Volume9 Numero1 Marzo2009

Aggiornamento e Formazione in Diabetologia e Malattie Metaboliche

Direttori Scientifici
M. Comaschi, G. Medea

Comitato di Redazione
U. Alecci, V. Borzì, A. Cimino, M. Passamonti

Presidente AMD
A. Arcangeli

Presidente SIMG
C. Cricelli

Direttore Responsabile
Patrizia Alma Pacini

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

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

Marketing Pacini Editore Medicina
Andrea Tognelli
Medical Project - Marketing Director
Tel. 050 3130255
atognelli@pacinieditore.it

Fabio Poponcini
Sales Manager
Tel. 050 3130218
fpoponcini@pacinieditore.it

Manuela Mori
Customer Relationship Manager
Tel. 050 3130217
mmori@pacinieditore.it

Editorial Office
Lucia Castelli
Tel. 050 3130224
lcastelli@pacinieditore.it

Stampa
Industrie Grafiche Pacini • Ospedaletto (Pisa)

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

PACINI EDITORE MEDICINA

Editoriale

Fumo e diabete: il Medico di Medicina Generale dai dati delle cartelle cliniche, alla carta del rischio, alla cessazione dal fumo
G. Invernizzi 1

Sezione di formazione per l'autovalutazione

Diagnosi e trattamento del nodulo tiroideo nei pazienti normotiroidei: identificare i noduli a rischio
S. Squatrito 4

L'autocontrollo domiciliare della glicemia: sei domande e sei risposte per il medico
M.A. Comaschi, V. Borzì 11

Articoli di aggiornamento

La neuropatia diabetica dolorosa: approccio alla diagnosi e alla terapia di un problema emergente
V. Spallone 17

Inibitori del DPP-IV: sitagliptin in associazione con metformina
A. Consoli, P. Di Fulvio 31

Effetti antinfiammatori ed antiossidanti della dieta mediterranea
G.T. Russo, D. Cucinotta, U. Alecci 36

Caso clinico

Edoardo … un caso di diabete tipo 2 che necessita del trattamento insulinico
M. Passamonti 41

Notizie dal web

Informazioni on line per il paziente sull'autocontrollo della glicemia
G. Medea 45

Pagina per il paziente

Raccomandazioni per il paziente sull'uso dell'autocontrollo domiciliare della glicemia
G. Medea 47

Sezione di autovalutazione

Risposte ai precedenti questionari n. 4, vol. 9, 2008 49

NORME REDAZIONALI

MeDia Aggiornamento e Formazione in Diabetologia e Malattie Metaboliche è un periodico trimestrale patrocinato dall'Associazione Medici Diabetologi (AMD) e dalla Società di Medicina Generale (SIMG).
La rivista pubblica contributi redatti in forma di Editoriali, Articoli di aggiornamento, Casi clinici, Report Congressi, Recensioni, Annunci di Congressi e di ECM. Gli articoli dovranno essere accompagnati da una dichiarazione firmata dal primo Autore, nella quale si attesti che i contributi sono inediti, non sottoposti contemporaneamente ad altra rivista ed il loro contenuto conforme alla legislazione vigente in materia di etica della ricerca. Gli Autori sono gli unici responsabili delle affermazioni contenute nell'articolo e sono tenuti a dichiarare di aver ottenuto il consenso informato per la sperimentazione e per la riproduzione delle immagini. La Redazione accoglie solo i testi conformi alle norme editoriali generali e specifiche per le singole rubriche. La loro accettazione è subordinata alla revisione critica di esperti, all'esecuzione di eventuali modifiche richieste ed al parere conclusivo del Direttore.
Il Direttore del Giornale si riserva inoltre il diritto di richiedere agli Autori la documentazione dei casi e dei protocolli di ricerca, qualora lo ritenga opportuno. Nel caso di provenienza da un Dipartimento Universitario o da un Ospedale il testo dovrà essere controfirmato dal responsabile del Reparto (U.O.O., Clinica Universitaria …).
Conflitto di interessi: nella lettera di accompagnamento dell'articolo, gli Autori devono dichiarare se hanno ricevuto finanziamenti o se hanno in atto contratti o altre forme di finanziamento, personali o istituzionali, con Enti Pubblici o Privati, anche se i loro prodotti non sono citati nel testo. Questa dichiarazione verrà trattata dal Direttore come una informazione riservata e non verrà inoltrata ai revisori. I lavori accettati verranno pubblicati con l'accompagnamento di una dichiarazione ad hoc, allo scopo di rendere nota la fonte e la natura del finanziamento.

