaci antipertensivi ed il diabete

Molto interessanti sono le osservazioni riguardanti le varie possibilità terapeutiche offerte dal mercato del farmaco nei paesi industrializzati e con alto tenore di vita.

Non sembra ancora obsoleto il giudizio scaturito dall'UKPDS, dal *NORDic DILtiazem Study (NORDIL)*, dall'*Intervention as a Goal in Hypertension Treatment (INSIGHT)* ed

Alcuni studi, come il *Bergamo Nephrologic Diabetes Complications Trial BENEDICT*¹¹, dimostrano un'equivalenza nella nefroprotezione per gli ACE (enalapril) e i sartani (telmisartan), altri, come il *Losartan Intervention for Endpoint reduction (LIFE)*, dimostrano una funzione di alta protezione dalle morti per tutte le cause e per l'apparato cardiovascolare, per il losartan confrontato all'atenololo, nei soggetti con ipertrofia ventricolare sinistra a parità di pressione arteriosa.

Interessanti alcune pubblicazioni che attribuiscono ad alcuni sartani l'azione diretta sul metabolismo glicidico (recettori PPAR), sull'abbassamento dell'HbA_{1c} e la riduzione del rischio cardiovascolare.

Per i diuretici, gli ACE e i sartani, ci sono evidenze chiare di sicurezza e vantaggio di impiego.

Per ACE, beta-bloccanti e calcioantagonisti vi può essere maggiore indicazione in sottogruppi di pazienti. Per gli alfa-bloccanti vi è evidente utilità, ma pochi dati sulla prevenzione di micro- e macro-vasculopatie.

In sintesi, tutti i farmaci antipertensivi sono adatti alla cura dei diabetici di tipo 2, ferma restando la capacità del medico di sfruttare effetti, caratteristiche di protezione e tollerabilità che attengono più al singolo caso e alla varie comorbidità.

La necessità di usare più farmaci può essere il mezzo per ottenere vantaggi nella prevenzione di eventi che sono prevedibili, in base alla anamnesi patologica del soggetto.

Target lipidici nel diabete tipo 2

Sono note da qualche tempo le strette relazioni fra diabete tipo 2 e turbe del profilo lipidico.

Per effetto dell'insulino-resistenza, il glucosio, non utilizzato da muscolo e tessuto adiposo, insieme a quello riversato in circolo dagli alterati equilibri epatici, si

Tabella I. Mortalità cardiovascolare e iperglicemia postprandiale. Studi epidemiologici.

<i>Hoom Study</i>	Glicemia a due ore vs. HbA _{1c} miglior predittore di mortalità
<i>Honolulu Heart Program</i>	Glicemia ad 1 ora predice malattia coronarica
<i>Chicago Heart Study Decode (Diabetes Epidemiology: Collaborative Analysis Of Diagnostic Criteria in Europe)</i>	Glicemia a due ore carico orale predice tutte cause di morte Glicemia a due ore OGTT (<i>oral glucose tolerance test</i>) predice morte più di glicemia a digiuno
<i>Coutinho et al.</i>	Glicemia a due ore associata malattie cardiovascolari
<i>Whitehall Study</i>	Glicemia a due ore OGTT predice tutte le cause di morte e le malattie cardiovascolari
<i>Paris Prospective Study</i>	
<i>Helsinki Policemen Study</i>	
<i>Diabetes Intervention Study</i>	Non la glicemia a digiuno ma la post-prandiale sono associate alle malattie cardiovascolari

altri, sul fatto che conti veramente non il come si riduce la pressione ma di quanto.

Aggiornamento e Formazione in Diabetologia e Malattie Metaboliche

trova ad incrementare la produzione di acidi grassi liberi. Il fegato, a fronte dell'esubero di acidi grassi, aumenta la produzione di lipoproteine a bassissima den-



Tabella II. Studi di intervento sulla cura dell'ipertensione nel diabete tipo 2.

UKPDS	<i>United Kingdom Prospective Diabetes Study</i>	ACE vs. beta-bloccanti
SHEP	<i>Systolic Hypertension in the Elderly Program</i>	Diuretico vs. placebo
SYST-EUR	<i>Systolic Hypertension in Europe</i>	Ca-antagonista vs. placebo
HOT	<i>Hypertension Optimal Treatment</i>	Ca-antagonista
HOPE	<i>Heart Outcomes Prevention Evaluation</i>	ACE vs. placebo
ABCD	<i>Appropriate Blood Pressure Control in Diabetes</i>	ACE vs. Ca-antagonista
FACET	<i>Fosinopril vs. Amlodipine Cardiovascular Event Trial</i>	ACE vs. Ca-antagonista
CAPP	<i>CAPtopril Prevention Project</i>	ACE vs. beta-bloccanti
STOP-2	<i>Sweedish Trial in Old Patients with Hypertension-2</i>	Ca-antag. vs. ACE vs. tratt. convenzionale
NORDIL	<i>NORDic DILTiazem Study</i>	Ca-antag. vs. tratt. convenzionale
INSIGHT	<i>International Nifedipine GITS Study: Intervention as a Goal in Hypertension Treatment</i>	Ca-antag. vs. tratt. convenzionale
LIFE	<i>Losartan Intervention for Endpoint Reduction</i>	ACE vs. beta-bloccanti
ALLHAT	<i>Antihypertensive and Lipid Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial</i>	ACE vs. sartanico vs. tiazidico
RENAAL	<i>Reduction in ENdpoints with the Angiotensin II Antagonist Losartan</i>	Sartanico vs. placebo
IDNT	<i>Irbesartan in Diabetic Nephropaty Trial</i>	Sartanico vs. Ca-antag. vs. placebo
IRMA-2	<i>Irbesartan Reduction of Microalbumin-2</i>	Sartanico vs. placebo
BENEDICT	<i>Bergamo Nephrologic Diabetes Complications Trial</i>	ACE +/- Ca-antag. vs. placebo
Barnett et al.	<i>N Engl J Med 2004;351:1952</i>	Sartanico vs. ACE
Steno-2	Intervento multifattoriale intensivo vs. convenzionale	

sità (VLDL). Queste ultime, in presenza di iperglicemia, che agisce da fattore diretto di disfunzione dell'endotelio, danno origine alla produzione di lipoproteine ossidate che sono aggressive e aterogene. Infatti, con l'attivazione delle molecole di adesione [*intercellular adhesion molecule 1* (ICAM), *vascular cell adhesion molecule-1* (VCAM)], si produce una cascata di eventi tipici dell'infiammazione che conducono le particelle lipidiche ad infiltrarsi sotto l'endotelio e a dare origine alla placca.

Questa infausta cooperazione fra due alterazioni metaboliche cruciali, iperglicemia e iperlipemia, determina in pochi anni un pregiudizio dell'omeostasi micro- e macrovascolare nei diabetici di tipo 2.

Si comprende come tutti gli esperti che producono linee guida terapeutiche, nel giro di circa quindici anni, abbiano dovuto riconsiderare più volte i livelli lipidici accettabili in questo tipo di persone.

Da un livello di colesterolo totale raccomandato inferiore ai 200 mg del 1988, nell'*Adult Treatment Panel I* (ATP I), si giunge, con l'ATP II, a dare un target di LDL < 100 mg in chi abbia avuto un evento maggiore.

Nel 2001 l'ATP III stabilisce che tutti i diabetici, indipendentemente dal valore di colesterolo proprio, devono subire un trattamento con farmaci ipolipemizzanti. Nel 2004 l'ATP III propugna un target per il colesterolo LDL < 70 per chi ha subito un precedente evento cardiovascolare^{12 13}.

Le evidenze ormai sono perfettamente concordi nell'affermare che c'è una relazione inversa fra colesterolo LDL e comparsa di eventi vascolari.

Le statine si confermano presidi insostituibili non solo in chi ha valori elevati ma anche in chi ha solamente



avuto la diagnosi di diabete tipo 2. Il *Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS)* dimostra che nel diabetico privo di eventi cardiovascolari noti, il trattamento con atorvastatina riduce il rischio di un primo evento¹⁴. Frena gli ottimismo lo studio *Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT)* che, in ogni caso, attribuisce al diabetico tipo 2 un maggior rischio di eventi, anche quando i fattori di rischio vengono trattati.

In ogni caso l'autorevole *American Diabetes Association (ADA)*, nel gennaio 2004, invita i diabetologi ed i medici a trattare con statine ogni diabetico tipo 2, senza considerare il livello della colesterolemia ed invita a darsi un target del colesterolo LDL sotto i 70 mg.

Prendendone atto, anche in Italia le note dell'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) liberalizzano l'uso delle statine nei diabetici.

Conclusioni

A chi creda che, apprendendo e facendo proprie le raccomandazioni qui esposte, si possa determinare una scomparsa del rischio cardiovascolare intrinseco alla malattia, raccomandiamo di considerare insidiosa in ogni caso l'applicazione pedissequa di tali nuovi target.

Si potrebbe ben dire che è fondamentale sapere quali sono i target e che ci sembra altrettanto raccomandabile fare in modo che si possa raggiungerli.

Si potrebbe affermare allora che bisogna, anche e soprattutto, sapere essere medico per la persona, con la capacità di stabilire un'alleanza spirituale con chi soffre, inducendo cambiamenti radicali che vengano da un'informazione corretta, esponendo i benefici ed i rischi di trattamenti farmacologici aggressivi.

Saper comunicare, condividere strategie con il pieno consenso del cittadino-paziente, sembra al momento l'unica via per rendere realizzabili tali obiettivi.

Per la parte che compete al medico, bisogna imporsi metodi di valutazione come la verifica dei risultati ottenuti e la revisione della qualità.

Le capacità di modificare la storia naturale di questa malattia sta nelle mani di ogni medico, quasi confermando l'antica natura sacra della professione medica.

Donare anni alla vita e conservarne la qualità non sono cose da poco.

Gli studi epidemiologici, i trial terapeutici diventano i punti di partenza per spostare sempre più avanti l'obiettivo di una larga coorte di medici che diventano arcieri sempre più abili nel cogliere non solo il bersaglio della malattia che rende invalidi, ma che lanciano più lontano gli strali della prevenzione.

Una bella sfida.

Bibliografia

- ¹ *Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33).* UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet* 1998;352:837-53.
- ² *The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus.* The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. *N Engl J Med* 1993;329:977-86.
- ³ Chiasson JL, Josse RG, Gomis R, Hanefeld M, Karasik A, Laakso M; the STOP-NIDDM Trial Research Group. *Acarbose for prevention of type 2 diabetes mellitus: the STOP-NIDDM randomised trial.* *Lancet* 2002;359:2072-7.
- ⁴ Chiasson JL, Josse RG, Gomis R, Hanefeld M, Karasik A, Laakso M; the STOP-NIDDM Trial Research Group. *Acarbose treatment and the risk of cardiovascular disease and hypertension in patients with impaired glucose tolerance: the STOP-NIDDM trial.* *JAMA* 2003;290:486-94.
- ⁵ The DAI Study Group. *Prevalence of coronary heart disease in a cohort of type 2 diabetic patients in Italy: the DAI study.* *Diabet Med* 2004;21:738-45.
- ⁶ Avignon A, Radauceanu A, Monnier L. *Nonfasting plasma glucose is a better marker of diabetic control than fasting plasma glucose in type 2 diabetes.* *Diabetes Care* 1997;20:1822-6.
- ⁷ Soonthornpun S, Rattarasarn C, Leelawattana R, Setasuban W. *Postprandial plasma glucose: a good index of glycemic control in type 2 diabetic patients having near-normal fasting glucose levels.* *Diabetes Res Clin Pract* 1999;46:23-7.
- ⁸ Barr CC. *Retinopathy and nephropathy in patients with type 1 diabetes four years after a trial of intensive insulin therapy, by The Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Research Group.* *N Engl J Med* 2000;342:381-9.
- ⁹ Roy S, Sala R, Cagliero E, Lorenzi M. *Overexpression of fibronectin induced by diabetes or high glucose: phenomenon with a memory.* *Proc Natl Acad Sci USA* 1990;87:404-8.
- ¹⁰ Ceriello A, Ihnat MA, Ross K, Sismey A, Green DW, Kaltreider RC, et al. *Evidence for a "memory" of hyperglycemic stress.* San Diego: Oral presentation, ADA Congress, 2005.
- ¹¹ Ruggenti P, Fassi A, Ilieva AP, Bruno S, Iliev IP, Brusegan V, et al. Bergamo Nephrologic Diabetes Complications Trial (BENEDICT) Investigators. *Preventing microalbuminuria in type 2 diabetes.* *N Engl J Med* 2004;351:1941-51.
- ¹² Grundy SM, Cleeman JI, Merz CN, Brewer HB Jr, Clark LT, Hunninghake DB, et National Heart, Lung, and Blood Institute; American College of Cardiology Foundation; American Heart Association. *Implication of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III guidelines.* *Circulation* 2004;110:227-39.
- ¹³ Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of high Blood Cholesterol in Adults. *Executive summary of a*

third report of the National cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). JAMA 2001;285:2486-97.

- ¹⁴ Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN, Hitman GA, Neil HA, Livingstone SJ, et al.; CARDS investigators. *Primary prevention of cardiovascular disease with Atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicentre randomised placebo-controlled trial.* Lancet 2004;364:685-96.



22

- ¹⁵ Pontiroli AE, Giorda B, Velussi M, Assaloni R, Da Ros R, Ceriello A, et al. *Simposio. Nuovi target terapeutici: raggiungibilità pratica degli obiettivi nel diabetico.* Il Diabete 2005;17:235-52.



Sezione di autovalutazione

1. Quali parametri glicemici si associano più strettamente alla mortalità cardiovascolare?

- a. glicemia a digiuno
- b. glicemia post-prandiale
- c. emoglobina glicosilata
- d. emoglobina glicosilata e glicemia a digiuno
- e. emoglobina glicosilata e glicemia post-prandiale

2. Quale forma di compenso glicemico nella storia naturale del diabete adulto ritenete più sicura nella prevenzione delle complicanze?

- a. la più stretta possibile fin dall'inizio della malattia
- b. importante che negli ultimi anni il compenso sia ottimale
- c. una lunga serie di glicemie a digiuno inferiori a 150 mg/dl
- d. una lunga serie di dati glicemici a digiuno e post-prandiali sempre inferiori a 200 mg/dl
- e. una lunga serie di HB glicosilate inferiori a 8,4

3. Quale pressione arteriosa ritenete accettabile in un diabetico tipo 2?

- a. la più bassa possibile
- b. < 130 - < 80
- c. < 125 - < 80 se proteinuria
- d. tutte le precedenti

4. Quale colesterolemia LDL ritieni curabile con statine in un diabetico tipo 2?

- a. > 160 mg/dl
- b. > 130 mg/dl
- c. > 100 mg/dl
- d. > 70 mg/dl
- e. tutte quelle > 70 mg/dl

La prevenzione delle fratture da fragilità in Medicina Generale

La Medicina Generale, di fronte a martellanti campagne mediatiche e al processo di medicalizzazione della società, propone momenti di riflessione critica sull'approccio al problema, sugli obiettivi assistenziali e sull'utilizzo delle risorse per la prevenzione delle fratture da fragilità

Parole chiave

Fratture • Osteoporosi • Prevenzione

Key words

Fracture • Osteoporosis • Prevention

Riassunto

La fragilità ossea senile è solo una delle componenti che concorrono a determinare il rischio di frattura e, con l'avanzare dell'età, il suo ruolo si fa sempre meno importante rispetto alla comorbilità e alle cadute. Valutare e gestire il rischio individuale di frattura e partecipare all'approccio preventivo di popolazione sono compiti del Medico di famiglia.

Summary

Bone fragility is only one of the reasons causing the risk of fracture, and, getting on in years, its role becomes less and less important face to other concomitant disea-



ses and falls.

Managing the individual risk of fracture and taking part to prevention of the population are a task of the general practitioner.

L'aumento della popolazione anziana rende ragione dell'incremento dei dati di morbidità legati a questo fenomeno ed alle problematiche assistenziali che ne derivano; fra queste, le fratture legate al processo d'invecchiamento sono e diventeranno sempre più una criticità, per le problematiche mediche che comportano, ma anche sociali, di assistenza e di utilizzo di risorse.

Uno degli eventi più drammatici, pericolosi e destabilizzanti per una persona anziana e la sua famiglia è certamente una frattura ossea, specie se a livello femorale. È quindi evidente che un *obiettivo professionale del Medico di Medicina Generale (MMG) debba essere la prevenzione delle fratture legate all'età*. La fragilità ossea dovuta a poromalacia deve essere considerata solo una delle componenti che concorrono a determinare il rischio di frattura e, con l'avanzare dell'età, il suo ruolo si fa sempre meno importante rispetto all'instabilità posturale, alla comorbilità, alla frequenza e gravità delle cadute.

Nella prevenzione degli eventi cardiovascolari il medico è impegnato a mantenere bassi i livelli di colesterolo, a volte con l'uso di farmaci, ma non raggiungerebbe alcun obiettivo se non si preoccupasse anche di tenere sotto controllo la pressione arteriosa, il peso corporeo, le abitudini a rischio come fumo e sedentarietà. *Analogamente, nella prevenzione delle fratture, limitarsi al solo intervento sulla densità ossea senza occuparsi del rischio di caduta intrinseco ed estrinseco, dell'alimentazione, dell'attività motoria, dello stile di vita, ecc., non produrrebbe risultati apprezzabili.*

Una caratteristica del MMG è quella di prendersi cura dei suoi assistiti e questo vuole dire prima di tutto prevedere, arginare, difendere e, se possibile, curare, ma sempre ponendosi obiettivi perseguibili, umanamente ed eticamente percorribili. In questa ottica, di fronte ad un paziente con una possibile condizione osteopenizzante prima di tutto deve essere considerato il tempo di esposizione alla noxa, la possibilità che questa determini davvero un'osteoporosi e la probabilità per quel paziente che la fragilità ossea

Stefano Giovannoni

Medico di Medicina Generale, Prato



così determinata possa essere responsabile di un evento fratturoso. La prevenzione delle fratture in soggetti con osteoporosi sistemica diventa così paradigma di una progetto di salute sostenibile, se riesce a coniugare efficacia ed efficienza. La Medicina Generale, di fronte alla visibilità di certe conclusioni e al processo di medicalizzazione della società, pone problemi di utilità pratica dei risultati e di coscienza critica rispetto all'utilizzo delle risorse. Di fronte quindi alle certezze che derivano dai dati sulla riduzione di fratture con l'uso di questo o quel provvedimento, farmacologico o meno, noi proponiamo momenti di riflessione critica. Prima di tutto, *quale obiettivo assistenziale per quella persona, come valutare il rischio di frattura e quali strategie preventive.*

Obiettivo assistenziale

Un fenomeno biologico naturale necessita di un determinato periodo di tempo perché si determini, come anche di particolari condizioni. Nella valutazione post-menopausale del rischio di osteoporosi tenere in considerazione un periodo di amenorrea secondaria di sei o dodici mesi avvenuto all'età di 25 o 30 anni ci sembra di poca rilevanza, anche se è riportato nelle tabelle di valutazione del rischio osteoporotico in menopausa: oltre due decenni di esposizione estrogenica non sono sufficienti a "riparare" il danno provocato da un ipoestrogenismo di dodici mesi? Lo stesso si può dire per l'esposizione a terapie osteopenizzanti: l'attuale ricerca tende ad abbassare molto i tempi di rischio, come per la terapia corticosteroidica, dove la soglia del rischio è stata ridotta da 6 a 3 mesi, mentre è noto che il processo osteoporotico poi si stabilizza ...

Se poi le patologie o le condizioni osteopenizzanti determinassero una franca osteoporosi, deve essere *valutato il rapporto che si può stabilire fra quella osteoporosi ed un possibile futuro evento fratturoso in quella persona, perché il passaggio osteoporosi/frattura non è affatto automatico.* Nella frattura del femore prossimale, la densità dell'osso assume sicuramente un'importanza inferiore rispetto all'evento caduta, all'instabilità posturale e alla comorbilità, mentre nel determinismo dei cedimenti vertebrali la qualità dell'osso riveste un ruolo certamente più centrale¹.

Non ultime, nei porsi obiettivi percorribili e realistici di assistenza, devono essere considerate le condizioni di quella persona. Le strategie per prevenire una frattura saranno molto probabilmente inutili in un allettato e/o con una presumibile aspettativa di vita ridotta, mentre l'attività motoria, la somministrazione di calcio e vitamina D dovrebbero essere perseguite in tutte le persone attive sopra i 65 anni di età².