Norme generali

Testo: in lingua italiana, dattiloscritto, con ampio margine, con numerazione delle pagine a partire dalla prima e corredato di: 1) titolo del lavoro; 2) parole chiave (dove richiesto); 3) riassunto (dove richiesto); 4) titolo e didascalie delle tabelle e delle figure.
Le bozze dei lavori saranno inviate per la correzione al primo degli Autori salvo diverse istruzioni. Gli Autori si impegnano a restituire le bozze corrette entro e non oltre 3 giorni dal ricevimento; in difetto i lavori saranno pubblicati dopo revisione fatta dalla Redazione che però declina ogni responsabilità per eventuali inesattezze sia del dattiloscritto che delle indicazioni relative a figure e tabelle.
Nella prima pagina devono comparire: il titolo (conciso); le parole chiave; i nomi degli Autori e l'Istituto o Ente di appartenenza; la rubrica cui si intende destinare il lavoro (decisione che è comunque subordinata al giudizio del Direttore); il nome, l'indirizzo, il recapito telefonico e l'indirizzo e-mail dell'Autore cui sono destinate la corrispondenza e le bozze.
Nella seconda pagina comparirà: il riassunto (non più di 200 parole) e nelle ultime la bibliografia, le didascalie di tabelle e figure e l'eventuale menzione del Congresso al quale i dati dell'articolo siano stati comunicati (tutti o in parte).
Tabelle: devono essere contenute nel numero (evitando di presentare lo stesso dato in più forme), dattiloscritte una per pagina e numerate progressivamente con numerazione romana. Nel testo della tabella e nella legenda utilizzare, nell'ordine di seguito riportato, i seguenti simboli: *, †, ‡, §, ¶, **, ††, ‡‡ …
Bibliografia: va limitata alle voci essenziali identificate nel testo con numeri arabi ed elencate al termine del manoscritto nell'ordine in cui sono state citate. Devono essere riportati i primi sei Autori, eventualmente seguiti da et al. Le riviste devono essere citate secondo le abbreviazioni riportate su Index Medicus.
Esempi di corretta citazione bibliografica per:
Articoli e riviste:
Bianchi M, Laurà G, Recalcati D. *Il trattamento chirurgico delle rigidità acquisite del ginocchio*. Minerva Ortopedica 1985;36:431-8.
Libri:
Tajana GF. *Il condrone*. Milano: Edizioni Mediamix 1991.
Capitoli di libri o atti di Congressi:
Krmpotic-Nemanic J, Kostovis I, Rudan P. *Aging changes of the form and infrastructure of the external nose and its importance in rhinoplasty*. In: Conly J, Dickinson JT, eds. *Plastic and Reconstructive Surgery of the Face and Neck*. New York: Grune and Stratton 1972, p. 84.
Ringraziamenti, indicazioni di grants o borse di studio, vanno citati al termine della bibliografia.
Le **note**, contraddistinte da asterischi o simboli equivalenti, compariranno nel testo a piè di pagina.
Termini matematici, formule, abbreviazioni, unità e misure devono conformarsi agli standards riportati in Science 1954;120:1078.
I **farmaci** vanno indicati col nome chimico. Solo se inevitabile potranno essere citati col nome commerciale (scrivendo in maiuscolo la lettera iniziale del prodotto).