A complicare il quadro vi è il dato inconfutabile che *la riduzione di densità ossea è un processo che accompagna fisiologicamente l'avanzare dell'età*, per cui capire quando deve diventare obiettivo di assistenza sanitaria non è co-

sa agevole: se la maggior parte degli anziani ha ridotta massa ossea, il rischio di frattura è generalizzato? Ma c'è chi si frattura e chi non si frattura: come posso differenziarlo? Se uso un farmaco che si è dimostrato utile nella riduzione del rischio di frattura, quante persone devo trattare e per quanti anni per ridurre in termini assoluti quel rischio? E per evitare altri rischi? Quel farmaco che si è dimostrato così efficace e sicuro nella sperimentazione *pre-marketing*, lo sarà anche col mio paziente, che presenta altri quadri morbosì, che assume altri farmaci? Poi, fino a quando dovrò continuare a medicalizzare la vita umana? Ha senso, è etico usare farmaci per la prevenzione delle fratture a 90 o a 100 anni come sperimentato con uno degli ultimi farmaci introdotti in commercio?

Sono queste domande che tutti noi dobbiamo porci nel momento in cui ci coglie l'ambizione di gestire positivamente una condizione osteoporotica, che riteniamo a rischio di frattura.

Valutazione del rischio (ovvero densitometria ossea come semplificazione diagnostica)

Non pochi quesiti pone quest'esame, che da qualche anno è diventato il più richiesto nelle cure primarie, per tutta quell'azione di induzione di bisogni veri e fittizi che ha coinvolto anche categorie professionali che non hanno a che vedere con il metabolismo osseo. Domande acritiche di diagnostica densitometrica sono ormai frutto di esasperazioni quasi giornaliere per il MMG. Speriamo che il ridimensionamento della terapia estrogenica sostitutiva (EMA - *European Medicine Evaluation Agency*) possa contribuire ad un ripensamento sugli *screening* densitometrici a tappeto e ad un ritorno a valutazioni professionali clinico-internistiche. La densitometria è uno degli strumenti utilizzabili per la diagnosi di ridotta densità dell'osso, ma il nostro parere è che la sua prescrizione e reiterazione (soprattutto nelle donne più giovani) sia non conforme alle linee guida più accreditate. *Oggi c'è consenso unanime nei ricercatori e nei maggiori istituti governativi nel non considerare la densitometria ossea come esame di screening.* Deve essere considerato un provvedimento diagnostico che si inserisce in una valutazione clinica individuale del rischio osteoporotico, che ha il vantaggio di esprimere un numero che può essere controllato nel tempo, ma anche i limiti insiti nella metodica stessa, nella sua riproducibilità e nell'errore di precisione. L'indagine, infatti, ha importanti problemi di qualità e affidabilità: è esame struttura- e strumento-dipendente, che richiede accuratezza, frequenti tarature e controlli di qualità. Ricordiamo poi che quel "numero", il *Tscore*, fa riferimento ad una ipotetica condizione giovanile di picco di massa ossea in popolazioni campione, quindi lo troverò sempre più ridotto, tanto che non as-

sumerà più valore in tarda età se non confrontato con lo Z-score^{3,4}.

Altri problemi derivano dalla ripetizione dell'esame, dalla impossibilità di confronto se effettuato con strumenti diversi, dall'errore di precisione che può essere maggiore della variazione attesa e quindi coprirlo o enfatizzarla: difficilmente l'esame potrà essermi utile se ripetuto prima di 2-3 anni.

È stato dato un valore predittivo per frattura alla densitometria ossea: quanto dura la previsione? Quale valore attribuire ad una riduzione di densità ossea in funzione dell'età?

Bisogna ricordare che "il numero" della mineralometria ossea computerizzata (MOC), se corretto, dà soltanto un "valore densitometrico" (e nemmeno espresso in unità di volume come ci aspetteremmo, bensì in unità di superficie) non sufficiente per identificare correttamente un soggetto a rischio di frattura e che può tradursi o meno in diagnosi clinica solo dopo un procedimento analitico complessivo che deve prendere in considerazione le possibilità di eventuali osteoporosi secondarie e valutare la presenza dei fattori di rischio personali che hanno un effetto cumulativo nella determinazione del rischio di frattura⁵.

Nasce così l'esigenza di predisporre carte del rischio di frattura, in analogia a quelle cardiovascolari, per valutare e quantificare la stratificazione del rischio individuale. Sappiamo che alcuni fattori aumentano il rischio fratturativo mediante la riduzione della densità ossea (sesso femminile, inadeguato apporto di calcio con la dieta, menopausa precoce) altri facilitando le cadute (età, disabilità, abuso di benzodiazepine, fattori ambientali, abuso alcolico), altri agendo sia sulla massa ossea che sul rischio di cadute (età, fumo, basso peso corporeo, carenza di vitamina D, scarsa attività fisica). Comunque i fattori genetici giustificano circa il 70% del rischio di osteoporosi, da cui l'importanza di pregresse fratture per traumi minimi e la storia materna di fratture⁶⁻⁸.

Strategie preventive

Nel tentativo di ridurre l'incidenza delle fratture da fragilità si possono considerare due approcci, non antagonisti ma complementari: quello di popolazione e quello individuale.

Approccio di popolazione

Fa riferimento ad interventi su classi di età: si esce dall'ottica farmacocentrica del marketing sanitario e si considera la prevenzione delle fratture come un problema di Salute Pubblica. L'intervento più importante è evidentemente quello che si può attuare in età più avanzate per la prevalenza degli eventi fratturativi, ma non dobbiamo dimenticare che una corretta alimentazione, uno stile di



vita sano e l'esercizio fisico sono i pilastri della prevenzione ad ogni età.

Alimentazione

Per un ottimale trofismo osseo vi è necessità, a tutte le età, di un congruo apporto alimentare di calcio e proteine, inseriti in una dieta a calorie bilanciate, specie nell'adolescenza. Ricordiamo che il basso peso è uno dei più importanti fattori di rischio, indipendente dalla massa ossea.

Una buona fonte di calcio può essere rappresentata dall'acqua, ricordando che certe acque minerali contengono oltre 350 mg di calcio per litro.

Se non sufficiente l'assunzione dietetica o per controindicazioni all'uso di latte e latticini, è necessario ricorrere all'integrazione calcica.

La vitamina D si trova raramente nei cibi e la pelle resta il principale sito di produzione di colecalciferolo (vitamina D3) ad opera della luce solare (UVB), per cui la maggior parte del nostro fabbisogno è coperta dall'esposizione casuale alla luce solare. Il metabolita attivo è il calcitriolo che si forma dopo idrossilazione epatica e renale del colecalciferolo (1,25 diidrossi D3).

La quantità di vitamina D prodotta nel periodo primavera-estate è immagazzinata nel tessuto adiposo che funge da deposito per i mesi con minore irraggiamento solare. Negli anziani è frequente il deficit di vitamina D (minore esposizione al sole, diminuita capacità di attivare i precursori nella pelle, risposta inferiore degli organi bersaglio al calcitriolo, ecc.). Il deficit vitaminico si riscontra soprattutto negli infermi ed in coloro che non escono mai di casa.

La carenza di vitamina D determina deficit di mineralizzazione scheletrica, dando osteomalacia nell'adulto. Gradi meno severi di insufficienza vitaminica D possono determinare rarefazione ossea senza necessariamente causare difetto di mineralizzazione: al malassorbimento di calcio consegue iperparatiroidismo secondario ed osteoporosi. Solo quando si arriva a deficienza marcata di vitamina D si instaura l'osteomalacia con i classici segni clinici e di laboratorio. Sembra che lo stato vitaminico D ottimale sia espresso con un dosaggio del 25(OH)D di 32 ng/ml (80 nmol/l). La somministrazione di vitamina D deve dunque rappresentare un passo obbligato e preliminare in ogni strategia di prevenzione delle fratture da fragilità nelle persone anziane, così facendo si aumenta anche la forza muscolare, molto importante nella prevenzione delle cadute^{9,10}.

Esercizio fisico

Metanalisi di studi randomizzati e controllati dimostrano che differenti programmi di esercizio fisico sono in grado di ridurre il rischio di cadute in anziani, sia istituzionalizzati che ambulatoriali. Obiettivi dell'esercizio fisico sono aumento della forza e della resistenza muscolare, stimolazione della deposizione minerale ossea, riduzione della velocità di perdita minerale ossea, miglioramento dell'equilibrio e acquisizione di risposte posturali efficaci.



ci. Sono preferibili esercizi contro resistenza, di aerobica, sotto carico (camminare, ballare), meglio se all'aria aperta¹¹.

Fumo di sigaretta

Far cessare l'abitudine al fumo deve essere obiettivo prioritario del medico, anche in relazione alle fratture legate all'età. Il fumo, infatti, è uno dei più importanti fattori di rischio di frattura, indipendente dalla massa ossea.

Prevenzione delle cadute

Le cadute hanno un ruolo fondamentale nelle fratture degli arti, del femore in particolare, per cui è necessario cercare di rimuovere la maggior parte delle occasioni di caduta degli anziani, sia che dipendano dal paziente (*cause intrinseche*: ipotensione ortostatica, uso di ipnotici e sedativi, alterazioni della deambulazione, deficit visivi, ecc.) sia che dipendano dall'ambiente di vita (*cause estrinseche*: tappeti, cavi volanti, uso di ciabatte, ecc.). Per i consigli utili per non cadere si rimanda al n. 4-2004 della rivista¹¹.

Esempio di approccio di popolazione lo ha dato la Regione Toscana con due importanti azioni:

- il decreto n. 5375 del 11.10.2005 "Attuazione del programma finalizzato alla prevenzione delle complicanze della carenza di vitamina D (Delibera G.R. 901/2005)": le aziende USSLL toscane provvedono alla distribuzione della vitamina D in occasione della somministrazione del vaccino antinfluenzale alle persone sopra i 65 anni di età;
- la delibera n. 595 del 30.05.2005: "Percorso assistenziale per le prestazioni specialistiche di medicina fisica e riabilitazione", dove l'attività motoria adattata è indicata per la prevenzione delle fratture da fragilità e dell'osteoporosi.

Approccio individuale

Si basa sul riconoscimento delle persone ad alto rischio di frattura. Non sappiamo ancora quanto possa essere utile nel modificare l'incidenza di fratture nel singolo. Sono in fase di elaborazione le carte del rischio, che dovranno essere validate su larga scala. Per i soggetti ritenuti a rischio, l'arduo compito del medico sarà quello di:

- indurre modificazioni comportamentali su stile di vita (ad esempio la cessazione del fumo), dieta, indirizzo all'attività motoria;
- ridurre il rischio personale e sensibilizzare alle occasioni di caduta nell'ambiente di vita;
- ridurre l'impatto delle cadute: ricordiamo la riduzione di oltre il 50% del rischio di frattura di femore, indossando mutande con *protettori rigidi e imbottiti dell'area trocanterica*, nei pazienti anziani istituzionalizzati, che può arrivare a più dell'80% in pazienti anziani ambulatoriali¹²⁻¹⁴;
- fare assumere farmaci.

Non intendiamo in questa sede parlare dell'uso dei farmaci per ridurre il rischio di frattura individuale; ci preme solamente evidenziare due concetti che non vengono frequentemente posti in risalto e cioè il rapporto costo/beneficio e il numero di pazienti da trattare per ridurre l'evento frattura (NNT)¹⁵.

Il rapporto costo/beneficio è tanto più elevato quanto maggiore è il rischio di frattura. L'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA), alla nota 79, traduce in termini operativi i risultati dei trial presentati, per cui *il regime di rimborsabilità è garantito in presenza di fratture pregresse perché solo in queste condizioni si viene a creare un importante rapporto costo-beneficio*.

La mancata indicazione di questi farmaci nella prevenzione primaria delle fratture è quindi sostenuta dall'elevato numero di persone da trattare per evitare l'evento frattura. Un'analisi del *Fracture Intervention Trial* (FIT) evidenzia che l'alendronato riduce il rischio di fratture nelle donne con osteopenia, ma il beneficio è molto basso per le donne senza precedenti fratture; la diminuzione non ha raggiunto la significatività statistica, l'NNT è di circa 200, il rapporto costo-beneficio è sfavorevole^{16 17}.

Da notare che non sono mai stati condotti studi che abbiano confrontato i bisfosfonati con altre terapie né tanto meno fra loro¹⁸.

Il risedronato somministrato per tre anni in donne anziane con osteoporosi ad elevato rischio di frattura e/o con pregressa frattura *determina una riduzione relativa del rischio del 40,6%, la riduzione assoluta è del 1,3%, il numero di pazienti da trattare per ridurre un evento è 77. Si dice quindi che con questo farmaco si riduce del 40,6% il rischio di frattura, ma si dovrebbe affermare più chiaramente di dover trattare 77 persone per 3 anni per evitare 1 frattura di femore*¹⁹. In altri termini, se trattato 1000 donne per 3 anni, evito 13 nuove fratture, 987 sono trattate senza alcun beneficio perché 32 avranno una frattura comunque e 955 non avranno fratture nello stesso periodo (a prescindere dall'assunzione del farmaco!) (Coletta D.).

Bibliografia

- ¹ Melton LJ III. *Epidemiologia delle fratture*. In: Lawrence Riggs B, Melton LJ III, eds. *Osteoporosi*. Roma: Micarelli Ed. 1991.
- ² *Scottish Intercollegiate Guidelines Network, Prevention and Management of Hip Fracture in Older People. A national clinical guideline*. Edinburg 2002.
- ³ Piano Nazionale Linee Guida. *Densitometria ossea*. CeVEAS, gennaio 2001.
- ⁴ Frediani B. *La densitometria ossea: interpretazione clinica e valore diagnostico*. *Progressi in reumatologia* 2000;1:32-46.
- ⁵ SIOMMS. *Linee guida per la diagnosi, prevenzione e terapia dell'osteoporosi*. 2005.

- ⁶ Alloio B. *Risk factors for hip fracture not related to bone mass and their therapeutic implications*. Osteoporosis International 1999;(Suppl 2):S9-S16.
- ⁷ Cummings SR, Nevitt MC, Browner WS, Stone K, Fox KM, Ensrud KE, et al. *Risk factors for hip fracture in white women*. N Eng J Med 1995;332:767-73.
- ⁸ Black DM, Steinbuch M, Palermo L, Dargent-Molina P, Lindsay R, Hoseyni MS, et al. *An assessment tool for predicting fracture risk in postmenopausal women*. Osteoporosis Int 2001;12:519-28.
- ⁹ Minisola S. *Carenza di vitamina D nell'adulto*. Aggiornamento Medico 2005;29:161-4.
- ¹⁰ Trivedi DP, Doll R, Khaw KT. *Effect of four monthly oral vitamin D3 (cholecalciferol) supplementation on fractures and mortality in men and women living in the community: randomised double blind controlled trial*. BMJ 2003;326:469.
- ¹¹ Tinetti ME. *Preventing falls in elderly persons*. N Engl J Med 2003;348:42-9.
- ¹² Meyer G, Warnke A, Bender R, Muhlhauser I. *Effect on hip fractures of increased use of hip protectors in nursing homes: cluster randomised controlled trial*. BMJ 2003;11:76.
- ¹³ Kannus P, Parkkari J, Niemi S, Pasanen M, Palvanen M, Jarvinen M, et al. *Prevention of hip fracture in elderly people with use of a hip protector*. N Engl J Med 2000;343:1506-13.
- ¹⁴ Lauritzen JB, Petersen MM, Lund B. *Hip fracture prevented by external hip protector. A randomized study*. In: Christiansen C, Bente Riis eds. Proceedings of the IV International Symposium on osteoporosis, 1993.
- ¹⁵ Schousboe JT, Nyman JA, Kane RL, Ensrud KE. *Cost-effectiveness of alendronate therapy for osteopenic postmenopausal women*. Ann Intern Med 2005;142:734-41.
- ¹⁶ *Alendronate (Fosamax) and risedronate (Actonel) revisited*. Med Lett Drugs Ther 2005;47:33-5.
- ¹⁷ Quandt SA, Thompson DE, Schneider DL, Nevitt MC, Black DM; Fracture Intervention Trial Research Group. *Effect of alendronate on vertebral fracture risk in women with bone mineral density T scores of -1.6 to -2.5 at the femoral neck: the Fracture Intervention Trial*. Mayo Clin Proc 2005;80:343-9.
- ¹⁸ *Bisfosfonati e placebo: cronaca di una love story*. BIF 2005;2:59-63.
- ¹⁹ McClung MR, Geusens P, Miller PD, Zippel H, Bensen WG, Roux C, et al. *Effect of risedronate on the risk of hip fracture in elderly women. Hip Intervention Program Study Group*. N Engl J Med 2001;344:333-40.





Sezione di autovalutazione

1. Le cadute sono il principale fattore di rischio per frattura di femore nell'anziano: fra le seguenti affermazioni trova quella non corretta:

- a. si può prevenire la frattura indossando protettori dell'area trocanterica
- b. si può identificare il rischio di caduta con l'esame obiettivo
- c. l'esercizio fisico non è in grado di ridurre le cadute e le fratture di femore
- d. spesso le cadute nell'anziano avvengono in seguito a cambiamenti di posizione durante la stazione eretta e la marcia

2. A proposito dell'attività fisica finalizzata al trofismo osseo, indica le affermazioni corrette:

- a. il camminare sembra arrecare un beneficio modesto nella prevenzione e nel trattamento dell'osteoporosi
- b. gli esercizi contro resistenza (ECR) per un'area specifica (sollevare pesi, stiramenti con elastici, compressione di palle di gomma) sembrano avere effetto rilevante sulla massa ossea
- c. la corsa ha positivi effetti sulla massa ossea
- d. tutte le precedenti
- e. nessuna delle precedenti

3. Due dei seguenti fattori di rischio per fratture incidono in maniera rilevante sulla massa ossea, quali?

- a. pregresse fratture dopo 45 anni e familiarità per fratture
- b. età avanzata, sopra 70 anni e condizioni di salute scadute
- c. fumo e uso di benzodiazepine
- d. costituzione esile, ≤ 50 kg
- e. terapia protratta (oltre 3-6 mesi) con glucocorticoidi
- f. immobilizzazione protratta

4. L'aumentata fragilità ossea dell'anziano può essere dovuta a:

- a. ridotto introito di calcio
- b. deficienza di vitamina D
- c. alterazioni qualitative dell'osso
- d. tutte le precedenti
- e. nessuna delle precedenti

5. La prevenzione primaria dell'osteoporosi passa attraverso:

- a. abolizione del fumo
- b. regolare esercizio fisico
- c. corretta alimentazione
- d. tutte le precedenti
- e. nessuna delle precedenti

Nuove prospettive di trattamento nel diabete di tipo 2: le incretine

Parole chiave

GLP-1 • Incretine • Exendina • Liraglutide

Key words

Glucagon-like-peptide-1 • Incretins • Exendin • Liraglutide

Riassunto

Il *glucagon-like peptide-1* è un ormone ad azione incretinica, secreto dall'intestino, che possiede una potente azione insulinotropica e di inibizione sul glucagone, un effetto trofico sulle cellule pancreatiche e un effetto inibitorio sulla secrezione e motilità gastrointestinale, il cui effetto finale è quello di abbassare i livelli glicemici e di ridurre le escursioni glicemiche. Inoltre, per la capacità di aumentare il senso di sazietà, il *glucagon-like peptide-1* riduce l'assunzione di cibo, limitando quindi l'incremento ponderale, causando anche riduzione di peso. Tutte queste azioni, considerate nella loro complessità, conferiscono al *glucagon-like peptide-1* un profilo favorevole per essere considerato un ottimale agente antidiabetico, anche perché, in virtù della sua azione ipoglicemizzante glucosio-dipendente, minimizza i rischi di severe ipoglicemie. Purtroppo il suo profilo farmacocinetico e farmacodinamico non lo rendono terapeuticamente utile. Infatti il *glucagon-like peptide-1* è suscettibile alla degradazione enzimatica *in vivo* e il clivaggio da parte della dipeptil-peptidase IV, è probabilmente la più rilevante, poiché questa avviene rapidamente e genera un metabolita non insulinotropico. Sono state trovate altre sostanze che agiscono sui recettori del *glucagon-*



like peptide-1 (come l'exendina-4) o sviluppati analoghi del *glucagon-like peptide-1* (come la liraglutide). Trial clinici con l'exenatide (due iniezioni al giorno) e con liraglutide (una iniezione al giorno) hanno determinato una riduzione dei valori glicemici e dell'HbA_{1c} di circa l'1%, associati con un moderato calo ponderale (2-3 kg). Questa nuova classe di farmaci, che interagisce con il *glucagon-like peptide-1* o altri recettori incretinici, aumenterà quindi il nostro armamentario terapeutico nel prossimo futuro.