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

Modalità di invio: CD-ROM o DVD (evitare di utilizzare Dischetti da 3 ½"); è anche possibile utilizzate pen-drives USB o dischi esterni USB-Firewire [Pacini Editore S.p.A., Lucia Castelli, Ufficio Editoriale, via Gherardesca 1, 56121 Ospedaletto (PI)]; posta elettronica (lcastelli@pacinieditore.it); FTP (concordare con il personale Pacini le modalità).

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

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

Norme specifiche per le singole rubriche

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

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

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

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

Report Congressi: sono previste 5 cartelle da 2000 battute.

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

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

Abbonamenti
MeDia Aggiornamento e Formazione in Diabetologia e Malattie Metaboliche è un periodico trimestrale. I prezzi degli abbonamenti annuali per i NON Soci sono i seguenti: Italia € 58,00; estero € 73,00. Questo fascicolo € 21,00.

Le richieste di abbonamento ed ogni altra corrispondenza relativa agli abbonamenti vanno indirizzate a: MeDia Aggiornamento e Formazione in Diabetologia e Malattie Metaboliche, Pacini Editore S.p.A., via Gherardesca 1, 56121 Ospedaletto (PI)
Tel. 050 313011 – Fax 050 3130300 – E-mail: info@pacinieditore.it – http://www.pacinimedicina.it

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

In copertina: Messina

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

Fotocopie per uso personale del lettore possono essere effettuate nei limiti del 15% di ciascun fascicolo di periodico dietro pagamento alla SIAE del compenso previsto dall'art. 68, comma 4, della legge 22 aprile 1941 n. 633 ovvero dall'accordo stipulato tra SIAE, AIE, SNS e CNA, CONFARTIGIANATO, CASA, CLAAI, CONFCOMMERCIO, CONFESERCENTI il 18 dicembre 2000. Le riproduzioni per uso differente da quello personale sopracitato potranno avvenire solo a seguito di specifica autorizzazione rilasciata dagli aventi diritto.

Fumo e diabete: il Medico di Medicina Generale dai dati delle cartelle cliniche, alla carta del rischio, alla cessazione dal fumo

Giovanni Invernizzi
Area Pneumologica SIMG,
Tobacco Control Unit,
Istituto Nazionale dei Tumori/SIMG,
Milano

Fumo e patologie: uno scenario preoccupante

Il Medico di Medicina Generale (MMG) è chiamato a intervenire per aiutare i suoi assistiti a smettere di fumare. Questo tipo di intervento, secondo le linee guida nazionali e internazionali, dovrebbe riguardare tutti gli assistiti che fumano, indipendentemente da età, sesso, intensità del consumo di sigarette, tempo di esposizione, familiarità per patologie fumo-correlate e patologie in atto [1-3]. Si sa che le linee guida propongono procedure "ideali", difficili da attuare rigorosamente nella pratica di ogni giorno. Così, spesso il MMG è costretto – per ragioni organizzative e di risorse – a fare del proprio meglio, con risultati più o meno distanti dalla "migliore pratica clinica". I dati di Health Search sulla percentuale degli assistiti con il dato "fumatore/non fumatore/ex-fumatore" in cartella, che si attesta solo attorno a un deludente 50%, rivelano quanto c'è ancora da migliorare in questo settore. Anche i dati dello studio PASSI 2008 si attestano attorno a queste percentuali per quanto riguarda il consiglio di smettere dato in ambulatorio dai MMG e da altri operatori sanitari (Tab. I) [4]. Dati che ricordano anche come molti fumatori cercano di smettere di fumare, spesso con le sole proprie forze, purtroppo con una piccola percentuale di successo.
Per questa ragione tra i MMG si sta facendo strada la proposta di dedicare attenzione soprattutto ai fumatori con patologie di interesse sociale [3]. Infatti per quanto riguarda una malattia come l'asma, che ha una prevalenza del 7%, un recente studio su 4000 pazienti ambulatoriali ha evidenziato una percentuale di fumatori del 26% [5], mentre si sale al 35% di fumatori tra gli asmatici che afferiscono al pronto soccorso per cure urgenti [6]. Tra i pazienti con cardiopatia ischemica, che ha una prevalenza attorno al 6%, i fumatori sono il 18% [7], mentre tra quelli affetti da BPCO il 50% [8]. La situazione tra i pazienti affetti da diabete non è da meno: nonostante l'evidenza dei danni specifici che il fumo comporta in questa patologia, che ha anch'essa una prevalenza di interesse sociale – il 6,5% dell'intera popolazione italiana secondo i dati di Progetto Diabete –, i fumatori abituali tra i diabetici si stimano tra il 20-30% [9].