Summary

Glucagon-like peptide is an incretin hormone, secreted from the gut, with potent glucose-dependent insulinotropic and glucagonostatic actions, trophic effects on the pancreatic-cells, and inhibitory effects on gastrointestinal secretion and motility, which combine to lower plasma glucose and reduce glycemic excursions. Furthermore, thanks to its ability to enhance satiety, glucagon-like peptide reduces food intake, thereby limiting weight gain, and may even cause weight loss. Taken together, these actions give Glucagon-like peptide a unique profile, considered highly desirable for an antidiabetic agent, particularly since the glucose dependency of its antihyperglycemic effects should minimize any risk of severe hypoglycemia. However, its pharmacokinetic/pharmacodynamic profile is such that native Glucagon-like peptide is not therapeutically useful. Glucagon-like peptide is highly susceptible to enzymatic degradation in vivo, and cleavage by dipeptidyl peptidase IV is probably the most relevant, since this occurs rapidly and generates a noninsulinotropic metabolite. Other agents acting on Glucagon-like peptide receptors have been found (like exendin-4) or developed as Glucagon-like peptide derivatives (like liraglutide). Clinical trials with exenatide (two injections per day) and liraglutide (one injection per day) have shown reductions in glu-

Vito Borzì

U.O. I Divisione di Medicina,
Azienda Ospedale-Università "Vittorio
Emanuele – Ferrarotto – S. Bambino",
Catania



cose concentrations and HbA_{1c} by more than 1%, associated with moderate weight loss (2-3 kg). This new class of drugs interacting with the Glucagon-like peptide or other incretin receptors, the so-called "incretin mimetics", will increase our armamentarium of antidiabetic medications in the nearest future.

Introduzione

Il diabete di tipo 2 è caratterizzato, da un punto di vista fisiopatologico, da due difetti: da una parte l'insulinore-sistenza, rilevabile già molti anni prima dell'esordio dell'iperglicemia e, dall'altro, il progressivo deficit secretivo delle beta-cellule, la cui eziologia non è ben nota, potendo essere ascrivibile alla glucotossicità, da incrementata morte cellulare per apoptosi, o alla riduzione della massa beta-cellulare stessa. L'*United Kingdom Prospective Diabetes Study* (UKPDS) ha dimostrato che questo declino cellulare è all'origine del principale problema terapeutico del diabete di tipo 2, che è rappresentato dal progressivo e inesorabile deterioramento del compenso glico-metabolico, indipendentemente dalla terapia praticata¹. Un ulteriore problema terapeutico è anche dato dal fatto che tutte le terapie, all'infuori della sola metformina, si accompagnano ad un progressivo incremento ponderale, che costituisce a sua volta un elemento che peggiora il controllo glicemico.

Sarebbe quindi estremamente utile poter disporre di un farmaco che si possa opporre al progressivo declino della beta-cellula e, nello stesso tempo, all'inesorabile incremento ponderale. Le incretine, di cui una è già disponibile negli USA, sembrano poter risolvere questo problema in maniera decisamente ottimale.

L'effetto incretinico

L'effetto "incretina" è stato osservato per la prima volta decine di anni addietro: la somministrazione orale di glucosio nei soggetti normali induce un aumento significativo della secrezione insulinica, controllando, quindi, il conseguente incremento dei livelli della glicemia. L'infusione endovenosa di glucosio, che dia livelli ematici di glicemia sovrapponibili a quelli raggiunti dalla somministrazione orale, determina un aumento della secrezione insulinica pari circa al 50% di quella osservata dopo somministrazione orale di glucosio². Ciò vuol dire che altri fattori, rilasciati dall'intestino durante il pasto, stimolano il rilascio di insulina. Tali fattori si chiamano incretine; i due fattori più importanti sono il *glucose-dependent insulinotropic polypeptide* (GIP) e il *glu-*

agon-like peptide-1 (GLP-1). Il GIP è un peptide di 42 aminoacidi, secreto dalle cellule K che si trovano prevalentemente nel duodeno, in risposta soprattutto all'ingestione di carboidrati e lipidi. Anche se ha diverse caratteristiche biologiche in comune con il GLP-1, il GIP agisce attraverso un suo specifico recettore e la sua attività nei pazienti con diabete di tipo 2 risulta alquanto limitata. Il GLP-1 è invece un prodotto del gene del glucagone. Questo gene è espresso non solo nelle cellule alfa del pancreas, ma anche nelle cellule L della mucosa intestinale. In questa sede, il pro-glucagone subisce un diverso processo di clivaggio, per cui non produce glucagone, come nelle isole, ma dà luogo a due peptidi che sono il GLP-1 e il GLP-2, che mostrano una sequenza simile al glucagone per il 50%. Il GLP-2 è un fattore di crescita della mucosa intestinale, mentre il GLP-1 agisce sul metabolismo del glucosio in vari modi.

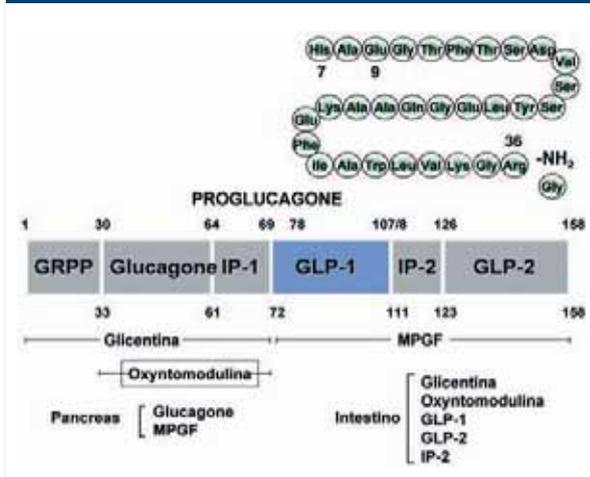
Azioni del GLP-1

Azione sulla beta-cellula

Il GLP-1 è una delle sostanze insulinosecretagoghe più potenti. Esso agisce a concentrazioni bassissime ed è responsabile, per una parte molto importante, della risposta insulinica al glucosio per os³. La sua azione è glucosio dipendente, e questo significa che agisce solo in presenza di glucosio, per cui ogni rischio di ipoglicemia durante la somministrazione esogena del peptide è praticamente eliminato⁴. Il legame del GLP-1 al suo recettore causa l'attivazione dell'adenil ciclasi, che porta alla formazione di adenosina-monofosfato ciclico (cAMP). La conseguente attivazione della proteina chinasi A inizia un insieme di azioni a livello dei canali del K⁺ adenosina trifosfato (ATP)-dipendenti e successivamente su quelli del Ca⁺⁺, con finale aumentata esocitosi dei granuli di insulina. Come già detto, una certa concentrazione di glucosio deve essere presente affinché si abbia l'effetto insulinosecretore; inoltre, il GLP-1 potenzia fortemente l'azione insulinotropica del glucosio stesso, per cui può essere considerato quasi come un glucosio-sensibilizzante. Le conseguenze cliniche di questa glucosio-dipendenza sono naturalmente che il GLP-1 è incapace di causare profonde ipoglicemie, eccetto che in presenza di farmaci tipo sulfaniluree.

Altra importante azione del GLP-1 sulla beta-cellula è anche quella di stimolare tutte le fasi della biosintesi insulinica, così come della trascrizione del gene dell'insulina⁵. Inoltre, questo peptide upregola i geni coinvolti nel meccanismo della secrezione insulinica, come i geni della glucokinasi e dei GLUT-2⁶. Infine il GLP-1 ha di-

Figura 1. Glucagon-like Peptide-1 (GLP-1).



mostrato sugli animali di avere effetti trofici sulle beta-cellule. Non solo stimola la proliferazione beta-cellulare, ma aumenta anche la differenziazione delle nuove beta-cellule dalle cellule progenitrici nel dotto epiteliale pancreatico⁷. E per ultimo si è visto che questa sostanza è in grado di inibire l'apoptosi delle beta-cellule⁸.

Azione sulla secrezione del glucagone

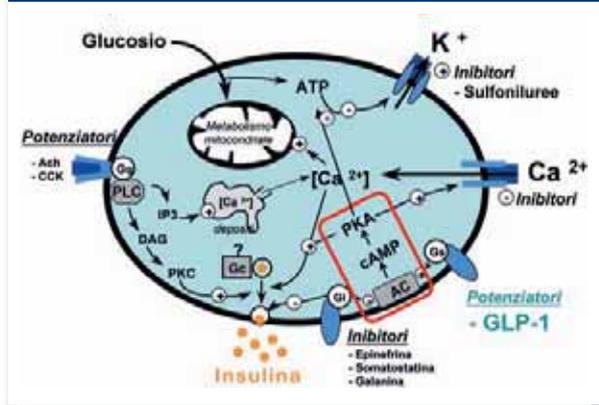
Il GLP-1 inibisce fortemente la secrezione di glucagone; per tale azione, associata a quella sulla secrezione insulinica, la produzione epatica di glucosio si riduce in maniera consistente e questo contribuisce all'abbassamento della glicemia. Comunque, poiché entrambe le azioni sono glucosio-dipendenti, man mano che la glicemia si abbassa, la produzione epatica di glucosio riprende e la glicemia non può ulteriormente decrescere. L'inibizione della secrezione del glucagone da parte del GLP-1, nei pazienti con diabete tipo 1, può determinare non solo una riduzione dei livelli glicemici, ma anche una minore fluttuazione degli stessi⁹. Però, il blocco della secrezione del glucagone non interferisce con la controregolazione all'ipoglicemia mediata dal glucagone.

Effetti gastrointestinali

Il GLP-1 inibisce la secrezione e la motilità gastrica, con conseguente rallentato svuotamento gastrico, verosimilmente tramite inibizione dell'attività vagale. Questo effetto è particolarmente vantaggioso nei diabetici sia di tipo 1¹⁰ che di tipo 2¹¹, in quanto riduce le escursioni glicemiche post-prandiali, oltre a produrre pure un calo ponderale, anche per il conseguente diminuito introito alimentare.



Figura 2. Il GLP-1 potenzia la secrezione insulinica glucosio-indotta.



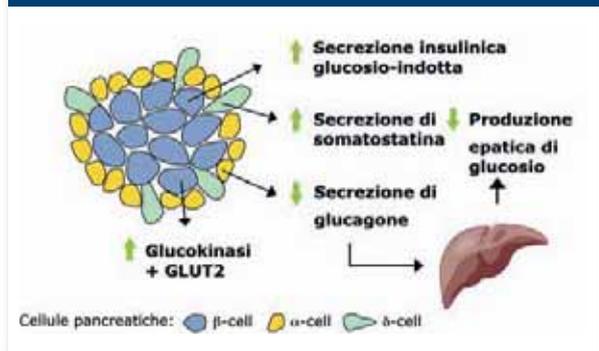
Effetti cerebrali

Nel cervello, e specie in alcuni nuclei ipotalamici, ci sono numerosi recettori per il GLP-1. L'attivazione di questi recettori potrebbe fungere da regolatore del senso di sazietà, inibendo quindi l'ingestione di cibo e aiutando nel calo ponderale e nel controllo glicemico¹².

Il GLP-1 nel diabete di tipo 2

L'effetto incretinico è ridotto nel diabete di tipo 2, in quanto all'ingestione orale di glucosio segue una inappropriata secrezione insulinica. Studi recenti hanno dimostrato che la secrezione di GLP-1 è ridotta nei pazienti con diabete di tipo 2 in seguito all'assunzione di un pasto¹³. Però il GLP-1 è efficace in questi pazienti, incrementando la secrezione insulinica e normalizzando la glicemia sia a digiuno che post-prandiale, allorché venga somministrato per infusione endovenosa continua¹⁴. Il GIP invece non è in grado di restaurare la risposta insulinica nei diabetici, anche dopo som-

Figura 3. GLP-1: effetti funzionali pancreatici.





ministrazione e.v. continua in soggetti con *secondary failure*¹⁵.

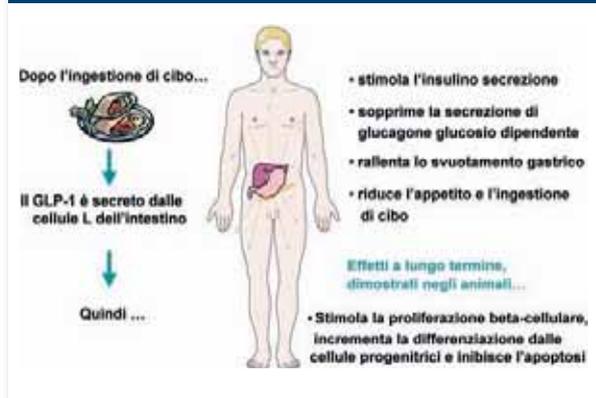
Benché il GLP-1 presenti interessanti proprietà antidiabetiche, vi sono alcune limitazioni alla sua utilità terapeutica. Il GLP-1 infatti si degrada e viene eliminato rapidamente dal plasma (emivita di circa 2 minuti). La degradazione avviene tramite l'enzima proteolitico dipeptidil peptidase IV (DPP-IV), che è ubiquitariamente diffuso. Nella circolazione sanguigna, solamente il 15%-25% del GLP-1 secreto in modo endogeno o somministrato in modo esogeno rimane intatto ed in forma biologicamente attiva¹⁶. Pertanto un trattamento antidiabetico adeguato con GLP-1 richiederebbe molteplici iniezioni o infusioni continue endovenose o sottocutanee di GLP-1. Infatti, la somministrazione e.v. continua di GLP-1 in soggetti diabetici di tipo 2, che avevano sospeso la somministrazione di farmaci ipoglicemizzanti, riporta i valori glicemici a digiuno e post-prandiali a valori simili a quelli dei soggetti normali. Però, alla sospensione dell'infusione, immediatamente i valori glicemici si innalzano a valori identici al gruppo di controllo con infusione salina¹⁷. Zander decise di impiegare un microinfusore per somministrare sottocute in maniera continua il GLP-1 (o soluzione salina come placebo) per un periodo di 6 settimane in un gruppo di diabetici di tipo 2, obesi ed in scarso controllo metabolico. Dopo tre settimane di *wash-out*, 20 pazienti furono sottoposti all'infusione sottocutanea continua di GLP-1 o soluzione salina, alla velocità di 4,8 pmol/kg/min. I pazienti sono stati valutati dopo 1 e 6 settimane di trattamento. Nessun cambiamento si è visto nel gruppo placebo, mentre nel gruppo con GLP-1 le glicemie medie si sono abbassate di circa 5 mmol/l e l'HbA_{1c} è diminuita dell'1,2%. Anche il peso corporeo si è abbassato di 1,9 kg. Inoltre l'insulino-sensibilità, determinata mediante un *clamp* euglicemico iperinsulinemico raddoppiava, e la capacità secretoria insulinica aumentava significativamente. L'effetto positivo si evidenziava già dopo una settimana di trattamento e tale rimaneva anche alla sesta settimana; il tutto con pochi e non significativi eventi avversi¹⁸.

Per sopperire a queste limitazioni e per rendere questa interessante molecola terapeuticamente utilizzabile, si sono sviluppate delle strategie alternative, mirate alla riproduzione della funzione del GLP-1 mediante la somministrazione di ormoni simili o analoghi sintetici, o al suo potenziamento mediante inibitori dell'enzima DPP-IV.

Exendin-4 (Exenatide)

Il GLP-1 è altamente conservato in natura. Non sono conosciute differenze sequenziali nei mammiferi. L'exendin-4 naturale è stato isolato originalmente dalle se-

Figura 4. GLP-1: azioni nell'uomo.



crezioni salivari della lucertola *Heloderma Suspectum* (mostro di Gila). In questo animale, l'exendin-4 entra in circolazione dopo l'assunzione dei pasti e sembra avere funzioni endocrine associate al controllo metabolico¹⁹. L'exendin-4 presenta una sovrapposizione di sequenze di amminoacidi del 50% circa rispetto al GLP-1 dei mammiferi, tuttavia è derivato da un gene diverso rispetto al GLP-1 dell'*Heloderma Suspectum*. L'exendin-4 quindi è un peptide diverso dal GLP-1 secreto da questa lucertola. Questa diversità strutturale gli conferisce una resistenza al DPP-IV e una eliminazione renale più lenta, pur conservando la capacità di legarsi *in vitro* al recettore pancreatico del GLP-1.

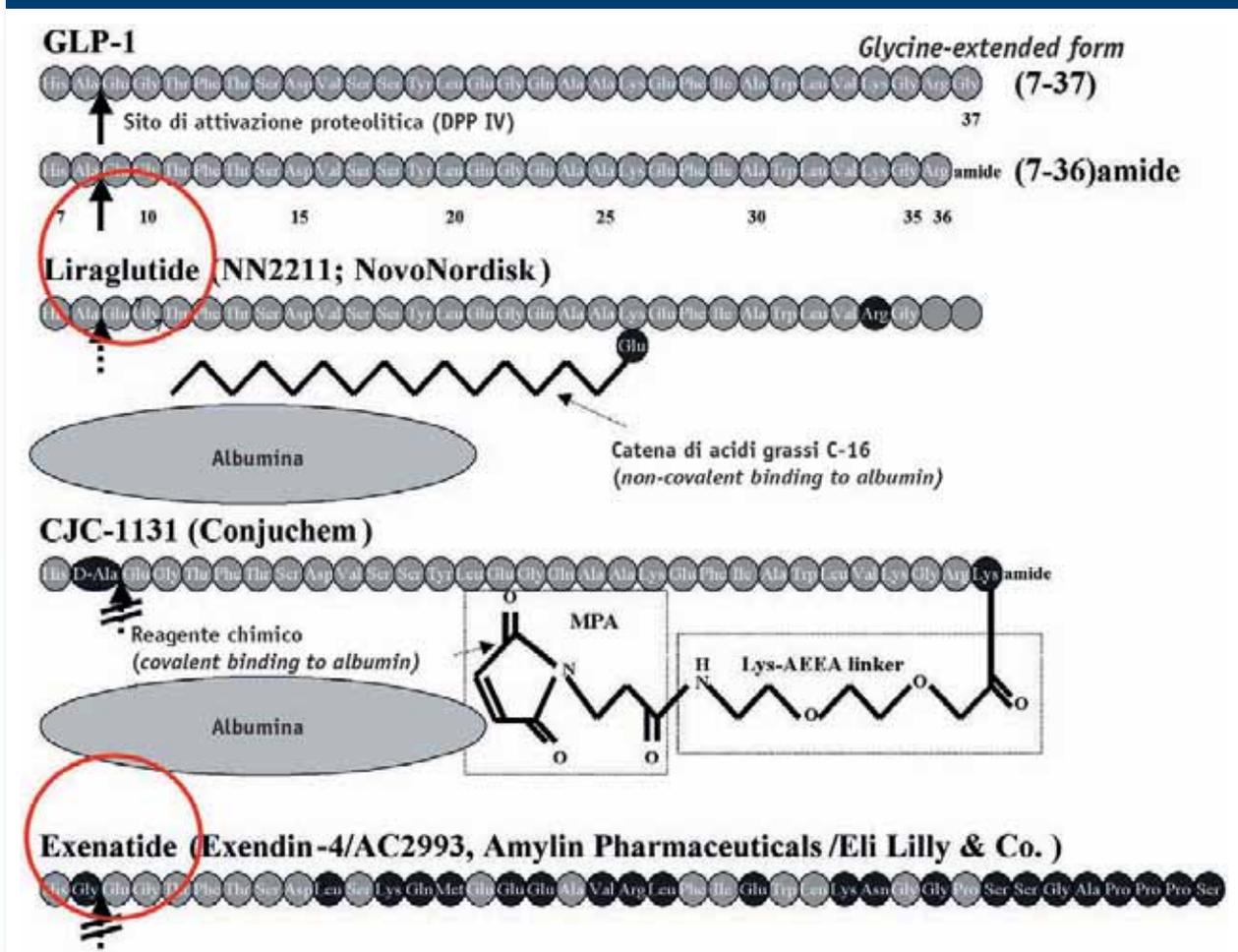
L'utilità clinica dell'exendina è stata per la prima volta dimostrata da Fineman²⁰. Nel suo studio l'exendina è stata iniettata per via sottocutanea, due o tre volte al giorno, per 4 settimane, in pazienti già trattati con metformina, sulfaniluree o entrambe. In tutti i gruppi si aveva una riduzione dell'HbA_{1c} tra lo 0,7 e l'1,1%. Il più comune effetto collaterale era una leggera, ma transitoria, nausea. Una lieve ipoglicemia è stata riportata in circa un terzo dei pazienti trattati con sulfaniluree, a dimostrazione di quanto detto sopra, e cioè che le SU disaccoppiano la glucosio-dipendenza dell'azione insulino-tropica del GLP-1.

L'efficacia di exenatide nel trattamento del diabete di tipo 2 è stata dimostrata da numerosi altri studi clinici. In uno studio controllato vs. placebo, in diabetici di tipo 2, l'exenatide riduce la glicemia a digiuno quando somministrata acutamente, e la glicemia post-prandiale quando invece viene somministrata due volte al giorno per 5 giorni, prima di colazione e cena²¹. Durante la somministrazione per 5 giorni non vi era nessun significativo effetto sui livelli glicemici a digiuno, suggerendo pertanto che la durata d'azione della dose somministrata la sera prima era insufficiente a mantenere un effetto ipoglic-



mizzante durante la notte. Questo è stato confermato da uno studio protratto per un mese, in cui la somministrazione monogioraliera non manteneva un soddisfacente controllo glicemico, mentre la somministrazione *bis in*

Figura 5. Gli analoghi del GLP-1.



die, migliorava significativamente l'HbA_{1c}, anche se non si aveva in ogni caso il controllo completo nelle 24 h²². Se invece l'exenatide (al dosaggio di 5 e 10 microgrammi) veniva somministrata due volte al giorno per 30 settimane in combinazione con metformina e/o sulfoniluree²³⁻²⁵, si aveva una significativa riduzione dell'HbA_{1c} di circa lo 0,8%, specie nel gruppo a 10 µg, una significativa riduzione della glicemia post-prandiale, ma non di quella a digiuno, e un calo ponderale di circa 2 kg, anche questo significativo rispetto al gruppo placebo. Vi erano alcuni casi di ipoglicemia (circa il 15%), ma solamente nel gruppo in trattamento con sulfoniluree, e in ogni caso nessuna di queste di grado severo. Alcuni

pazienti (19%) hanno sviluppato anticorpi antiexenatide, ma questi erano a basso titolo e non influenzavano il grado di controllo glicemico. Al di fuori di una lieve-moderata nausea, che fra l'altro regrediva dopo qualche giorno dall'inizio del trattamento, nessun altro effetto collaterale è stato segnalato. L'exenatide è stata pure confrontata con l'insulina glargine. Ottantadue diabetici di tipo 2 in scarso controllo metabolico, sono stati trattati con exenatide, due volte al giorno, alla dose di 10 µg, o con insulina glargine somministrata la sera per 26 settimane. Alla fine del trattamento i due gruppi avevano simili HbA_{1c}, ma il gruppo trattato con exenatide presentava un calo ponderale di circa 2 kg e minori escursioni glicemiche, al prezzo però di maggiori effetti avversi gastrointestinali²⁶. Al momento, l'exenatide rappresenta l'unico incretino-mimetico approvato dalla Food and Drug Administration ed approvato all'impiego clinico negli USA dal giugno ultimo scorso.





Liraglutide

Un altro approccio per superare sia la degradazione del DPP-IV che la breve emivita plasmatica è stato quello di legare l'analogo del GLP-1 all'albumina. È nata così la liraglutide che ha una analogia del 97% con il GLP-1 nativo. L'acilazione con una catena di acidi grassi, da un lato facilita il legame con l'albumina, impedendone la rapida degradazione ed eliminazione renale, dall'altro rallenta l'assorbimento a livello del sito di iniezione, per cui la molecola ha una emivita di circa 12 ore, che ne permette la monosomministrazione giornaliera²⁷. Anche la liraglutide, come il GLP-1 nativo, stimola la secrezione insulinica ed inibisce la secrezione di glucagone in maniera glucosio dipendente, per cui è minimo il rischio di ipoglicemie, anche perché non viene soppressa la secrezione di glucagone in risposta all'ipoglicemia. L'impiego terapeutico nel diabete di tipo 2 è attualmente in corso di sperimentazione nell'ambito di trial clinici di fase II e III. La somministrazione monogiornaliera di liraglutide per una settimana a 13 diabetici di tipo 2 che avevano sospeso gli HOA due settimane prima, in uno studio in doppio cieco, riduceva in maniera significativa le glicemie a digiuno e post-prandiali. Determinava inoltre un aumento della prima fase della secrezione insulinica e una riduzione della secrezione di glucagone²⁸. Studi su insule di ratto hanno dimostrato che la liraglutide possiede anche un effetto inibente l'apoptosi della beta-cellule²⁹. L'efficacia della liraglutide è stata confrontata

Figura 6. Incretine.

Vantaggi

- Aumento della secrezione insulinica
- Aumento della massa beta cellulare
- Miglior controllo metabolico
- Riduzione del peso
- Riduzione dell'appetito
- Ridotto rischio di ipoglicemie
- Possibile utilizzo nei soggetti con "prediabete"
- Possibilità di terapia combinata con gli antidiabetici orali
- Rinvio dell'inizio della terapia insulinica

Limiti

- Somministrazione per via iniettiva mono o bi-giornaliera
- Effetti collaterali (nausea, vomito)
- Antigenicità ancora non valutata con studi a lungo termine
- Compliance

con quella della glimepiride. In questo studio randomizzato in doppio cieco, 193 diabetici sono stati trattati per 12 settimane con cinque dosaggi scalari di liraglutide o con glimepiride (1-4 mg). Si aveva una riduzione dell'HbA_{1c} significativa rispetto al placebo, con i dosaggi più alti, in cui l'effetto era praticamente sovrapponibile a quello ottenuto con la glimepiride. Gli stessi risultati si avevano sulla glicemia a digiuno. Inoltre, al contrario del gruppo trattato con glimepiride, si notava una riduzione del peso corporeo di circa kg 1,2 e i risultati si evidenziavano già dopo una sola settimana di terapia con basso rischio di eventi ipoglicemici³⁰. Le reazioni avverse a tale trattamento erano simili a quelle osservate dopo somministrazione del GLP-1 nativo e consistevano in nausea, raramente vomito e cefalea. Ma questi sintomi erano usualmente transitori e, nella maggior parte dei casi, non impedivano il proseguimento della terapia³⁰. Simili esperienze erano fatte in altri trials³¹. Alcuni studi più recenti hanno dimostrato che, se viene effettuata una più accurata titolazione della liraglutide, in un periodo di 3 settimane, vengono tollerati più alti dosaggi (2 mg/die). In confronto alla metformina in monoterapia, la liraglutide abbassa di più la glicemia a digiuno e, se aggiunta alla metformina, porta ad una riduzione della glicemia a digiuno maggiore di quella ottenuta con glimepiride. Inoltre la terapia con liraglutide porta ad un significativo decremento ponderale nell'arco di 5 settimane, al contrario di quanto invece faccia la sulfanilurea. Malgrado gli elevati dosaggi di liraglutide, la prevalenza di effetti collaterali (nausea, vomito e diarrea) era simile a quella degli studi precedenti che usavano più basse dosi di liraglutide³².

Inibitori del DPP-IV

L'osservazione che topi transgenici *knock-out* per il gene della peptidasi DPP-IV presentavano aumentati livelli periferici di GLP-1 ed erano protetti dallo sviluppo di diabete senile, ha portato ad un approccio terapeutico alternativo che è quello di inibire la degradazione del GLP-1 da parte del DPP-IV. Numerose industrie farmaceutiche hanno sviluppato selettivi composti, somministrabili per via orale, che sono attualmente in fase di sperimentazione e una di queste, la vildagliptina (nota anche come LAF237), è già stata valutata nell'ambito di studi estesi di fase III, dimostrando una buona efficacia in termini di controllo glicemico, sia a digiuno che post-prandiale, in pazienti con diabete di tipo 2³³. Anche i livelli di HbA_{1c} erano significativamente più bassi del gruppo placebo, mentre la secrezione insulinica e i livelli post-prandiali di GLP-1 erano incrementati. Inoltre le concentrazioni ematiche di glucagone erano ridotte dal

Aggiornamento e Formazione in Diabetologia e Malattie Metaboliche

Figura 7. Problemi con gli inibitori del DPP-IV.

- Sono in una fase più sperimentale
- Diminuiscono la degradazione del GLP-1, che nel diabete però è già diminuito
- Non si conosce il confronto di efficacia con gli agonisti del GLP-1
- L'enzima DPP-IV ha altri substrati (VIP-neuropeptide Y, GHRH, GIP, altri neuropeptidi), con possibili altri effetti collaterali
- La inibizione del DPP-IV può compromettere la funzione immunitaria (contribuisce all'attivazione delle cellule T)
- Il trattamento con tali farmaci inibisce la secrezione delle cellule L per un *feedback* negativo
- L'effetto sull'appetito e sullo svuotamento gastrico è quasi assente

LAF237, suggerendo in tal modo che l'inibizione della secrezione glucagonica mediata dal GLP-1, insieme al suo effetto insulinotropico, fosse il risultato della inibizione del DPP-IV³³. I pochi dati ancora disponibili sull'uomo sembrano suggerire che gli inibitori del DPP-IV sono ben tollerati e non si associano ad importanti eventi ipoglicemici. Quattro (di 61) pazienti trattati per 28 giorni con un altro inibitore del DPP-IV, il NVP DPP728, hanno riportato sintomi suggestivi di ipoglicemia, ma solamente un paziente aveva una glicemia < 60 mg/dl³⁴. Studi con LAF237 indicano, invece, che questa sostanza non incrementa il rischio di ipoglicemie quando somministrata insieme ad una sulfanilurea, come la glibenclamide³⁵.

Contrariamente agli analoghi del GLP-1, queste sostanze non sembrano in grado di alterare il senso di sazietà e l'introito calorico e, di conseguenza, la loro utilizzazione clinica non determina calo ponderale.

Vi sono ancora parecchi dubbi se la monoterapia con gli inibitori del DPP-IV sia efficace quanto quella con gli agonisti del recettore del GLP-1. Questo dubbio si basa soprattutto sulla assunzione che il meccanismo di azione di questi farmaci è legato alla inibizione della degradazione del GLP-1, e non ad uno stimolo della sua secrezione, per cui rimane incerto se questo abbia un significativo effetto nel diabete di tipo 2, in cui, come già detto sopra, è presente un deficit della secrezione del GLP-1.

Conclusioni

Gli analoghi del GLP-1 e i farmaci che ne potenziano l'azione, tutti chiamati incretino-mimetici, rappresentano quindi una nuova classe terapeutica, che apre nuovi ed interessanti orizzonti nella terapia del diabete di tipo 2. Il loro meccanismo d'azione è completamente diverso rispetto ai presidi esistenti e forse anche più fisiologico, poiché va ad agire sulla storia naturale del diabete di tipo 2, caratterizzata da un progressiva perdita della funzione e della massa beta-cellulare. Le potenzialità di questo approccio, inoltre, potrebbero essere molto più vaste di quelle che al momento possiamo intravedere, anche alla luce di una loro probabile azione a livello del tessuto adiposo e del sistema nervoso centrale.

Figura 8. Caratteristiche degli inibitori della DPP-IV e degli agonisti del GLP-1R.

Inibitori della DPP-IV

Somministrabili per os
 Azione su molteplici substrati
 Durata d'azione variabile
 Azione ipoglicemizzante meno potente
 Overdose non tossica
 Nessun effetto sul senso di fame
 Nessun effetto sul peso corporeo
 Profilo di effetti collaterali e di sicurezza meno definiti

Agonisti del GLP-1R

Somministrabili per via iniettiva
 Azione su unico substrato
 Durata d'azione più lunga
 Azione ipoglicemizzante più potente
 Effetto da overdose problematico
 Azione anoressizzante
 Riduzione del peso corporeo
 Profilo di effetti collaterali (nausea e vomito) e di sicurezza ben definiti





Bibliografia

- 1 UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34)*. Lancet 1998;352:854-65.
- 2 McIntyre N, Holdsworth CD, Turner DS. *Intestinal factors in the control of insulin secretion*. J Clin Endocrinol Metab 1965;25:1317-24.
- 3 Kolligs F, Fehmann HC, Goke R, Goke B. *Reduction of the incretin effect in rats by the glucagons-like peptide 1 receptor antagonist Exendin (9-39) amide*. Diabetes 1995;44:16-9.
- 4 Nauck MA, Kleine N, Orskov C, Holst JJ, Willms B, Creutzfeldt W. *Normalization of fasting hyperglycemia by exogenous glucagons-like peptide 1 (7-36 amide) in type 2 (non insulin dependent) diabetic patients*. Diabetologia 1993;36:741-4.
- 5 Fehmann HC, Habener JF. *Insulinotropic hormone glucagons-like peptide-1 (7-37) stimulation of proinsulin gene expression and proinsulin biosynthesis in insulinoma beta TC-1 cells*. Endocrinology 1992;130:159-66.
- 6 Buteau J, Roudit R, Susini S, Prentki M. *Glucagon-like peptide-1 promotes DNA synthesis, activates phosphatidylinositol 3-kinase and increases transcription factor pancreatic and duodenal homeobox gene 1 (PDX-1) DNA binding activity in beta (INS-1)-cells*. Diabetologia 1999;42:856-64.
- 7 Xu G, Stoffers DA, Habener F, Bonner-Weir S. *Exendin-4 stimulate both beta-cell replication and neogenesis, resulting in increased beta-cell mass and improved glucose tolerance in diabetic rats*. Diabetes 1999;48:2270-6.
- 8 Li Y, Hansotia T, Yusta B, Ris F, Halban PA, Druker DJ. *Glucagon-like peptide-1 receptor signaling modulates beta cell apoptosis*. J Biol Chem 2003;278:471-8.
- 9 Creutzfeldt MA, Kleine N, Willms B, Orskov C, Holst JJ, Nauck MA. *Glucostatic actions and reduction of fasting hyperglycemia by exogenous glucagons-like Peptide-1(7-36)amide in type 1 diabetic patients*. Diabetes Care 1996;19:580-6.
- 10 Duprè J, Behme MT, McDonald TJ. *Exendin-4 normalized postcibal glycemic excursions in type 1 diabetes*. J Clin Endocr and Metabol 2004;89:3469-73.
- 11 Flint A, Raben A, Astrup A, Holst JJ. *Glucagon-like peptide-1 promotes satiety and suppresses energy intake in humans*. J Clin Invest 1998;101:515-20.
- 12 Turton MD, O'Shea D, Gunn I. *A role for glucagons-like peptide-1 in the central regulation of feeding*. Nature 1996;379:69-72.
- 13 Vilsboll T, Krarup T, Deacon CF, Madsbad S, Holst JJ. *Reduced postprandial concentration of intact biologically active glucagons-like peptide-1 in type 2 diabetic patients*. Diabetes 2001;50:609-13.
- 14 Nauck MA, Kleine N, Orskov C, Holst JJ, Willms B, Creutzfeldt W. *Normalization of fasting hyperglycemia by exogenous GLP-1(7-36 amide) in type 2 diabetic patients*. Diabetologia 1993;36:741-4.
- 15 Vilsboll T, Krarup T, Madsbad S, Holst JJ. *Defective amplification of the late phase insulin response to glucose by GIP in obese type 2 diabetic patients*. Diabetologia 2002;45:1111-9.
- 16 Deacon CF, Johnsen AH, Holst JJ. *Degradation of glucagons-like peptide-1 by human plasma in vitro yields an N-terminally truncated peptide that is a major endogenous metabolite in vivo*. J Clin Endocrinol Metab 1995;80:952-7.
- 17 Rachmann J, Barrow BA, Levy JC, Turner RC. *Near normalization of diurnal glucose concentration by continuous administration of glucagons-like peptide-1 (GLP-1) in subjects with NIDDM*. Diabetologia 1997;40:205-11.
- 18 Zander M, Madsbad S, Madsen JL, Holst JJ. *Effect of 6 weeks course of glucagon-like peptide-1 on glycemic control, insulin sensitivity, and beta cell function in type 2 diabetes: a parallel-group study*. Lancet 2002;359:824-30.
- 19 Eng J, Kleinman WA, Singh L, Singh G, Raufman JP. *Isolation and characterization of exendin-4, an exendin-3 analogue, from Heloderma suspectum venom. Further evidence for an exendin receptor on dispersed acini from guinea pig pancreas*. J Biol Chem 1992;267:7402-5.
- 20 Fineman MS, Bicsak TA, Shen LZ. *Effect on glycemic control of exenatide (synthetic exendin-4) additive to existing metformin and/or sulfonylurea treatment in patients with type 2 diabetes*. Diabetes Care 2003;26:2370-7.
- 21 Kolterman OG, Buse JB, Fineman MS, Gaines E, Heintz S, Bicsak TA, et al. *Synthetic exendin-4 (exenatide) significantly reduces postprandial and fasting plasma glucose in subjects with type 2 diabetes*. J Clin Endocrinol Metab 2003;88:3082-9.
- 22 Egan JM, Meneilly GS, Elahi D. *Effects of 1-mo bolus subcutaneous administration of exendin-4 in type 2 diabetes*. Am J Physiol 2003;284:1072-9.
- 23 Buse JB, Henry RR, Han J, Kim DD, Fineman MS, Baron AD. *Effect of exenatide (exendin-4) on glycemic control over 30 weeks in sulfonylurea-treated patients with type 2 diabetes*. Diabetes Care 2004;27:2628-35.
- 24 De Fronzo RA, Ratner RE, Han J, Kim DD, Fineman MS, Baron AD. *Effect of exenatide (exendin-4) on glycemic control over 30 weeks in metformin-treated patients with type 2 diabetes*. Diabetes Care 2005;28:1092-100.
- 25 Kendall DM, Riddle MC, Rosenstock J, Zhuang D, Kim DD, Fineman MS, et al. *Effect of exenatide (exendin-4) on glycemic control over 30 weeks in patients with type 2 diabetes treated with metformin and a sulfonylurea*. Diabetes Care 2005;28:1083-91.
- 26 Heine RJ, Van Gaal LF, Johns D, Mihm MJ, Widel MH, Brodows RG. *Exenatide vs. insulin glargine in patients with suboptimally controlled type 2 diabetes*. Ann Int Med 2005;143:559-69.
- 27 Juhl CB, Hollingdal M, Sturis J, Jakobsen G, Agerso H, Veldhuis J, et al. *Bedtime administration of NN2211, a long acting GLP-1 derivative, substantially reduces fasting and postprandial glycemia in type 2 diabetes*. Diabetes 2002;51:424-9.
- 28 Degn KB, Juhl CB, Sturis J, Jakobsen G, Brock B, Chandra

- mouli V, et al. *One week's treatment with the long-acting glucagon-like peptide 1 derivative liraglutide (NN2211) markedly improves 24-h glycemia and cell function and reduces endogenous glucose release in patients with type 2 diabetes.* Diabetes 2004;53:1187-94.
- ²⁹ Bregenholt S, Møldrup A, Blume N, Karlsen AE, Friedrichsen BN, Tornhave D, et al. *The long-acting glucagon-like peptide-1 analogue, liraglutide, inhibits beta-cell apoptosis in vitro.* Biochem Biophys Res Commun 2005;330:577-84.
- ³⁰ Madsbad S, Schmitz O, Ranstan J, Jakobsen G, Matthews DR. *Improved glycemic control with no weight increase in patients with type 2 diabetes after once-daily treatment with the long-acting glucagon-like peptide 1 analog liraglutide (NN2211).* Diabetes Care 2004;27:1335-42.
- ³¹ Saad M, An B, Santiago O. *The effect of NN2211, a long-acting GLP-1 derivative, on glycemic control and body weight in obese patients with type 2 diabetes (on behalf of the 2072 study group).* Diabetologia 2002;45(Suppl 2):A44.
- ³² Nauck MA, Hompesch M, Filipicazak R, Le TDT, Nielsen LL, Zdravkovic M, et al. *Liraglutide significantly improves glycemic control and reduces body weight compared with*



- glimepiride as add on to metformin in type 2 diabetes.* Diabetes 2004;53(Suppl 2):A83.
- ³³ Ahren B, Landin-Olsson M, Jansson PA, Svensson M, Holmes D, Schweizer A. *Inhibition of dipeptidyl peptidase-4 reduces glycemia, sustains insulin levels, and reduces glucagon levels in type 2 diabetes.* J Clin Endocrinol Metab 2004;89:2078-84.
- ³⁴ Ahren B, Simonsson E, Larsson H, Landin-Olsson M, Torgeirsson H, Jansson PA, et al. *Inhibition of dipeptidyl peptidase IV improves metabolic control over a 4-week study period in type 2 diabetes.* Diabetes Care 2002;25:869-75.
- ³⁵ El-Ouaghli A, Rehiring ER, Schweizer A, Holmes D, Nauck MA. *The dipeptidyl peptidase IV inhibitor, LAF237 does not accentuate reactive hypoglycaemia caused by the sulphonylurea glibenclamide administered before an oral glucose load in healthy subjects.* Diabetes 2003;52(Suppl 1):A118.



Introduzione

L'insulino-resistenza è la radice comune a diabete e aterosclerosi.

Il diabete mellito di tipo 2, la più comune malattia endocrina e metabolica, colpisce il 5-10% della popolazione dei paesi occidentali, sta aumentando la sua prevalenza anche nei paesi economicamente meno sviluppati¹ ed è caratterizzata da un'aumentata mortalità per malattie cardiovascolari rispetto alla popolazione generale². Le complicanze macro-vascolari del diabete mellito di tipo 2 sono state inizialmente interpretate come una conseguenza del danno metabolico continuativo prodotto sulle pareti arteriose dall'iperglicemia. L'iperglicemia attraverso la gluco-tossicità a livello vascolare, indurrebbe un'accelerazione del processo aterosclerotico. Questo fenomeno tuttavia non è sufficiente per spiegare l'alta prevalenza di aterosclerosi dei pazienti diabetici.