Tabella I. *Attenzione al problema del fumo da parte di medici e operatori sanitari e tentativo di smettere.*

	CAMPANIA	EMILIA-ROMAGNA	PROV. AUT. TRENTO
Fumatori che hanno ricevuto il consiglio di smettere nell'ultimo anno	62%	61%	52%
Il tentativo di smettere negli ultimi 12 mesi e l'esito			
Fumatori che hanno tentato di smettere	35%	41%	51%
Fumatori che hanno fallito il tentativo	89%	84%	80%

CORRISPONDENZA
ginverni@clavis.it

Fumo e diabete: le ragioni per una sorveglianza speciale

Il fumo aumenta di per sé il rischio di sviluppare diabete, probabilmente attraverso un aumento della resistenza, che si evidenzia soprattutto nei soggetti giovani. Nei fumatori si verifica una situazione che contrasta l'azione dell'insulina, come un eccesso di secrezione di adrenalina e di ormone della crescita, così come un aumento degli acidi grassi. L'alterata azione dell'insulina nei fumatori spiega l'elevazione delle glicemie medie e dei livelli di emoglobina glicata nei fumatori rispetto ai non fumatori [10]. Un piccolo decalogo utile per la comunicazione medico-paziente è il seguente:

- il fumo è nocivo per la salute, specialmente per le persone affette da diabete;
- il rischio di sviluppare diabete tipo 2 è più elevato tra i fumatori che nel resto della popolazione;
- il fumo è associato a insulino-resistenza;
- l'assorbimento dell'insulina da parte del tessuto sottocutaneo è ritardato mentre si fuma: per questo fumare dopo i pasti è controindicato in caso di terapia insulinica;
- nel soggetto diabetico, il fumo aumenta incidenza, mortalità e morbilità da complicazioni cardiache e cerebrovascolari, di piede diabetico, di retinopatia e di nefropatia diabetica;
- complessivamente, il fumo riduce la sopravvivenza di 5-10 anni nel soggetto diabetico [10].

La carta del rischio cardiovascolare per il diabete

Conoscere e utilizzare la carta del rischio cardiovascolare specifiche per il diabete può aiutare a migliorare la performance del MMG nella prevenzione del tabagismo in questo tipo di patologia. Come si può vedere nella Figura 1 il rischio di incidente cardiovascolare nell'arco dei 10 anni aumenta considerevolmente in caso di diabete, nei fumatori e nelle fumatrici rispetto a coloro che non fumano, a parità di valori pressori e di colesterolo [11].

Come aiutare i diabetici fumatori a smettere

Il consiglio di minima è considerato il livello irrinunciabile di intervento da parte del Medico di famiglia per ogni assistito. Si tratta di raccogliere lo status di fumatore/non fumatore e di discutere dei rischi del fumo e dei benefici della cessazione, il tutto in 2-3 minuti di colloquio. Tale intervento andrebbe reiterato a ogni incontro con il paziente. Tuttavia, nel caso del diabete, ci troviamo di fronte a un fumatore consapevole – in genere – del rischio particolare che il fumo rappresenta per la sua patologia. E questo significa che il suo livello di dipendenza, sia da nicotina che psicologico/comportamentale, è elevato. E forse, anche, che la sua motivazione a smettere è bassa. Si tratta quindi di fumatori "speciali", come sono tutti coloro che continuano a fumare in presen-