Nel corso degli ultimi 2 decenni i risultati emersi da diversi studi epidemiologici come lo studio *Insulin Resistance Atherosclerosis Study* (IRAS) e lo studio PARIS e di intervento come lo studio *United Kingdom Prospective Diabetes Study* (UKPDS) hanno tuttavia reinterpretato questo quadro suggerendo che nei pazienti diabetici la concomitanza di fattori di rischio cardiovascolari scatenerebbe la progressione del danno aterosclerotico sulle pareti delle grandi e medie arterie³⁻⁵. Il solo controllo metabolico malgrado l'effetto positivo nel lungo termine non è infatti sufficiente a prevenire completamente la progressione del danno vascolare⁵. Al contrario, associando al controllo metabolico intensivo della glicemia anche il controllo intensivo degli altri fattori di rischio cardiovascolari, si ottengono benefici in termini di prevenzione degli eventi cardiovascolari, come recentemente osservato nello studio STENO-2⁶. La sindrome metabolica o sindrome da insulino-resistenza è stata peraltro

Massimo Federici

Renato Lauro

Centro per l'Aterosclerosi,
Policlinico Tor Vergata,
Dipartimento di Medicina Interna,
Università di Tor Vergata

Corrispondenza

Renato Lauro
lauro@uniroma2.it

Ricadute cliniche dello studio PROactive Pioglitazone e aterosclerosi

Articolo di aggiornamento

rivisitata concettualmente proprio perché rappresenta un quadro clinico che, antecedendo entrambe le malattie, è utilizzabile per predire e prevenire il rischio di sviluppare diabete di tipo 2 e cardiopatia ischemica⁷.

L'osservazione che molti pazienti, già al momento della diagnosi di diabete di tipo 2, presentano un'evidente malattia aterosclerotica coronarica o periferica ha permesso di ipotizzare l'esistenza di meccanismi comuni che alterino contestualmente nel paziente l'omeostasi del metabolismo glicidico e della funzione cardiovascolare. Già nel 1995 veniva ipotizzata l'esistenza di una radice comune (ipotesi del "common soil") tra le due malattie e si postulava che il meccanismo di connessione fosse l'insulino-resistenza^{8,9}. Peraltro, gli studi DIGAMI (*Diabetes Mellitus, Insulin Glucose Infusion in Acute Myocardial Infarction*) e GAMI (*Insulin-Glucose Infusion in Acute Myocardial Infarction*) dimostravano che non solo un adeguato controllo metabolico incide positivamente sulla mortalità post-infarto del miocardio, ma anche che il 50% circa dei pazienti cardiopatici senza una storia clinica nota di diabete di tipo 2 è in realtà affetto da disturbi del metabolismo glicidico non diagnosticati^{10,11}.

I recettori PPAR: un elemento di legame tra obesità viscerale e insulino-resistenza

L'evidenza successiva della connessione profonda tra obesità viscerale e insulino-resistenza e del rapporto che entrambe hanno con l'attivazione cronica sub-clinica del sistema innato immune e con l'aterosclerosi ha scatenato una serie di analisi sperimentali volte a identificare

Aggiornamento e Formazione in Diabetologia e Malattie Metaboliche

MEDIA

le basi molecolari di tali relazioni, in quanto la loro definizione potrebbe permettere un approccio diretto per attenuare l'impatto dell'insulino-resistenza sul controllo metabolico e sull'omeostasi vascolare.

Tra i fattori molecolari che modulano la sensibilità insulinica proprio in rapporto al controllo glicemico, lipidico e vascolare si trovano una serie di fattori di trascrizione costituiti da recettori nucleari che legano acidi grassi e altre molecole e modulano positivamente e negativamente l'espressione di geni determinanti per il controllo glico-lipidico e per la risposta infiammatoria. Tra questi il recettore *Peroxisome Proliferator-Activated Receptor-γ* (PPAR- γ) noto per legare una classe di farmaci, i tiazolidinedioni o glitazonici identificati nel 1988 come potenziali agenti anti-diabetici¹². I glitazonici con selettività di legame per il fattore di trascrizione nucleare PPAR- γ hanno dimostrato in studi preclinici in diversi modelli sperimentali di esercitare effetti antinfiammatori accoppiati agli effetti insulino-sensibilizzanti.

Per tale motivo tali farmaci sono stati valutati allo scopo di unire la prevenzione del danno metabolico alla riduzione della progressione del danno vascolare. Questi farmaci riducono le concentrazioni di glucosio agendo soprattutto a livello epatico ma i risultati ottenibili sembrano essere ligando-specifici: cioè a parte l'effetto di classe generale anti-diabetico, esistono differenze di azione per ognuna delle singole molecole utilizzate o utilizzabili in terapia. Ad esempio dei due glitazonici attualmente in commercio, il pioglitazone e il rosiglitazone, il primo è in grado di attivare debolmente anche il recettore nucleare PPAR- α determinando un effetto ipolipemizzante più marcato rispetto al secondo¹³.

Lo studio PROactive: trasferimento alla pratica clinica

Recentemente uno studio condotto su 5238 pazienti affetti da diabete di tipo 2 e da una già grave compromissione della funzione cardiovascolare, ha analizzato l'effetto del pioglitazone sulla prevenzione di ulteriori eventi. Tutti i pazienti ricevevano già un trattamento pieno con altri anti-diabetici orali o con insulina, in un terzo dei casi¹⁴. Molti di loro, ma non tutti, seguivano al momento dell'ingresso nello studio terapie mirate al controllo pressorio e lipidico. Al momento dello studio il principale criterio di esclusione era la presenza di segni di compromissione della funzione epatica manifestata come rialzo delle transaminasi Ast/Alt da 2 a 5 volte il limite superiore dell'intervallo di normalità. Questa selezione potrebbe avere diminuito l'entità del risultato finale in quanto il principale meccanismo di azione dei



glitazonici e del pioglitazone in particolare è ridurre la gluco-lipotossicità epatica^{13 15}.

Lo studio *PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macroVascular Events* (PROactive) è stato disegnato su un risultato primario composito che includeva risultati di malattia come mortalità, infarto del miocardio e ictus, e risultati di procedura come rivascolarizzazioni coronariche e agli arti inferiori¹⁵. Il risultato secondario includeva solo i risultati di malattia. Il trattamento con Pioglitazone protratto per 36 mesi otteneva effetti positivi sui risultati di malattia, cioè riduzione degli eventi, ma non sui risultati di procedura, cioè non impattava favorevolmente sull'effetto delle procedure di rivascolarizzazione. In sintesi lo studio ha presentato un problema nel disegno che ha scelto di includere i risultati di procedura nel risultato primario quando è noto che questi sono spesso soggetti a variabili non sempre interpretabili (operatori, materiali, quadro clinico) e quindi meno specifici e meno sensibili. È anche da sottolineare che in pazienti già al massimo del trattamento ipoglicemizzante l'introduzione del Pioglitazone comportava comunque un lieve ma significativo miglioramento del quadro metabolico.

Tra gli effetti collaterali determinati dal trattamento, il principale resta collegato all'accumulo di liquido sotto forma di edema e ai suoi rapporti con lo scompenso cardiaco. Poiché alcuni studi sperimentali hanno segnalato un comportamento ambivalente sulla progressione o sulla riduzione di alcuni tumori, anche quest'aspetto è stato valutato ma è risultato non rilevante. La concomitanza tra lo sviluppo di edema e scompenso cardiaco da un lato e l'effetto positivo sulla progressione dell'aterosclerosi dall'altro rappresenta la principale problematica che emerge dallo studio PROactive. Gli investigatori coinvolti nel disegno e nella analisi del trial hanno giudicato la diagnosi di scompenso cardiaco effettuata dalle unità di reclutamento spesso affrettata (e comunque la diagnosi non era centralizzata con criteri univoci, il che pone problemi potenziali di sovra- o sotto-diagnosi). Tuttavia, poiché il numero di pazienti con scompenso cardiaco era piuttosto basso, ciò che andrebbe definito a questo punto è quale paziente si può trattare con il pioglitazone per prevenire la progressione dell'aterosclerosi favorendo anche il compenso metabolico e quale paziente invece non può essere trattato. L'identificazione di predittori dello scompenso cardiaco certamente permetterebbe di individuare questi pazienti e sarebbe un utile strumento per i clinici.

Al tempo stesso manca ancora chiarezza sui meccanismi che determinano l'accumulo di liquidi durante il trattamento con i glitazonici sebbene recentemente sia stata dimostrata un'azione renale specifica di PPAR- γ che favorirebbe il riassorbimento di sodio a livello tubulare attraverso il controllo dell'espressione di un trasportato-



re epiteliale del Sodio¹⁶. Lo studio ha peraltro suggerito che l'uso di un diuretico specifico per il dotto collettore quale l'amiloride potrebbe prevenire l'accumulo di peso da ritenzione idrica.

Inoltre va ricordato che in uno studio osservazionale su un numero di pazienti ancora più ampio (n = 16.417) della coorte del PROactive, il trattamento con Pioglitazone o altri glitazonici era associato a minore mortalità cardiovascolare in pazienti affetti da diabete e scompenso cardiaco¹⁷.

Emergono quindi evidenti i risultati positivi ottenuti dalla modulazione dell'attività di PPAR- γ e probabilmente PPAR- α , ottenuti con il Pioglitazone nello studio PROactive. Nella coorte trattata anche con Pioglitazone si osservava infatti che il numero di infarti del miocardio era minore del 20% e il numero di ictus era minore del 18% rispetto alla coorte trattata senza Pioglitazone.

Conclusioni

Lo studio PROactive ha dimostrato che il trattamento con pioglitazone riduce la progressione della malattia aterosclerotica in pazienti diabetici già complicati, sebbene vista la compromissione generale di questi pazienti alcuni abbiano risposto al trattamento con insorgenza di edema e scompenso cardiaco.

Il principale derivato di questo studio è rappresentato dalla conferma dell'effetto anti-aterosclerotico nell'uomo. È prevedibile che altri studi saranno necessari per verificare l'applicabilità di questa osservazione a stadi più precoci della malattia in cui l'effetto positivo del farmaco potrebbe essere più marcato. È necessario inoltre identificare terapie di supporto all'accumulo di peso e alla ritenzione idrica che si osserva in questi pazienti. L'uso di diuretici specifici per il dotto collettore potrebbe essere testato in studi prospettici in pazienti con disturbi del metabolismo glucidico.

Bibliografia

- 1 Zimmet P, Alberti KG, Shaw J. *Global and societal implications of the diabetes epidemic*. Nature 2001;414:782-7.
- 2 Beckman JA, Creager MA, Libby P. *Diabetes and atherosclerosis: epidemiology, pathophysiology, and management*. JAMA 2002;287:2570-81.
- 3 Festa A, D'Agostino R Jr, Howard G, Mykkanen L, Tracy RP,

Haffner SM. *Chronic subclinical inflammation as part of the insulin resistance syndrome: the Insulin Resistance Atherosclerosis Study (IRAS)*. Circulation 2000;102:42-7.

- 4 Balkau B, Shipley M, Jarrett RJ, Pyorala K, Pyorala M, Forhan A, et al. *High blood glucose concentration is a risk factor for mortality in middle-aged nondiabetic men. 20-year follow-up in the Whitehall Study, the Paris Prospective Study, and the Helsinki Policemen Study*. Diabetes Care 1998;21:360-7.
- 5 UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33)*. Lancet 1998;352:837-53.
- 6 Gaede P, Vedel P, Larsen N, Jensen GV, Parving HH, Pedersen O. *Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes*. N Engl J Med 2003;348:383-93.
- 7 Haffner SM. *The metabolic syndrome: inflammation, diabetes mellitus, and cardiovascular disease*. Am J Cardiol 2006;97:3A-11A.
- 8 Stern MP. *Diabetes and cardiovascular disease. The "common soil" hypothesis*. Diabetes 1995;44:369-74.
- 9 Stern MP. *Do non-insulin-dependent diabetes mellitus and cardiovascular disease share common antecedents?* Ann Intern Med 1996;124:110-6.
- 10 Norhammar A, Tenerz A, Nilsson G, Hamsten A, Efendic S, Ryden L, et al. *Glucose metabolism in patients with acute myocardial infarction and no previous diagnosis of diabetes mellitus: a prospective study*. Lancet 2002;359:2140-4.
- 11 Malmberg K, Norhammar A, Wedel H, Ryden L. *Glycometabolic state at admission: important risk marker of mortality in conventionally treated patients with diabetes mellitus and acute myocardial infarction: long-term results from the Diabetes and Insulin-Glucose Infusion in Acute Myocardial Infarction (DIGAMI) study*. Circulation 1999;99:2626-32.
- 12 Nolan JJ, Ludvik B, Beerdsen P, Joyce M, Olefsky J. *Improvement in glucose tolerance and insulin resistance in obese subjects treated with troglitazone*. N Engl J Med 1994;331:1188-93.
- 13 Yki-Jarvinen H. *Thiazolidinediones*. N Engl J Med 2004;351:1106-18.
- 14 Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DJ, Erdmann E, Massi-Benedetti M, Moules IK, et al.; PROactive Investigators. *Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study (PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macroVascular Events): a randomised controlled trial*. Lancet 2005;366:1279-89.
- 15 Yki-Jarvinen H. *The PROactive study: some answers, many questions*. Lancet 2005;366:1241-2.
- 16 Guan Y, Hao C, Cha DR, Rao R, Lu W, Kohan DE, et al. *Thiazolidinediones expand body fluid volume through PPAR-gamma stimulation of ENaC-mediated renal salt absorption*. Nat Med 2005;11:861-6.

La neuropatia diabetica dolorosa

Una sfida e spesso una sconfitta per il diabetologo, un grave disagio ed un limite alla qualità della vita per il paziente

Parole chiave

Polineuropatia diabetica • Dolore neuropatico • Trattamento

Key words

Diabetic polyneuropathies • Neuropathic pain • Treatment

Malgrado sia tra le più frequenti complicanze a lungo termine della malattia diabetica, arrivando a colpire circa la metà dei pazienti, la neuropatia diabetica (ND) costituisce un vasto insieme di quadri clinici e localizzazioni anatomiche, il che ha causato nel tempo difficoltà nella definizione e nell'inquadramento nosologico, nella adozione di criteri diagnostici, nell'individuazione dei meccanismi patogenetici e nel rilievo epidemiologico.

La stessa definizione di ND è controversa così come lo sono le varie classificazioni che si sono succedute negli anni, basate sulla clinica, sulla sede, sull'anatomia patologica, ecc. La più semplice è sicuramente quella dei primi anni '90 dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) che definiva la ND come "una malattia con progressiva perdita di fibre nervose cui conseguono perdita della sensibilità, ulcerazioni al piede e amputazioni", richiamando immediatamente l'enorme costo sociale delle conseguenze della ND ¹.

Successivamente, l'ultimo *statement* della *American Diabetes Association* (ADA) del 2005 ² ha adottato quella proposta da Thomas nel 1997 che suddivide la ND in:

- polineuropatie generalizzate simmetriche, che com-



prendono la sensitivo-motoria cronica, la sensitiva acuta e quella autonoma;

- le forme focali o multifocali, quasi sempre asimmetriche, a livello cranico, toraco-lombare, agli arti inferiori e la forma amiotrofica.

Va comunque ricordato che altre forme di neuropatia secondarie possono essere presenti nel diabetico addirittura con una frequenza maggiore rispetto alla popolazione di controllo, forme che vanno sempre escluse [da deficit di vitamina B12, da ipotiroidismo, da uremia, da *human immunodeficiency virus* (HIV)].

Meccanismi etiopatogenetici

Le alterazioni metaboliche implicate nello sviluppo della ND sono complesse, non ancora completamente chiarite e tuttora oggetto di vivace dibattito (oltre 200 pubblicazioni solo nel 2005). Quelle maggiormente accettate sono:

- *iperglicemia* e durata della esposizione del tessuto nervoso all'ambiente iperglicemico sembrano essere i maggiori responsabili della ND in genere e sicuramente della forma prevalente, cioè la ND sensitiva generalizzata. Studi osservazionali a lungo termine hanno confermato un rapporto tra durata della iperglicemia e gravità della ND ³, anche se recentemente in pazienti neodiagnosticati o addirittura in soggetti con *impaired glucose tolerance* (IGT) ⁴ è stata riportata una elevata prevalenza sia di sintomi clinici che di alterazioni elettrofisiologiche. Che la iperglicemia non riesca a spiegare da sola la comparsa della ND o la gravità della stessa (anche se i parametri di instabilità glicemica nel corso della giornata sembrano correlarsi bene con la severità del quadro neuropatico) è confermato dai risultati di alcuni noti studi di popolazione ove anche l'impiego di un trattamento, intensivo e multifattoriale ⁵⁻⁶ non ha corretto gli indicatori di ND;
- *attivazione della via dei polioli*; ha avuto grande supporto dagli studi nell'animale ed ha creato per numerosi anni grandi aspettative terapeutiche, quando

Carlo Coscelli

Azienda Ospedaliera di Parma



si è sperato che l'inibizione dell'enzima responsabile, l'aldoso-reduttasi, potesse costituire una valida opzione terapeutica, attesa vanificata dal limitato successo clinico degli inibitori dell'aldoso reduttasi (ARI)⁷. Recentemente l'ipotesi è stata rivisitata come una delle cause che genera:

- *stress ossidativo* nei tessuti in cui si sviluppa la complicanza micro-angiopatica del diabete. In particolare la "teoria unificante" dei due fenomeni sosterebbe che la via del sorbitolo sia attivata a seguito della accresciuta produzione di anioni superossido nei mitocondri con conseguente attivazione della poli-ADP-ribosio-polimerasi (PARP)⁸. È una ipotesi complessa ma, dal punto di vista clinico, molto interessante, perché la inibizione di questa polimerasi da parti di farmaci in corso di studio potrebbe costituire una delle nuove vie da percorrere per trattare la ND. Sul piano clinico l'uso di antiossidanti nella terapia della ND ha dato risultati finora discordanti (v. oltre);
- *formazione di prodotti avanzati della glicazione proteica* (AGEs), la cui presenza è stata ampiamente documentata a livello del nervo⁹. Purtroppo gli inibitori della glicazione hanno elevata tossicità che ne ha impedito finora l'uso nell'uomo.

Altra conseguenza della cronica iperglicemia è la:

- *attivazione della PKC* (protein-kinasi-C), per la quale è stato proposto un ruolo etiopatogenetico nella ND¹⁰. Studi clinici per valutare l'efficacia degli inibitori di una di queste kinasi, la beta-PKC sono in corso;
- *ipotesi del danno micro-vascolare* è basata sulla teoria che il danno sia prevalentemente a livello dei microvasi dei nervi e che la degenerazione assonale sia la conseguenza del danno ischemico¹¹. Tale ipotesi ha avuto nuova forza da studi più recenti¹² che segnalano miglioramenti del quadro neuropatico dopo rivascularizzazione dell'arto o, con l'uso dell'ACE-inibitore trandolapril¹³.

Clinica della neuropatia diabetica

Nel seguito di questa revisione, verranno trattate solo la ND simmetrica, periferica, cronica sensitivo-motoria e la forma di neuropatia dolorosa, nelle sue varianti acuta e cronica.

La *neuropatia cronica sensitivo-motoria* deve essere indagata in tutti i pazienti diabetici di tipo 1 e 2, specialmente se la malattia dura da numerosi anni. Essendo molto frequentemente asintomatica, occorre che il medico interroghi il paziente sulla presenza di alcuni sintomi molto suggestivi: la riduzione "a calza" della sensibilità, la sensazione di "piedi morti" o la sensazione di "cuscinetto" sotto la pianta del piede o un fastidioso senso di

caldo ai piedi (molto spesso coesiste una neuropatia autonoma che aumenta il flusso di sangue alla cute) o la presenza della sindrome delle gambe senza riposo, che spesso peggiora la qualità di vita del paziente alterando il ritmo del sonno. La cronica riduzione degli stimoli propriocettivi agli arti inferiori comporta riduzione di massa e di forza muscolare, da cui una astenia importante, difficoltà a mantenere a lungo la stazione eretta, con rischio di cadute. La riduzione della sensibilità agli arti inferiori è la causa principale delle lesioni iniziali al piede (uso di scarpe inadatte, ferite riportate camminando scalzi, ustioni, ecc.).

La presenza di sintomi positivi, come la sensazione di bruciore o di "punture di spillo" può far anticipare nel tempo la diagnosi e, possibilmente, la terapia. La diagnosi è quindi eminentemente clinica ed un esame degli arti inferiori fa obbligatoriamente parte delle visite mediche periodiche, possibilmente completato da una valutazione quantitativa "di minima" della sensibilità (monofilamento di Semmes-Weinstein, biotesiometro)¹⁴.

La clinica della *neuropatia diabetica dolorosa* è invece purtroppo ricca di vari sintomi, il cui trattamento è frustrante per il medico e causa di apprensione e timore per il paziente in quanto molte volte è di tipo empirico, l'efficacia non è garantita e gli effetti collaterali sono frequenti e fastidiosi.

Il dolore neuropatico

Numerose malattie, oltre al diabete, riconoscono come complicazione il dolore neuropatico periferico (neoplasie, malattie degenerative della colonna lombare, infezione da HIV, infezioni erpetiche sono le principali). La prevalenza riportata per la neuropatia diabetica dolorosa, è compresa tra il 4 ed il 27%.

Ogni stimolo nocivo o potenzialmente nocivo per i tessuti del nostro corpo genera una serie di segnali che partendo dalle strutture nervose periferiche, percorrono in senso centripeto le vie nervose, passando per i nuclei spinali e sovraspinali fino ad arrivare ad attivare una rete di aree a livello corticale dove il segnale viene interpretato e reso consapevole come dolore. Recentemente i modelli proposti per il dolore neuropatico sono stati rivisti in quanto ritenuti insufficienti non solo a spiegare le variabili "ambientali" che possono modificare la percezione del dolore (paura, ansia, anticipazione, ecc.), ma anche l'eventuale intervento del sistema immune e dei mediatori della infiammazione nella genesi dello stesso^{15 16}. Infatti cellule non-neuronali possono intervenire nel processare informazioni a livello del sistema nervoso periferico e tra queste quelle del sistema immune sembrano svolgere un ruolo importante anche in situazioni non-infiammatorie.

In particolare sono coinvolti i macrofagi, per la capacità di rilasciare citochine, *tumor necrosis factor- α* (TNF- α), interleuchina-1 β , fattori di crescita del nervo (NGF) e prostaglandine. In particolare farmaci ad azione anti-TNF- α si stanno affermando nelle terapie di malattie degenerative croniche come l'artrite reumatoide, dove svolgono anche una efficace azione antidolorifica.

Le *caratteristiche del dolore* nella neuropatia diabetica sono molteplici, difficilmente standardizzabili, anche ricorrendo a scale analogiche visuali, in quanto il paziente è l'unico testimone di sé stesso e il medico deve attersi esclusivamente a quanto gli viene descritto, non potendo quasi mai basarsi su segni obiettivi, assenti o molto scarsi. Alcuni sintomi sono comunque descritti più frequentemente e spesso hanno una esacerbazione notturna:

- la sensazione di punture di spillo;
- il bruciore;
- l'impressione di essere sottoposto improvvisamente a scariche elettriche;
- i crampi improvvisi;
- la iperalgesia (uno stimolo dolorifico modesto viene percepito come insopportabile);
- la allodinia (stimoli non dolorifici come sfiorare la cute, spalmare una pomata, la pressione delle lenzuola generano dolore anche di tipo parossistico).

Non è stata dimostrata associazione tra intensità dei sintomi e alterazioni della conduzione nervosa o danno istologico del nervo. Solo il tipo di dolore sembra correlarsi con il tipo di fibre interessate, nel senso che il danno prevalente alle fibre amieliniche di tipo C si associa con il dolore di fondo, continuo, a lenta trasmissione mentre la distruzione delle piccole fibre mielinizzate A- δ a trasmissione più rapida sembra responsabile del dolore di tipo acuto¹⁷. È stato pure ipotizzato che gli *sprouts* rigenerativi generino spontaneamente impulsi ectopici ascendenti e che tali impulsi causino dolore¹⁸.

Approccio al trattamento della ND dolorosa

Si basa su alcuni step che includono:

1. l'esclusione di neuropatie dolorose non legate al diabete. Ad esempio la monolateralità del dolore deve indurre ad escludere cause legate a patologia della colonna (ad es. ernie discali) o cause vascolari;
2. la valutazione della qualità del compenso metabolico e di eventuali recenti variazioni dello stesso;
3. la quantizzazione del sintomo dolore, utilizzando scale visuali: è priva di valore generale in quanto riflette la percezione soggettiva del paziente, ma è utile per valutare nel tempo l'efficacia della terapia;
4. la valutazione di situazioni "ambientali" che possano

influire sulla capacità del paziente di gestire il problema "dolore" e che potrebbero richiedere un approccio di tipo psicologico;

5. la valutazione dello stato di salute generale del paziente e la esclusione di comorbidità che potrebbero limitare il ricorso all'uso di determinati farmaci (antidepressivi triciclici, ecc.).

In particolare lo step n. 2 è importante nel caso di sintomatologia dolorosa insorta acutamente. Rapide variazioni del grado di compenso metabolico sia in senso peggiorativo (chetoacidosi, ampie escursioni giornaliere della glicemia) che migliorative (riduzione di alcuni punti percentuali della HbA_{1c} in pochi mesi anche senza concomitanti episodi ipoglicemici) sono le cause più comuni di comparsa di dolore neuropatico acuto.

La neuropatia secondaria a rapida normalizzazione del quadro metabolico venne descritta già nei primissimi anni di impiego della terapia insulinica e definita "neurite insulinica". Tale termine è stato poi tralasciato quando il quadro è stato descritto anche dopo rapidi miglioramenti del compenso ottenuti senza impiego dell'insulina¹⁹. Questo confermerebbe l'ipotesi che sono i bassi livelli di glucosio disponibili a livello del nervo più che l'eccesso di insulina a provocare il danno, che consiste fondamentalmente in degenerazione neuronale e perdita di larghe fibre mieliniche. Una delle ipotesi etiopatogenetiche del fenomeno è quella legata agli effetti dei bassi livelli di glicemia sul flusso di substrati al nervo, per riduzione di perfusione dello stesso (ischemia diretta? sindrome da furto?)²⁰.

Il trattamento

Il raggiungimento di uno stabile grado di *controllo metabolico*, in tempi non eccessivamente rapidi, con stabilizzazione delle escursioni giornaliere della glicemia ed esclusione degli episodi glicemici, è un aspetto critico della terapia della ND in generale e di quella dolorosa in particolare e va perseguito rigorosamente.

Farmacoterapia

Numerose classi di farmaci sono state utilizzate nel controllo del dolore neuropatico. I risultati raggiunti non sono sempre definitivi, anche perché spesso l'insorgenza di effetti collaterali impedisce il raggiungimento della dose efficace.

I trattamenti disponibili possono essere divisi in due gruppi: i pochi che agiscono sui presunti meccanismi etiopatogenetici della ND e i molto più numerosi trattamenti sintomatici.



Alla prima categoria appartengono gli antiossidanti (acido α -lipoico, acido γ -linolenico) e il trattamento locale con isosorbide-dinitrato. I risultati più promettenti sono stati ottenuti con l'acido α -lipoico, somministrato per via venosa seguita da un lungo trattamento per via orale, in alcuni studi randomizzati e controllati (ALADIN II e III, SIDNEY) ²¹⁻²².

Trattamento sintomatico

Analgesici

Nella pratica clinica è molto frequente il ricorso agli antinfiammatori non steroidei (FANS) associati o meno con il paracetamolo come primo step nel trattamento del dolore e quindi anche del dolore neuropatico. L'efficacia di questi farmaci nella ND è molto limitata e non è supportata da studi clinici controllati. In alcuni studi con bassa numerosità di pazienti alcuni FANS di prima generazione come ibuprofene, sulindac, sono risultati più attivi rispetto al placebo sullo *score* sintomatico della ND ²³. Il rischio di effetti collaterali pesanti (peggioramento della funzionalità renale, sanguinamento a livello GI) ne limitano grandemente l'uso. I problemi incontrati recentemente dagli inibitori della COX 2 ne ha limitato la possibilità di studio nel ND dolorosa, anche se il meccanismo di azione era potenzialmente molto promettente.

Antidepressivi

I trattamenti farmacologici del dolore neuropatico meglio studiati e usati per più lungo tempo sono gli antidepressivi e gli antiepilettici ^{24 25}, anche se al momento restano dubbi su quale delle due classi privilegiare come prima scelta del trattamento. Gli antidepressivi sono attivi rapidamente ed indipendentemente dalla presenza o meno di uno stato depressivo. Gli antidepressivi triciclici sono risultati efficaci, con bassissimi valori di NNT (*number needed to treat*) ²⁶. Il farmaco che globalmente in studi *randomized controlled trial* (RCT) ha dato i risultati maggiori è la amitriptilina alla dose massima di 150 mg assunti alla sera per minimizzare gli effetti collaterali. Lo NNT è risultato addirittura di 2, il che significa che ogni 2 pazienti trattati, uno sicuramente trarrà beneficio dal farmaco. Lievemente inferiori i risultati con la imipramina, sempre alla dose massima di 150 mg e la mianserina. Gli effetti collaterali degli antidepressivi triciclici (stato di confusione, astenia, bocca asciutta, stipsi, ritenzione urinaria, fino a quelli più gravi come aritmie o addirittura asistolia) sono frequenti, con un NNH (*number needed to harm*) di circa 16 ed una percentuale di *drop-out* di circa il 20% ^{24 25}. Per

questo motivo sta aumentando l'uso di antidepressivi più moderni come gli inibitori selettivi del *re-uptake* della serotonina (SSRIs) ²⁷. Fluoxetina, paroxetina e citalopram, tutti alla dose di 40 mg, sono risultati più efficaci del placebo nel trattamento della ND dolorosa. Pochissimi i dati di confronto tra *tricyclic antidepressant* (TCA) e *selective serotonin reuptake inhibitors* (SSRI). Nell'unico studio controllato, l'efficacia della paroxetina è sembrata inferiore a quella della amitriptilina ²⁸. È possibile che farmaci che inibiscono sia il *re-uptake* della serotonina che quello della nor-epinefrina come la duloxetina ²⁹ abbiano un effetto analgico superiore. Molto scarsi e non probanti gli effetti di un altro inibitore del *re-uptake* della serotonina, il trazodone nella ND dolorosa.

Antiepilettici

Sono utilizzati da molto tempo per il trattamento del dolore neuropatico. Il meccanismo di azione ipotizzato è prevalentemente a livello dei canali del sodio voltaggio-dipendenti, la cui ipereccitabilità, specialmente nelle piccole fibre rigeneranti, è causa del dolore neuropatico acuto. Altri anticonvulsivanti più recenti possiedono anche un effetto di antagonismo del glutammato a livello dei recettori N-metil-D-aspartato (NMDA) ¹⁹. La carbamazepina è stato il primo a dimostrarsi efficace, prevalentemente nel dolore post-erpetico, mentre si è rivelato meno attivo nella ND, anche se in alcuni trial più recenti, il derivato oxi-carbamazepina ³⁰ è risultato superiore al placebo nella ND dolorosa. Attualmente i tre antiepilettici più studiati nella ND dolorosa sono il gabapentin, la lamotrigina ed il pregabalin. Purtroppo la quasi totalità degli studi clinici sulla attività di questi farmaci è contro placebo e non esistono confronti diretti tra principi attivi. Il gabapentin ³¹ è risultato comunque più attivo del placebo sia nella neuropatia diabetica che in quella post-erpetica. La dose efficace è piuttosto elevata (fino a 1800-3600 mg/die). Il più recente pregabalin ³², testato nella ND a una dose compresa tra 75 e 600 mg/die, si è pure mostrato superiore al placebo. Non esistono attualmente dati che facciano preferire il pregabalin al più sperimentato gabapentin, né in termini di efficacia né di sicurezza. Ambedue hanno come effetto collaterale, alle dosi elevate, la comparsa di edemi declivi, che non richiede il più delle volte la sospensione del trattamento. La lamotrigina ³³, un bloccante dei canali del sodio, in alcuni studi non controllati ed in un RCT, alla dose di 25-400 mg, si è rivelata significativamente superiore al placebo nel trattamento della ND dolorosa. È un farmaco che si presta alla associazione con altri antiepilettici antagonisti del glutammato. Il gabapentin comunque resta l'unico antiepilettico consigliato come trattamento di prima linea nel dolore neuropatico dalla

IV Conferenza su Meccanismi e Trattamento del Dolore Neuropatico ³⁴.

Gli oppioidi

Costituiscono una classe di farmaci sicuramente efficaci sul dolore neuropatico ma il cui uso è spesso limitato a brevi periodi di acuzie, anche per timore di insorgenza di una dipendenza. Una recente revisione sistematica dell'uso di questi farmaci ³⁵ ha rilevato come gli studi randomizzati e controllati sull'argomento siano pochi e di questi solo un numero limitato sono relativi a neuropatie periferiche. I farmaci utilizzati sono prevalentemente fentanil, alfentanil e morfina per infusione negli studi brevi (mediamente 24 ore) e oxi-codone (nella forma a lento rilascio usato fino ad una dose massima di 60 mg/die) morfina e metadone negli studi di durata intermedia (media 28 gg). In tutti i casi gli *end-points* erano le variazioni della percezione del dolore su una scala analogica visiva da 0 a 100. Il trattamento è risultato sempre superiore al placebo con una riduzione del punteggio sulla scala visiva di -15 ($p < 0,001$) negli studi di breve durata e di -13 ($p < 0,001$) in quelli di media durata. Gli effetti collaterali erano quelli attesi (nausea, stipsi, confusione, stanchezza). Vista la durata del trattamento, la dipendenza che si può sviluppare è solo una dipendenza fisica, ovviabile con una lenta sospensione del trattamento.

Un altro farmaco di questa classe utilizzato con successo nel dolore neuropatico è il tramadolo (da 50 a 400 mg/die) ³⁶, il cui meccanismo di azione è simile a quello degli antidepressivi inibitori del *re-uptake* di serotonina e norepinefrina. Stipsi, sonnolenza, confusione mentale, talora cefalea gli effetti collaterali più frequenti, spesso causa di interruzione del trattamento. È tra i farmaci inseriti nella prima linea di trattamento del dolore neuropatico dalla IV Conferenza sul Dolore Neuropatico.

Anestetici locali somministrati per via sistemica

Una recente revisione sistematica del problema ³⁷ ha evidenziato come due anestetici locali come la lidocaina e la mexiletina possano essere somministrati per via sistemica nel dolore neuropatico. Dieci studi RCT hanno riguardato la lidocaina, somministrata quasi sempre in infusione venosa o come analogo per via orale e nove la mexiletina, alla dose di 600 mg/die per os per un totale di circa 700 pazienti. Anche in questo caso l'*end-point* primario era la riduzione del punteggio sulla scala analogica 0-100. La riduzione è stata di -10 ($p > 0,0001$) vs. placebo. Gli effetti collaterali astenia, nausea, confusione mentale. L'effetto globale risulta essere sovrapponibile a quello di gabapentin ed amitriptilina.

Farmaci usati localmente

Oltre al già riportato isosorbide nitrato, che possiede effetto antiossidante e necessita di ulteriori studi su maggiori casistiche per trovare indicazione nel trattamento della ND dolorosa, maggiori dati sono disponibili sull'impiego locale di capsaicina, un alcaloide ad effetto revulsivo, che è stato oggetto di alcuni studi anche randomizzati e controllati con esito incoraggiante. Resta il problema della effettiva possibilità di effettuare realmente studi "in cieco" con una sostanza che provoca localmente dolore al momento della applicazione ³⁸.

Trattamenti non farmacologici

La scarsa efficacia ed i frequenti effetti collaterali della terapia farmacologica hanno spinto alla ricerca di trattamenti sintomatici alternativi basati essenzialmente sulla stimolazione dei nervi periferici attraverso applicazioni di energie elettriche, termiche o magnetiche in varie forme [fototerapia a infrarossi, stimolazione elettrica transcutanea (TENS), stimolazione elettromagnetica a modulazione di frequenza (FREMS)]. In particolare questo ultimo metodo, in un confronto di tre settimane vs. placebo ³⁹, si è rivelato significativamente superiore sia nell'indurre una riduzione del dolore su scala analogica, sia nel favorire un miglioramento della sensibilità e della velocità a conduzione del nervo (VCN).

Conclusioni

La neuropatia diabetica è una frequente complicanza della malattia la cui presenza deve essere ricercata attentamente in ogni diabetico, sia di tipo 1 che di tipo 2, in quanto, in circa la metà dei casi, decorre quasi asintomatica. In circa un quarto dei pazienti con ND, a intervalli di tempo o in modo cronico, può presentarsi la forma di neuropatia dolorosa, che quasi sempre, quando presente, peggiora notevolmente la qualità della vita dei pazienti. Sia nella forma classica con riduzione della sensibilità che in quella dolorosa, pur essendo numerosi i trattamenti a disposizione, nessuno finora si è mostrato in grado di modificare la storia naturale della malattia. La incompleta conoscenza dei meccanismi patogenetici impone l'uso di farmaci prevalentemente sintomatici, ad effetto adiuvante, che quasi sempre hanno indicazioni principali per altre patologie (antiepilettici, antidepressivi, ecc.). Molti di questi farmaci non sono privi di effetti collaterali, che ne limitano spesso l'impiego o che non permettono di raggiungere dosaggi efficaci. In questi casi il ricorso ad una politerapia può permettere di raggiungere più facilmente l'obiettivo terapeutico. Alcuni farmaci studiati negli anni passati anche in trial



clinici controllati non hanno mostrato efficacia superiore al placebo e sono stati abbandonati (inibitori dell'aldoso reductasi, fattori di crescita del nervo, acil-carnitina, ecc.). Alcuni meccanismi etiopatogenetici proposti più recentemente hanno portato alla sintesi di sostanze potenzialmente attive nel trattamento della ND, alcune delle quali attualmente in fase di sperimentazione clinica. Ricordiamo gli inibitori della PKC, gli antagonisti selettivi del recettore per l'NMDA, gli inibitori della PARP, alcuni nuovi *growth factors* neurotrofici di origine gliale (GDNF), e nel campo dei sintomatici, gli antidepressivi inibitori molto più specifici del *re-uptake* sia di serotonina che di noradrenalina. Tra i trattamenti non farmacologici, merita di essere seguito con attenzione lo sviluppo di sempre più sofisticate tecniche di stimolazione trans-cutanea sia del nervo periferico che del midollo, il cui utilizzo, se efficace, evita al paziente gli effetti collaterali di molti trattamenti farmacologici.