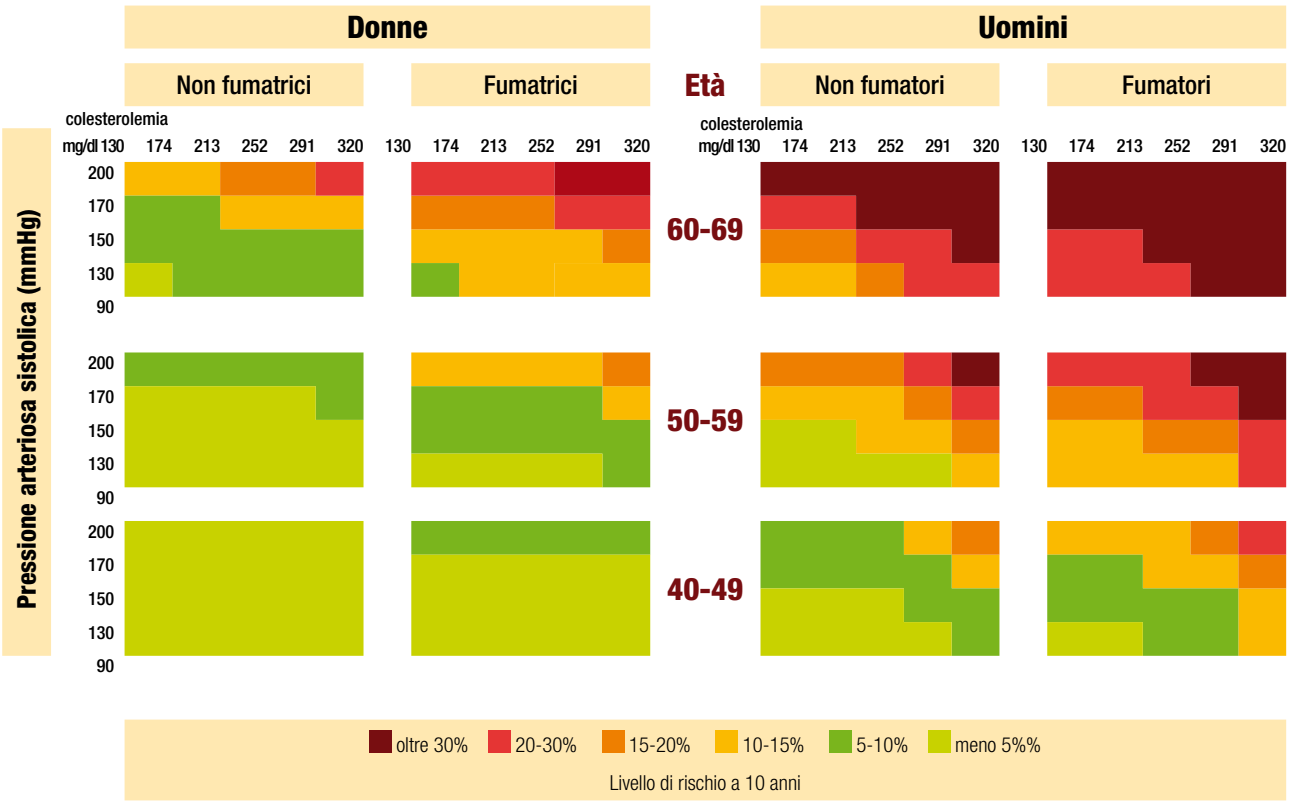


Figura 1.
Rischio cardiovascolare a 10 anni in donne e uomini diabetici.

za di patologie fumo-correlate. Un esempio tipico è il fumatore affetto da BPCO (50% di fumatori) e, ancora più eclatante, il fumatore in ossigenoterapia lungo termine, che tutti noi conosciamo bene. Parliamo di fumatori "difficili" in questi casi, perché i medici, sia di medicina generale che specialisti, tendono a considerare persa la partita contro il fumo in questi casi. Invece sono illuminanti le recenti ricerche nel campo della *smoking cessation* nei soggetti con BPCO, che dimostrano come sia possibile ottenere buone percentuali di successo anche in questi casi [12]. Come deve comportarsi allora il MMG? Il percorso possibile può essere il seguente, a piccoli – ma non per questo troppo lenti – passi:

- consiglio di minima
- rivalutazione a breve distanza di tempo del livello motivazionale
- stipula di un "contratto" con il paziente che desidera intraprendere un percorso di cessazione con il supporto del MMG
  - programmazione di una serie di visite "dedicate"
  - discussione e scelta del metodo di cessazione
    - farmaci di provata efficacia
      - terapia nicotinica sostitutiva
      - bupropione
      - vareniclina
    - terapia comportamentale
    - terapia farmacologica e comportamentale combinate (scelta consigliata)
  - messa a fuoco degli obiettivi
    - cessazione (obiettivo primario)
    - ridurre per smettere (riservato a casi particolari)
  - prevenzione delle ricadute
  - segnalazione in cartella clinica delle procedure e dei risultati.

In alternativa, nei casi difficili o se le capacità organizzative non consentono una presa incarico da parte del MMG:

- invio al centro antifumo accreditato della propria ASL
  - contatto personale con i colleghi del centro antifumo (reciproco)
  - sinergia per quanto riguarda terapia e messaggi motivazionali
  - segnalazione in cartella clinica delle procedure e dei risultati.

Dobbiamo ricordare che la cessazione dal fumo è un percorso spesso segnato da difficoltà e da ricadute. Tuttavia se il fumatore viene seguito dal proprio medico, sia direttamente che indirettamente (quando si richiede l'intervento del centro antifumo di riferimento), le possibilità di cessazione sono elevate, con una percentuale di successo che si valuta tra il 20 e il 40%. Un impegno, quello di aiutare i fumatori diabetici a smettere che rappresenta un dovere ma anche una grande soddisfazione per il MMG.

Bibliografia

1. Fiore MC, Jaén CR, Baker TB, Bailey WC, Benowitz NL, Curry SJ, PhD et al. *Treating tabacco use and dependance: 2008 update. Clinical practical guideline*. Rockville, MD: U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service 2008.
2. *A clinical practice guideline for treating tobacco use and dependence: a US Public Health Service report. The Tobacco Use and Dependence Clinical Practice Guideline Panel, Staff, and Consortium Representatives*. JAMA 2000;283: 3244-54.
3. Invernizzi G, Nardini S, Bettoncelli G, Codifava A, Corti FM, Fossati R, et al. *L'intervento del Medico di Medicina Generale nel controllo del fumo; raccomandazioni per un approccio ottimale al paziente fumatore*. Rass Patol App Respir 2002;17:55-70.
4. *Il fumo di sigaretta: alcuni dati del sistema di sorveglianza PASSI, 2008*. www.epicentro.iss.it/passi.
5. Molimard M, Le Gros V. *Impact of patient-related factors on asthma control*. J Asthma 2008;45:109-13.
6. Silverman RA, Boudreaux ED, Woodruff PG, Clark S, Camargo CA Jr. *Cigarette smoking among asthmatic adults presenting to 64 emergency departments*. Chest 2003; 123:1472-9.
7. Campbell NC, Thain J, Deans HG, Ritchie LD, Rawles JM. *Secondary prevention in coronary heart disease: baseline survey of provision in general practice*. BMJ 1998;316:1430-4.
8. Burge PS, Calverley PMA, Jones PW, Spencer S, Anderson J; on behalf of the ISOLDE Study Group. *Prednisolone response in patients with chronic obstructive pulmonary disease: results from the ISOLDE study*. Thorax 2003;58:654-8.
9. *Progetto Diabete*. www.progettodiabete.org/indice_ie1000.html?news/n2000_106.html.
10. *Il progetto cuore: epidemiologia e prevenzione delle malattie cerebro- e cardiovascolari. www.cuore.iss.it/valutazione/uomini-dia.asp.*
11. Haire-Joshu D, Glasgow RE, Tibbs TL. *Smoking and diabets. American Diabetes Association*. Diabetes Care 2004;27(Suppl 1):S74-5.
12. Tønnesen P, Carrozzi L, Fagerström KO, Gratziou C, Jimenez-Ruiz C, Nardini S, et al. *Smoking cessation in patients with respiratory diseases: a high priority, integral component of therapy*. Eur Respir J 2007;29:390-417.