Bibliografia

- 1 Fedele D, Cardone C. *Neuropatia diabetica*. In: Molinatti GM, Fedele D, Nosadini R, Porta M, eds. *Complicanze acute e croniche del diabete*. Milano: UTET Periodici Scientifici 1996, p. 225.
- 2 Boulton AJM, Vinik AI, Arezzo JC, Bril V, Feldman EL, Freeman R, et al. *Diabetic neuropathies. A statement by the American Diabetes Association*. *Diabetes Care* 2005;28:956-62.
- 3 Dyck PJ, Katz KM, Karnes JL, Litchy WJ, Klein R, Pach JM, et al. *The prevalence by staged severity of various types of diabetic neuropathy, retinopathy and nephropathy in a population-based cohort: the Rochester Diabetic Neuropathy Study*. *Neurology* 1993;43:817-24.
- 4 Sundkvist G, Dahlin LB, Nilsson H, Eriksson KF, Lindgarde F, Rosen I, et al. *Sorbitol and myo-inositol levels and morphology of sural nerve in relation to peripheral nerve function and clinical neuropathy in men with diabetic, impaired, and normal glucose tolerance*. *Diabet Med* 2000;17:259-68.
- 5 UKPDS. *Intensive blood glucose with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes*. *Lancet* 1998;352:837-53.
- 6 Gaede P, Vedel P, Larsen N, Jensen GV, Parving HH, Pedersen O. *Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes*. *N Engl J Med* 2003;348:383-93.
- 7 Airey M, Bennett C, Nicolucci A, Williams R. *Aldose reductase inhibitors for the prevention and treatment of diabetic peripheral neuropathy*. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;2:CD002182.
- 8 Obrosova IG, Drel VR, Pacher P, Ilnytska O, Wang ZQ, Stevens MJ, et al. *Oxidative-nitrosative stress and poly(ADP-ribose) polymerase (PARP) activation in experimental diabetic neuropathy: the relation is revisited*. *Diabetes* 2005;54:3435-41.
- 9 Ryle C, Donaghy M. *Non-enzymatic glycation of peripheral nerve proteins in human diabetics*. *J Neurol Sci* 1995;129:62-8.
- 10 Kamei J, Mizoguchi H, Narita M, Tseng LP. *Therapeutic potential of PKC inhibitors in painful diabetic neuropathy*. *Expert Opin Investig Drugs* 2001;10:1653-64.
- 11 Young MJ, Veves A, Walker MG, Boulton AJM. *Correlations between nerve function and tissue oxygenation in diabetic patients: further clues to the aetiology of diabetic neuropathy?* *Diabetologia* 1992;35:1146-50.
- 12 Akbari CM, Gibbons GW, Habershaw GM, LoGerfo FW, Veves A. *The effect of arterial reconstruction on the natural history of diabetic neuropathy*. *Arch Surg* 1997;132:148-52.
- 13 Malik RA, Williamson S, Abbott CA, Carrington AL, Iqbal J, Schady W, et al. *Effect of angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitor trandolapril on human diabetic neuropathy: randomised double-blind controlled trial*. *Lancet* 1998;352:1978-81.
- 14 Valk GD, de Sonnaville JJ, van Houtum WH, Heine RJ, van Eijk JT, Bouter LM, et al. *The assessment of diabetic polyneuropathy in daily practice: reproducibility and validity of Semmes-Weinstein monofilaments and clinical neurological examination*. *Muscle Nerve* 1997;20:116-8.
- 15 Marchand F, Perretti M, McMahon SB. *Role of the immune system in chronic pain*. *Nat Rev Neurosci* 2005;6:521-32.
- 16 White FA, Bhangoo SK, Miller RJ. *Chemokines: integrators of pain and inflammation*. *Nat Rev Drug Discov* 2005;4:834-44.
- 17 Tesfaye S, Kempler P. *Painful diabetic neuropathy*. *Diabetologia* 2005;48:805-7.
- 18 Asbury AK, Fields HL. *Pain due to peripheral nerve damage: an hypothesis*. *Neurology* 1984;34:1587-90.
- 19 Boulton AJM, Malik RA, Arezzo JC, Sosenko JM. *Diabetic somatic neuropathies*. *Diabetes Care* 2004;27:1458-86.
- 20 Leow MKS, Wykoff J. *Under-recognised paradox of neuropathy from rapid glycemic control*. *Postgrad Med J* 2005;81:103-7.
- 21 Ziegler D, Hanefeld M, Ruhnau KJ, Hasche H, Lobisch M, Schutte K, et al. *Treatment of symptomatic diabetic polyneuropathy with the antioxidant alpha-lipoic acid: a 7-month multicentre randomized controlled trial (ALADIN III Study)*. *Diabetes Care* 1999;22:1296-301.
- 22 Ametov AS, Barinov A, Dyck PJ, Hermann R, Kozlova N, Litchy WJ, et al. *The sensory symptoms of diabetic polyneuropathy are improved with lipoic acid: the SYDNEY trial*. *Diabetes Care* 2003;26:770-6.
- 23 Cohen KL, Harris S. *Efficacy and safety of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in the therapy of diabetic neuropathy*. *Arch Intern Med* 1987;147:1442-4.
- 24 Collins SL, Moore RA, McQuay HL, Wiffen P. *Antidepressants and anticonvulsants for diabetic neuropathy and postherpetic neuralgia: a quantitative systematic review*. *J Pain Symptom Manage* 2000;20:449-58.
- 25 Saarto T, Wiffen PJ. *Antidepressant for neuropathic pain*. *Cochrane Database System Rev* 2005;3:CD005454.

- ²⁶ McQuay H, Tramer M, Nye BA. *A systematic review of antidepressants in neuropathic pain.* Pain 1996;68:217-27.
- ²⁷ Sindrup SH, Gram LF, Brosen K, Mogensen EF. *The selective serotonin reuptake inhibitor paroxetine is effective in the treatment of diabetic neuropathy symptoms.* Pain 1990;42:135-44.
- ²⁸ Max MB, Lynch SA, Muir L, Shoaf SE, Smoller B, Dubner R. *Effects of desipramine, amitriptyline, and fluoxetine on pain in diabetic neuropathy.* N Engl Med 1992;326:1250-6.
- ²⁹ Leo RJ, Barkin RL. *Antidepressant use in chronic pain management: is there evidence of a role for duloxetine?* Clin Psych 2003;5:118-23.
- ³⁰ Magenta P, Arghetti S, Di Palma F, Jann S, Sterlicchio M, Bianconi C, et al. *Oxcarbazepine is effective and safe in the treatment of neuropathic pain: pooled analysis of seven clinical studies.* Neurol Sci 2005;26:218-26.
- ³¹ Backonja M, Beydoun A, Edwards K. *Gabapentin for the symptomatic treatment of painful neuropathy in patients with diabetes mellitus: a randomized controlled trial.* JAMA 1998;280:1831-7.
- ³² Freynhagen R, Strojek K, Griesing T, Whalen E, Balkenohl M. *Efficacy of pregabalin in neuropathic pain evaluated in a 12-week, randomised, double-blind, multicentre, placebo-controlled trial of flexible- and fixed-dose regimens.* Pain 2005;115:254-63.
- ³³ Eisenberg E, Lurie Y, Braker C, Daoud D, Ishay A. *Lamotrigine reduces painful diabetic neuropathy: a randomized controlled study.* Neurology 2001;57:505-9.
- ³⁴ Dworkin RH, Backonja M, Rowbotham MC, Allen RR, Argoff CR, Bennett GJ, et al. *Advances in neuropathic pain: diagnosis, mechanisms, and treatment recommendations.* Arch Neurol 2003;60:1524-34.
- ³⁵ Eisenberg E, McNicol ED, Carr DB. *Efficacy and safety of opioid agonists in the treatment of neuropathic pain of nonmalignant origin: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials.* JAMA 2005;293:3043-52.
- ³⁶ Harati Y, Gooch C, Swenson M. *Maintenance of the long-term effectiveness of tramadol in treatment of the pain of diabetic neuropathy.* J Diabetes Complications 2004;14:65-70.
- ³⁷ Tremont-Lukats IW, Challapalli V, McNicol ED, Lau J, Carr DB. *Systemic administration of local anesthetics to relieve neuropathic pain: A systematic review and meta-analysis.* Anesth Analg 2005;101:1738-49.
- ³⁸ Corbett CF. *Practical management of patients with painful diabetic neuropathy.* Diabetes Educ 2005;31:523-8.
- ³⁹ Bosi E, Conti M, Vermigli C, Cazzetta G, Peretti E, Cordoni MC, et al. *Effectiveness of frequency-modulated electromagnetic neural stimulation in the treatment of painful diabetic neuropathy.* Diabetologia 2005;48:817-23.





Caso clinico: 1° step

Giovanna ha 54 anni, è maestra in una scuola elementare e da circa due anni soffre di gastrite trattata con antiacidi. È in menopausa dall'età di 49 anni, da allora ha progressivamente preso peso, circa 6-8 chili, il suo BMI attualmente è di 28, nelle ultime settimane accusa lombosciatalgia ingravescente ed astenia. Si rivolge al suo Medico di Medicina Generale (MMG) che le consiglia riposo e le prescrive terapia con antidolorifici e miorelassanti per tre giorni. Dopo una settimana Giovanna non sembra avere miglioramento della sintomatologia ed il MMG richiede una radiografia della colonna lombare, nel cui referto si legge: "segni diffusi di spondilosi, con sclerosi delle limitanti somatiche che si contrappongono a perdita del tono calcico su base osteoporotica e riduzione in altezza degli spazi discali della cerniera dorso-lombare e di quello L4-L5. A livello del corpo di L2 differenza tra altezza somatica posteriore ed altezza somatica centrale che configura una perdita percentuale di altezza pari al 20% (frattura vertebrale biconcava su base osteoporotica)". Presa visione del referto il MMG richiede una Mineralometria Ossea Computerizzata (MOC) lombare ed alcuni esami di routine come emocromo, VES, calcemia, fosforemia, transaminasi, creatininemia. La MOC ha do-

Obiettivi

1. Individuare quali sono le indagini di primo e secondo livello nella diagnosi di osteoporosi.
2. Focalizzare la possibilità che l'osteoporosi possa essere secondaria ad iperparatiroidismo.
3. Sottolineare quali elementi possono orientare l'indirizzo terapeutico una volta diagnosticato l'iperparatiroidismo primitivo.

Rosa Maria Motta
Jolanda Timpanaro

Ambulatorio di Endocrinologia
e Diabetologia, I Medicina,
Azienda Universitaria "Vittorio Emanuele
– Ferrarotto – S. Marta", Catania

Corrispondenza

Rosa Maria Motta
rosamaria.motta@virgilio.it

Osteoporosi post-menopausale: patologia di frequente riscontro, è il caso di Giovanna?

cumentato osteoporosi marcata con *T-score* di -3,5 e *Z-score* di -2,5; gli esami di laboratorio erano invece normali ad eccezione della calcemia che era poco sopra il limite della norma (11,0 mg/dl); la fosforemia era invece nella norma anche se ai limiti bassi (2,9 mg/dl). Quindi il MMG prescrive a Giovanna una terapia con alendronato, calcio e vitamina D.

Domanda

È stata opportuna la richiesta di MOC effettuata dal MMG?

Sarebbe stato utile dosare i markers di turnover osseo?

Risposta

L'osteoporosi è stata chiamata "malattia silenziosa" per il suo decorso a lungo asintomatico, spesso bruscamente rivelata solo da un evento drammatico come un crollo vertebrale oppure un frattura dovuta a traumi modesti. La diagnosi precoce e l'impostazione di una adeguata terapia, consentono di ridurre l'incidenza di questi eventi¹. La densitometria ossea rappresenta il test diagnostico di elezione per l'osteoporosi. Con questa tecnica radiografica si misura la densità minerale ossea del soggetto in esame, che giustifica il 60-80 della resistenza meccanica dell'osso. L'unità di misura è rappresentata dalla deviazione standard dal picco medio di massa ossea (*T-score*). Se il soggetto in esame ha un *T-score* < -1 viene considerato normale, se ha un *T-score* tra -1 e -2,5 si definisce osteopenico, infine se ha un *T-score* > -2,5 si definisce osteoporotico. L'espressione della densità minerale in

termini di deviazione standard dal valore medio di soggetti di pari sesso ed età è definito *Z-score*. Uno *Z-score* ridotto può far sospettare forme secondarie di osteoporosi o indicare l'opportunità di un intervento preventivo anche in assenza di franca osteoporosi. Come sito scheletrico si preferisce usare la colonna lombare prima dei 65 anni, in età più avanzata il sito scheletrico maggiormente predittivo di frattura è invece il femore.

I *markers* specifici di turnover osseo, dosabili nel siero e nelle urine, si dividono in *markers* della neoformazione come l'osteocalcina ed in *markers* specifici di riassorbimento osseo. Attualmente si ritiene che questi *markers* non servano per la diagnosi di osteoporosi, né per stimare il bilancio tra neoformazione e riassorbimento. Nella pratica clinica invece è spesso sufficiente il dosaggio della fosfatasi alcalina come indice di *turnover* osseo.

Caso clinico: 2° step

Dopo 6 mesi di terapia Giovanna non riferisce miglioramento della sintomatologia, ma anzi si lamenta per una stanchezza eccessiva anche per piccoli sforzi, depressione, mialgie diffuse, il MMG dopo aver eseguito una accurata visita cardiologica ed un ECG risultati normali, decide di indirizzarla verso un centro specializzato nella cura dell'osteoporosi, all'attenzione di un endocrinologo. Lo specialista vista la gravità della osteoporosi, considerando l'età della paziente e il valore della calcemia ritiene di dover sospendere la terapia praticata dalla paziente per un mese e completare l'iter diagnostico richiedendo altri esami come calcemia, fosforemia, fosfatasi alcalina, protidogramma elettroforetico ed alcuni *markers* neoplastici, per effettuare una diagnosi differenziale con altre patologie che possono determinare un quadro clinico e densitometrico simile all'osteoporosi e per escludere una forma secondaria.

Tra questi esami risultano significativamente alterati la calcemia (11,4 mg/dl), la fosforemia (2,4 mg/dl) e la fosfatasi alcalina (178 U/L); la contemporanea presenza di ipercalcemia ed ipofosforemia indirizzano l'endocrinologo verso la diagnosi di iperparatiroidismo².

Sono state richieste, quindi, indagini di secondo livello che hanno documentato aumentati livelli di paratormone (PTH 186,6 pg/ml), calciuria elevata, fosfaturia e ormone tirotropo (TSH) normali.

Preso visione di questi dati, l'endocrinologo decide di ricoverare la paziente per eseguire gli esami morfologici ed inquadrare l'iperparatiroidismo come isolato o facente parte di una neoplasia endocrina multipla (MEN) (Tab. I).

Per escludere la MEN1, sono stati dosati la prolattina, l'*insulin-like growth factor 1* (IGF1), il *growth hormone*



Tabella I. Neoplasie endocrine multiple.

MEN 1	Iperparatiroidismo Adenomi dell'ipofisi anteriore Tumori delle isole pancreatiche
MEN 2a	Carcinoma midollare della tiroide Feocromocitoma Iperparatiroidismo
MEN 2b	Carcinoma midollare della tiroide Feocromocitoma Neurinomi mucosi Habitus marfanoide

(GH) e la gastrina; per escludere la MEN 2a, la calcitonina e le catecolamine urinarie.

Tra gli esami morfologici eseguiti dalla paziente durante il ricovero, l'ecografia renale ha evidenziato microlitiasi e quella tiroidea un gozzo nodulare con noduli inferiori ad un centimetro ed al disotto del lobo tiroideo destro in sede retrogiugulare un'area ipoecogena di mm 18 x 9 x 23 (diametro trasverso x antero-posteriore x longitudinale) da ascrivere verosimilmente a paratiroide.

L'iter diagnostico è stato, dunque, completato con una scintigrafia delle paratiroidi eseguita sia con tecnica di sottrazione di immagine (immagine tiroidea con tecnecio Pertecnetato sottratta all'immagine precoce con tecnecio-tetrofosmina) sia con tecnica della doppia fase (fase precoce e fase tardiva, rispettivamente a 5' e a 2 ore dalla somministrazione e.v. di tetrofosmina). La scintigrafia tiroidea ha mostrato una ghiandola in sede di forma globosa e di dimensioni lievemente aumentate. La distribuzione intraparenchimale del tracciante era omogenea. Sia nell'immagine di sottrazione che nell'immagine tardiva si è evidenziata una area di concentrazione del radiofarmaco alla base del lobo tiroideo di destra che deponeva per iperplasia od adenoma delle paratiroidi (Figg. 1, 2).

Domanda

Perché è importante escludere una MEN?
Quali sono le cause dell'iperparatiroidismo primitivo?
La terapia con alendronato, calcio e vitamina D è corretta?

Risposta

Una MEN deve essere esclusa per stabilire la priorità degli interventi chirurgici, per esempio in presenza di una MEN2a sarà necessario procedere al trattamento del feocromocitoma prima di risolvere chirurgicamente l'iperparatiroidismo.

L'iperparatiroidismo primitivo riconosce come causa nell'80% dei casi un adenoma di una o più paratiroidi,



Figura 1. Scintigrafia paratiroidea. Tecnica a sottrazione di immagine. Immagine tiroidea con tecnecio-pertecnato sottratta all'immagine precoce paratiroidea con tecnecio-tetrofosmina.

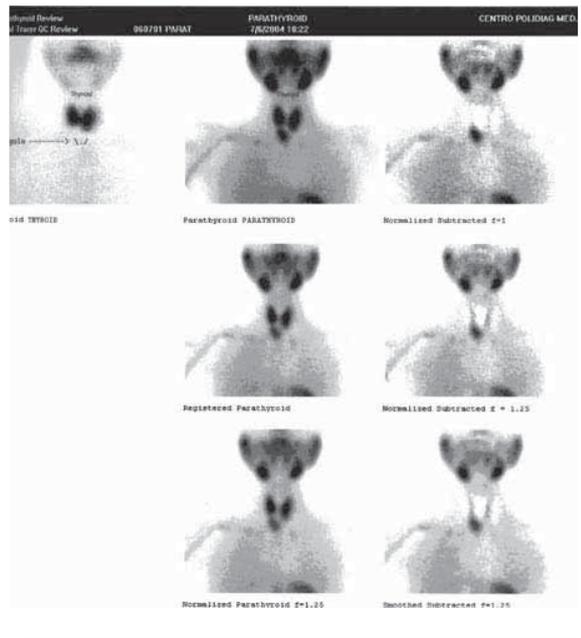
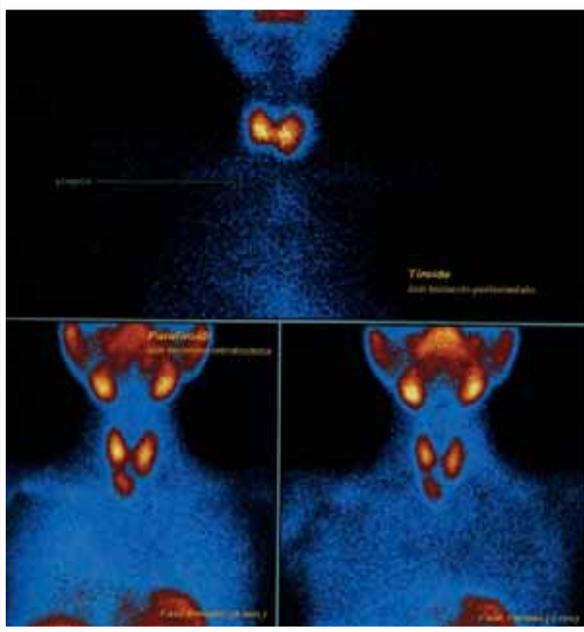


Figura 2. Scintigrafia paratiroidea. Tecnica della doppia fase. Fase precoce a 5 min. e fase tardiva a 2 ore dalla somministrazione di tetrofosmina



nel 20% dei casi una iperplasia e solo nell'1-2% delle osservazioni un carcinoma delle paratiroidi³.

Lo schema terapeutico che prevede l'utilizzo di bifosfonati, calcio e vitamina D è tra i più utilizzati ed efficaci nell'osteoporosi post-menopausale, in questo caso sarebbe stato forse più opportuno iniziare la terapia dopo l'esclusione di una forma secondaria di osteoporosi, in quanto la terapia calcica avrebbe potuto peggiorare i segni e sintomi dell'ipercalcemia.

Caso clinico: 3° step

La nostra Giovanna nel corso del ricovero ha presentato un peggioramento dei valori della calcemia (14,4 mg/dl) ed un ulteriore aumento del PTH (300 pg/ml) e della fosfatasi alcalina (372 U/L), sono nel frattempo comparse alterazioni elettrocardiografiche tipiche dell'ipercalcemia grave (accorciamento del tratto Q-T).

È stato, quindi, necessario correggere la grave ipercalcemia con terapia reidratante e pamidronato (un bifosfonato usato anche nelle ipercalcemia neoplastiche)⁴. Quando la calcemia è arrivata a livelli accettabili (12,5 mg/dl), Giovanna è stata avviata all'intervento chirurgico.

All'esame istologico è stata posta diagnosi di "adenoma iperparatiroideo atipico".

Dopo l'intervento chirurgico la paziente ha mostrato un marcato miglioramento delle condizioni generali e della sfera neuropsichica consensualmente alla rapida normalizzazione della calcemia e dei livelli di PTH.

Giovanna attualmente pratica terapia con calcio e vitamina D, al controllo densitometrico dopo 6 mesi dall'intervento il T-score è di -2,5 e la sintomatologia mialgica è quasi scomparsa.

Conclusioni

Questo caso clinico ci dà lo spunto per fare alcune riflessioni: quando si riscontra una osteoporosi grave, specie in giovane età bisogna sempre chiedere alcune indagini di primo livello, prima tra tutte la calcemia, che facciano escludere forme di osteoporosi secondarie ad altre patologie. In presenza di una ipercalcemia, soprattutto se di notevole entità, bisogna sempre escludere le forme neoplastiche. Alcune neoplasie come quelle ematologiche (mieloma multiplo, linfomi, leucemie) e le metastasi ossee di alcuni tumori solidi (carcinoma della mammella e della prostata) danno ipercalcemia da aumentato turnover osseo. Altre neoplasie solide (tumori a cellule squamose del polmone e del rene) provocano ipercalcemia per via umorale producendo peptidi con azione simile al paratormone.

Più frequentemente si riscontrano valori di calcemia poco sopra il limite massimo della norma ed è proprio in

questi casi che spesso vi è una forma di iperparatiroidismo, patologia endocrina diventata di facile riscontro negli ultimi anni con l'introduzione della calcemia negli esami di routine e un dosaggio più sensibile e specifico del PTH. Ciò ha portato ad un aumento dei casi di iperparatiroidismo diagnosticati ed al riconoscimento di forme pauci-asintomatiche.

I pazienti diagnosticati negli anni '80 presentavano alterazioni della funzionalità renale e segni scheletrici importanti a differenza della maggior parte dei pazienti diagnosticati oggi che sono asintomatici od hanno segni lievi di patologia.

In molti pazienti che sono sintomatici, se pur con livelli di PTH non molto alti, vi è spesso associato un deficit di vitamina D.

I segni radiologici sono presenti nel 2% dei pazienti, mentre la MOC è costantemente alterata.

Il rene è meno frequentemente coinvolto rispetto al passato, infatti i calcoli renali hanno una incidenza sotto il 20%.

I sintomi neuromuscolari sono praticamente scomparsi ed hanno lasciato il posto all'astenia ed alla difficoltà alla concentrazione, anche se non esistono studi che documentino le conseguenze neuro-psicologiche di una persistente ipercalcemia.

Nei pazienti con iperparatiroidismo primitivo asintomatico è difficile fornire una indicazione terapeutica; esistono, tuttavia, delle linee guida⁵ secondo le quali vi è indicazione alla terapia chirurgica se sono presenti uno o più di queste condizioni: calcemia aumentata di 1 mg/dl dal limite alto della norma, aumento della creatinina, riduzio-



52

ne della *clearance* della creatinina \geq del 30%, *T-score* inferiore -2,5 ed età inferiore a 50 anni. I pazienti che non vengono inviati all'intervento devono essere, comunque, sottoposti ad un attento follow-up che preveda controllo di calcemia, fosforemia, creatinina, PTH e MOC a cadenza annuale, infatti in una percentuale variabile a seconda delle diverse casistiche (dal 23% al 62%) questi pazienti vanno incontro ad un peggioramento della sintomatologia o al manifestarsi di una o più complicanze.

Bibliografia

- Black DM, Steinbuch M, Palermo L, Dargent-Molina P, Lindsay R, Hoseney MS, et al. *An assessment tool for predicting fracture risk in postmenopausal women*. *Osteoporosis Int* 2001;12:519-28.
- Akerstrom G, Rastad J, Juhlin C, Ljunghall S. *Primary hyperparathyroidism. Aspect of pathophysiology, symptoms, and treatment*. *Surg Annu* 1991;23:133-55.
- Marx SJ. *Etiology of primary hyperparathyroidism*. *J Bone Miner Res* 1991;6(Suppl 2):25-30.
- Nussbaum SR. *Pathophysiology and management of severe hypercalcemia*. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1993;22:343-62.
- Guidelines for parathyroid surgery in asymptomatic primary hyperparathyroidism from the Consensus Development Conference of 2002*.

Il tema del Congresso è molto attuale perché nella società di oggi la cura del paziente a domicilio e le cure extra-ospedaliere sono sempre più necessarie; perché a fronte di risorse sempre più limitate e di deospedalizzazione sempre più precoce, crescono i bisogni assistenziali della popolazione assistita: la popolazione invecchia, gli anziani sono sempre più "anziani, fragili e soli", aumentano i pazienti "cronici" e disabili, per esiti di malattie per cui non si muore più, grazie a una Medicina che offre cure sempre più avanzate, aumentano i pazienti che per questo necessitano di cure continue fuori dell'ospedale, ove l'integrazione di più professionisti rappresenta il valore aggiunto.

L'esito delle cure del paziente trattato a domicilio, nell'era delle super-tecnologie e delle risorse limitate, dipenderà sempre di più dal sapere, dosare le cure, limitare l'invasione della Medicina, coniugare efficienza ed efficacia per la *Clinical Governance*, coniugare scienza e carità riconoscere che dove la Medicina come scienza è limitata, la Medicina come arte è illimitata.

La Medicina sta riscoprendo la cura a domicilio, anche per le persone gravi; il Medico di Medicina Generale è in prima linea nell'occuparsi della cura della persona, non solo della malattia; assieme al medico e alla famiglia, troviamo l'infermiera e una rete di servizi sanitari e sociali. Tutti impegnati nel far funzionare un sistema, che deve fornire cure umane e appropriate, e per questo deve essere strutturato e valutato, come vuole il principio della "*Clinical Governance*".

Non è un caso se un simile Convegno si è tenuto a Modena, nel cuore dell'Emilia.

Nella Regione Emilia Romagna l'assistenza domiciliare rappresenta una realtà ben consolidata già da moltissimi anni, partendo dalla L.R. n. 29/1994. In questo contesto si inserisce anche il recente interesse della Regione per la costruzione di un sistema integrato di interventi sanitari e socio-assistenziali per i pazienti con gravissime disabilità acquisite in età adulta, che dovrà ovviamente e necessariamente inserirsi nella complessiva organizzazione e rete dei servizi assistenziali, che per la provincia di Modena coinvolge anche l'assistenza ospedaliera.

Maria Stella Padula

Corrispondenza

padula.maria.stella@simg.it

La Medicina Generale e il paradigma della *Clinical Governance* applicato alle Cure Domiciliari *Congresso Regionale* *Modena, 17-18 marzo 2006*

Report Congressi e Convegni

In questa ottica le sessioni hanno spaziato in tutti i campi più significativi delle cure domiciliari, dall'oncologico al respiratorio dal neurologico alla demenza.

Con il coordinamento della dott.ssa Maria Stella Padula del dott. Donato Zocchi e di tutti i Presidenti della Società Italiana di Medicina Generale e con la partecipazione del Presidente Cricelli sono stati analizzati i compiti delle figure professionali, quali per esempio l'infermiere di comunità e tutte le figure del volontariato.

Il nuovo approccio assistenziale propone un unico modello organizzativo per tutte le tipologie di pazienti assistibili a domicilio, basato sull'integrazione delle figure professionali coinvolte (MMG, infermieri, medici specialisti, fisioterapisti, assistenti sociali, assistenti di base, membri delle associazioni del volontariato) e articolato su tre livelli di intensità delle cure attivate, in relazione ai bisogni assistenziali espressi dal singolo paziente. Ma i lavori di gruppo del 17 pomeriggio, hanno fatto emergere la difficoltà per il MMG di essere protagonista nella *Clinical Governance*, perché l'Associazione Diabetici Italiani (ADI) si realizza in una realtà complessa, integrata, dove le decisioni, le responsabilità e i risultati dipendono da più attori e da più fattori, e dalla non adeguata disponibilità di risorse economiche e umane, come:

- la difficoltà di avere infermieri per l'attivazione dell'ADI, non solo al mattino, ma anche al pomeriggio;
- la difficoltà di avere incontri periodici di équipe;

Aggiornamento e Formazione in Diabetologia e Malattie Metaboliche

ME-DIA

- la difficoltà di avere incontri periodici di équipe negli orari più opportuni per i MMG;
- impossibilità di reperire i farmaci della Fascia C anche per i pazienti in ADI di livello 3 non oncologici;
- non registrazione integrata dei dati clinici anche per via telematica;
- la difficoltà di avere gli specialisti a domicilio;
- l'integrazione fra sanitario e sociale, eterno problema per le difficoltà di comunicazione.

Attraverso le risposte dei gruppi di lavoro si sta elabo-



54

rando un documento che sarà ulteriormente completato attraverso altri momenti di confronto nei prossimi mesi, con i contributi che l'Azienda di Modena e la Regione vorrà dare in risposta alle proposte emerse dal Congresso, perché tutto il lavoro fatto non sia stato inutile.

Organizzata dalla fondazione ONLUSS OMCEO ME, dalla sessione messinese della SIMG e della FIMMG, la seconda edizione delle Giornate Messinesi della Medicina Generale (MG), appuntamento dei Medici di Medicina Generale (MMG) dello stretto, ma ora anche siciliani, si è svolta nella suggestiva cornice della Pontificia Università Teologica "S. Tommaso".

Grande affluenza, 200 iscritti e 30 relatori, che ha visto a confronto le varie figure della sanità messinese.

Filo conduttore è stato la domiciliarità delle cure dell'anziano fragile, iniziata con una tavola rotonda, presenti il Magnifico Rettore prof. Tomasello, il Sindaco avv. Genovese, l'Assessore ai Servizi Sociali del Comune dott. Rao, il presidente SIMG Cricelli, il vice-presidente FIMMG Melillo ed i Geriatri universitari ed aziendali.

Il tema è stato: "La rete dei servizi geriatrici analisi di una difficile e lenta maturazione della realtà locale".

Presenti i maggiori esperti locali e nazionali in particolare: il prof. G. Rengo, il prof. M. Barbagallo, il prof. V. Nicita Mauro, il prof. F. Corica, il Presidente Regionale SIMG Galvano, i Presidenti Provinciali SIMG siciliani.

Numerose le sessioni di interesse metabolico: la malnutrizione dell'anziano con particolare interesse per la diagnosi precoce e per le azioni di intervento della MG con particolare riguardo alle emergenze caldo, curata dal dott. S. Leotta e dal dott. U. Alecci, le nuove linee guida del diabetico anziano curata dalla dott.ssa A. Pellegrini, dal dott. G. Di Pietro e dal prof. F. Corica e la complessi-

Le Giornate Messinesi della Medicina Generale

Messina, 6-9 aprile 2006

Report Congressi e Convegni

tà metabolica dell'anziano curata dal dott. A. Corsonello, che ha evidenziato l'opportunità di valutare con semplici calcoli il rischio latente di danno renale.

Ogni sessione ha visto coinvolto un MMG e la compilazione di un caso clinico con il sistema del televoto.

Nelle due giornate di lavori, si sono svolte anche sessioni di interesse non metabolico, quali le anemie dell'anziano, lo scompenso cardiaco, il dolore cronico.

Particolare soddisfazione per il presidente della Fondazione dott. S. Marino e per i curatori del programma scientifico dott. U. Alecci e dott. S. Inferrera.

Umberto Alecci

Medico di Medicina Generale,
Società Italiana di Medicina Generale

Corrispondenza umalecci@tin.it

Aggiornamento e Formazione in Diabetologia e Malattie Metaboliche

MEDIA

Osteoporosi

<http://www.osteoporosi.it>



In questo sito vengono illustrate le cause, l'incidenza riscontrata nei soggetti a rischio, la cura e le attività di prevenzione dell'osteoporosi. Dispone di un'area ad accesso libero ed una riservata alla classe medica. Quest'ultima mette a disposizione articoli scientifici ed altri materiali per l'aggiornamento medico in tema di osteoporosi. È anche presente un forum.

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



Sito ufficiale della Società Italiana dell'Osteoporosi, del Metabolismo Minerale e delle Malattie dello Scheletro (SIOMMMMS), derivante dalla unificazione della Società Italiana di Metabolismo Minerale (SIMM) e della Società Italiana dell'Osteoporosi e delle Malattie Metaboliche



56

dell'Osso (SIOP). Il sito promuove la diffusione delle conoscenze nel campo dell'osteoporosi, del metabolismo minerale e delle malattie dello scheletro. Il sito (non ancora del tutto completo) promette di pubblicare linee guida diagnostiche e terapeutiche e i principali studi clinici sull'argomento.

<http://www.osteoporosis.ca/>



Sito canadese disponibile in due lingue (inglese e francese) con informazioni e materiale destinato soprattutto al grande pubblico, sulla prevenzione e il trattamento dell'osteoporosi.

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



Sito ufficiale dell'American Society of Bone Mineral Research, molto ricco di informazioni di elevato valore scientifico. La società ha un giornale ufficiale (*Journal of Bone and Mineral Research*) e tutti gli articoli sono liberamente consultabili on line!

Gerardo Medea

Area Metabolica, Società Italiana
di Medicina Generale, Brescia



<http://www.expertpatients.nhs.uk/>

Sito di interesse trasversale destinato a tutti i pazienti affetti da una malattia cronica. L'obiettivo di questo sito è di aiutare i pazienti "cronici" a diventare pazienti "competenti". Il paziente competente è una persona che vive con una condizione di salute cronica, ma in grado di autogestire la propria malattia, avendo le opportune conoscenze e capacità. Ciò migliora la sua qualità della vita. L'invito che si può leggere nella home page è il seguente

"If you live with a long-term illness, why not take control by becoming an Expert Patient. The Expert Patients Programme is a self-management course giving people the confidence, skills and knowledge to manage their condition better and be more in control of their lives".

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

Sito ufficiale della NOS (*National Osteoporosis Society, UK*).

<http://www.FORE.org>

Foundation for Osteoporosis Research & Education: sito dedicato alla ricerca, allo studio e alla prevenzione dell'osteoporosi e consultabile dagli operatori sanitari.

Target terapeutici per il paziente diabetico

Il paziente affetto da diabete mellito di tipo 2 che intende controllare in modo ottimale il suo stato di salute e vuole ridurre il rischio di sviluppare le complicanze croniche (retinopatia, nefropatia, cardiovasculopatie e neuropatia) del diabete, deve mantenere alcuni parametri di laboratorio (e non solo la glicemia!) al di sotto di alcuni valori, che sono stati stabiliti dalle Società Scientifiche che si occupano della malattia diabetica e della prevenzione del rischio cardiovascolare (quindi prevenzione di infarto del miocardio, di ictus cerebrale, ecc.).

Osservando la Tabella si può notare come i valori da mantenere sono tutti tendenti ai valori che hanno le persone non diabetiche.

Parametro	Valori
Glicemia a digiuno (mg/dl)	80-120
Glicemia post-prandiale	120-160
HbA _{1c} (%)	< 7
Pressione arteriosa (mm/Hg)	< 130/85
Colesterolo LDL (mg/dl)	< 115
Colesterolo HDL (mg/dl)	> 40
Trigliceridi (mg/dl)	< 150

Un'attenzione particolare deve essere rivolta, oltre che ai valori della glicemia a digiuno, anche a quelli della

glicemia post-prandiale, perché numerosi studi hanno dimostrato l'importanza della glicemia due ore dopo i pasti, sullo sviluppo delle complicanze. Per questo motivo è importante il controllo continuo domiciliare della glicemia.

L'emoglobina glicata (HbA_{1c}) è certamente un parametro da prendere in grande considerazione per il controllo periodico della malattia diabetica perché è quello che indica la quantità di glucosio che è stata presente nel sangue nei due-tre mesi precedenti al test e permette di valutare il controllo glicemico del paziente in quel periodo di tempo precedente il controllo.

I parametri che monitorizzano l'andamento del metabolismo lipidico rappresentano un target terapeutico altrettanto importante dell'HbA_{1c}. Non è sufficiente dosare solamente il colesterolo totale. È indispensabile dosare il colesterolo LDL, perché diversi studi scientifici molto accreditati hanno dimostrato una proporzione diretta tra l'aumento di questa frazione di colesterolo (il cosiddetto colesterolo cattivo) ed il rischio di complicazioni cardiovascolari. Per questo parametro, il valore ottimale da raggiungere è < 100 mg/dl, (da portare a < 70 mg/dl in caso di pregresso infarto del miocardio).

Il colesterolo HDL (colesterolo buono) ha il compito di rimuovere dalle arterie i depositi di colesterolo che tendono a formare la placca aterosclerotica; per tale motivo maggiore è il valore di colesterolo HDL, maggiore sarà la possibilità di espletare questa funzione di "pulizia" delle arterie.

È noto come un'alta percentuale di pazienti diabetici presenta pure alti valori di pressione arteriosa: lo scopo di mantenere valori pressori entro i limiti consigliati (130/80 mmHg) è sempre finalizzato alla prevenzione di complicazioni dell'apparato cardiaco e vascolare.

Questi obiettivi terapeutici non sempre sono facili da raggiungere e soprattutto da mantenere.

Diversi studi scientifici dimostrano come purtroppo è

Paolo Giorgianni

Area Metabolica, Società Italiana di Medicina Generale, Catania

ancora bassa la percentuale di pazienti che ottengono i valori di controllo richiesti per i parametri considerati, ma ciò non deve scoraggiare i medici curanti ed

i loro pazienti diabetici. È utile sempre ribadire che la prima cosa da mettere in pratica per cercare di ottenere questi risultati, è la modifica dello stile di vita, il che significa dieta e attività fisica. Ma allorché questi da soli non sono sufficienti, non bisogna aver preclusioni a praticare una terapia, anche con parecchi farmaci. L'unica cosa importante è raggiungere i valori richiesti!

Risposte ai precedenti questionari

n. 1, vol. 6, 2006

Articolo 1

Appropriatezza prescrittiva dei principali esami strumentali nel paziente diabetico – *D. Parretti*

1. **Per la definizione di danno d'organo, l'alterazione maggiormente significativa da ricercare con l'esecuzione di un ecoDoppler carotideo è:**
 - a. lo spessore mio-intimale
 - b. la presenza di placche ateromasiche
 - c. il grado di stenosi
 - d. **tutte le precedenti**

2. **L'indice di Winsor permette una prima valutazione di un eventuale patologia arteriosa degli arti inferiori. Un valore superiore a 0,8-0,9 deve essere interpretato come:**
 - a. condizione non patologica, da non approfondire con l'esecuzione di ecoDoppler
 - b. **condizione da valutare caso per caso, perché la presenza di valori elevati potrebbe essere la spia di arterie incompressibili, da valutare con ecoDoppler**
 - c. condizione dubbia, con necessità di eseguire l'ecoDoppler se il paziente è a rischio cardiovascolare elevato o in caso di ateromasia carotidea nota
 - d. condizione da chiarire sempre con ecoDoppler perché l'indice di Winsor non ha una buona attendibilità diagnostica

3. **Secondo le linee guida ACC/AHA, le indicazioni all'esecuzione di un ECG da sforzo in presenza di diabete sono:**
 - a. soggetti, diabetici e non diabetici, che abbiano fattori di rischio multipli per malattia coronarica
 - b. soggetti diabetici che programmano di intraprendere un'attività fisica intensa
 - c. presenza già documentata di ipertrofia ventricolare sinistra
 - d. **entrambe le condizioni riportate al punto 1 e al punto 2**

4. **Tra le seguenti situazioni, una non rappresenta un'indicazione per l'esecuzione di un monitoraggio della pressione arteriosa nelle 24 ore:**
 - a. **valori pressori non controllati in paziente con scarsa compliance alla terapia**
 - b. sospetta ipertensione da camice bianco
 - c. apparente resistenza ai farmaci
 - d. sintomi ipotensivi in paziente in trattamento antipertensivo

Articolo 2

Percorso diagnostico-terapeutico diabete mellito tipo 2 dell'ASL di Varese. Pressione arteriosa: un obiettivo migliorato
– M. Passamonti, A. Goitan, D. Sinapi, P. Frattini, G. Vegeto, P. Marnini, S. Pisani, F. Banfi

1. Qual è la prevalenza dell'ipertensione arteriosa nella popolazione diabetica di tipo 2?

- a. 30-40%
- b. 50%
- c. 60-80%**
- d. < 25%
- e. > 90%

2. Nell'UKPDS Epidemiological study, una diminuzione di 10 mmHg dei valori medi della pressione arteriosa sistolica era associato ad una riduzione del rischio di comparsa di complicanze correlate al diabete. Di che entità era, in percentuale, la riduzione?

- a. 8%
- b. 15%
- c. 45%
- d. 12%**
- e. 10%

3. Qual è il target pressorio, alla luce delle numerose evidenze, condivise dalle linee guida internazionali per il soggetto diabetico?

- a. < 130/80 mmHg**
- b. ≤ 130/80 mmHg
- c. ≤ 130/85 mmHg
- d. ≤ 140/85 mmHg
- e. < 140/90 mmHg

4. Secondo i dati epidemiologici, qual è la percentuale dei diabetici di tipo 2, ipertesi che hanno, secondo le raccomandazioni, raggiunto l'obiettivo pressorio?

- a. 35%
- b. 8%
- c. 6%**
- d. 65%
- e. 3,5%

5. Secondo i dati emersi da numerosi studi clinici, quanti agenti anti-ipertensivi sono necessari per raggiungere i targets pressori raccomandati dalle linee guida nei soggetti diabetici ipertesi?

- a. 1, ma a dosaggio massimale
- b. 2
- c. ≥ 2**
- d. ≥ 3
- e. > 4 < 6

Articolo 3

Criteria per la valutazione dell'invalidità diritti del paziente diabetico – G. Cardia, E. Ventura Spagnolo

1. Ai sensi di quale legge i pazienti diabetici possono usufruire del diritto di precedenza nell'assegnazione della sede di lavoro?

- a. Legge 30/3/1971 n. 118
- b. Legge 5/2/1992 n. 104**
- c. D.L. 30/9/2003 n. 269 art. 42 comma 3
- d. Legge 24/11/2003, n. 326
- e. nessuna delle precedenti

2. Qual è il tasso minimo percentuale di riduzione permanente della capacità lavorativa che consente di ottenere l'assegno mensile di invalidità?

- a. 34%
- b. 51%
- c. 61%
- d. 74%**
- e. 80%

3. Per ottenere l'assegno mensile di invalidità civile si dovrà presentare domanda a.

- a. INPS
- b. INAIL
- c. ASL di appartenenza**
- d. Ministero della Sanità
- e. tutte le precedenti

4. Quale Commissione dovrà visitare il soggetto che ha inoltrato domanda per l'ottenimento dell'invalidità civile?

- a. la Commissione Medica Ospedaliera
- b. l'INPS
- c. la Commissione di Verifica, organo del Ministero dell'Economia e delle Finanze
- d. la Commissione Medica dell'ASL di appartenenza**
- e. nessuna delle suddette