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

Sebastiano Squatrito
Cattedra di Endocrinologia,
Università di Catania

Riassunto

I noduli della tiroide si riscontrano in una larga parte della popolazione. In soggetti eutiroidei ecograficamente si riscontrano noduli nel 20-60% dei casi esaminati. La prevalenza dei noduli varia a seconda della popolazione studiata ed aumenta con l'età. Il principale obiettivo diagnostico è quello di individuare i noduli maligni che rappresentano il 5-6% di tutti i noduli.

PAROLE CHIAVE
Tiroide • Gozzo • Tumori

Premessa

I noduli della tiroide rappresentano la patologia tiroidea più comune per la quale il paziente consulta il medico curante o lo specialista [1]. La loro prevalenza dipende dalla popolazione studiata e dalle metodiche utilizzate per l'individuazione. Noduli palpabili si riscontrano nel 4-7% della popolazione, mentre ecograficamente oltre il 60% di soggetti che non presentano alcun segno di patologia tiroidea sono portatori di noduli di dimensioni variabili. I noduli della tiroide sono quattro volte più frequenti nelle donne rispetto agli uomini. La prevalenza aumenta notevolmente con l'aumentare dell'età e nelle popolazioni che vivono in aree a ridotto apporto iodico.

I *noduli tiroidei* si possono suddividere in:

- *benigni*:
  - noduli colloidei;
  - cisti (semplici o a contenuto necrotico/emorragico);
  - adenomi (microfollicolari, macrofollicolari, a cellule di Hurtle);
- *maligni*:
  - carcinoma papillare: è la forma più frequente (75%) ed è quello a malignità minore;
  - carcinoma follicolare (10%);
  - carcinoma midollare (5-10%) nell'ambito delle forme familiari di neoplasie endocrine multiple (MEN2);
  - carcinoma anaplastico: (5%), è la forma più maligna.

La stragrande maggioranza dei noduli della tiroide sono benigni, solo il 5% circa è costituito da tumori maligni [2], tuttavia la maggior parte di queste neoplasie possono essere trattate efficacemente se vengono diagnosticate precocemente. Da ciò scaturisce la necessità di utilizzare delle procedure standardizzate per individuare i noduli sospetti ed attuare interventi terapeutici corretti.

Cosa bisogna fare quando si riscontra clinicamente o ecograficamente un nodulo tiroideo? (Fig. 1) [3-6]

Valutazione clinica

Ogni volta che si riscontra un nodulo tiroideo clinicamente o ad una ecografia del collo ese-

CORRISPONDENZA
squatri@tin.it

Tabella I. *Indici clinici di benignità o malignità di un nodulo tiroideo.*

IDENTIFICARE I PAZIENTI A RISCHIO	
INDICI DI BENIGNITÀ	
•	Storia familiare di tiroidite di Hashimotoo di patologia tiroidea autoimmune
•	Familiarità per nodulo benigno o gozzo
•	Segni clinici di ipo/ipertiroidismo
•	Dolore spontaneo e/o palpatorio associato al nodulo
•	Nodulo soffice, liscio, mobile
INDICI DI MALIGNITÀ	
•	Soggetti di sesso maschile
•	Età < 20 anni o > 65 anni
•	Nodulo unico > 4 cm
•	Nodulo duro, irregolare, fisso
•	Noduli a rapida crescita
•	Sintomi di invasione locale (disfagia, disfonia, dolore al collo)
•	Storia di terapia radiante al collo ed alla testa
•	Storia di esposizione a radiazioni
•	Presenza di linfoadenopatia cervicale
•	Storia familiare di carcinoma tiroideo

guita per problematiche non tiroidee (incidentaloma) [7] bisogna per prima cosa effettuare una corretta valutazione anamnestica e clinica:

- eseguire un'anamnesi accurata (familiarità per patologie tiroidee, area geografica di provenienza, pregressa esposizione a radiazioni ionizzanti al collo o alla testa, velocità con cui il nodulo è aumentato di volume);
- eseguire un esame obiettivo della tiroide per evidenziare volume del nodulo, mobilità con gli atti della deglutizione (un nodulo adeso ai tessuti circostanti suggerisce una possibile malignità), consistenza (parenchimatosa, teso-elastica, aumentata), superficie (regolare, irregolare), dolorabilità (di solito è espressione di tiroidite);
- ricercare la presenza di linfonodi loco-regionali: una linfoadenopatia ipsolaterale suggerisce una possibile malignità.

All'esame clinico si possono derivare alcuni indici di benignità o malignità (Tab. I).

Esami strumentali e di laboratorio

Se il nodulo è stato riscontrato clinicamente bisogna eseguire una *ecotomografia del collo* (Fig. 1). L'ecotomografia è attualmente considerata la metodica di prima scelta per lo studio della tiroide. La favorevole situazione anatomica della ghiandola e l'alto grado di vascolarizzazione del parenchima tiroideo rendono particolarmente efficace tale metodica che è in grado di dimostrare con grande precisione fini irregolarità strutturali e, con l'utilizzo del color-power-doppler, una mappa vascolare dei noduli. In generale l'ecotomografia è più sensibile della palpazione nel rilevare lesioni focali. L'ecotomografia valuta le caratteristiche strutturali del nodulo (Tab. II). Di grande ausilio è il completamento diagnostico con color-doppler che ci consente di individuare le caratteristiche di vascolarizzazione del nodulo che correlano con la natura della lesione [8]. Queste caratteristiche sono:

- completa assenza di segnale vascolare all'interno del nodulo (pattern vascolare di tipo 1);
- segnale vascolare prevalentemente periferico, perilesionale (pattern vascolare di tipo 2);
- segnale vascolare intralesionale a distribuzione disordinata in associazione o meno a flusso perinodulare (pattern vascolare di tipo 3). Quest'ultimo è quello che sembra associarsi maggiormente con la natura maligna della lesione [9].

L'ecografia consente di vedere se sono presenti altri noduli e le loro caratteristiche; se sono presenti linfonodi e le loro caratteristiche. L'ecografia ha anche un ruolo fondamentale come guida per l'esecuzione dell'esame citologico.

I reperti ecotomografici (Fig. 2) con più elevato valore predittivo di malignità sono:

- consistenza solida del nodulo con aspetto ipoecogeno;
- margini irregolari con assenza, discontinuità o irregolarità di spessore dell'alone ipoecogeno periferico;
- presenza di microcalcificazioni interne;
- lesioni pseudopapillari all'interno di zone di colliquazione in noduli a struttura mista;
- rapido incremento della lesione;
- segnale color-power-doppler intranodulare (tipo 3).

Maggiore è l'associazione di questi segni di sospetto, maggiore è la probabilità di riscontro di una lesione maligna [10].

Completata la valutazione morfologica, se si conferma la presenza di un nodulo di diametro > 1-1,5 cm, è necessario procedere alla *valutazione funzionale*. L'esame di prima scelta è il *dosaggio del TSH* (*thyroid stimulating hormone*) (Fig. 1). Il TSH, più degli ormoni tiroidei, ci da informazioni sulla funzione ghiandolare: se il TSH è normale non sono necessari altri test di funzione tiroidea ed il paziente va considerato eutiroideo; se il TSH è aumentato è espressione di una condizione di ipotiroidismo spesso secondaria ad una tiroidite di Hashimoto che comunque non esime dalla necessità di ulteriori indagini per definire la natura del nodulo; se il TSH è inferiore alla norma può essere espressione di un ipertiroidismo da adenoma tossico di Plummer o gozzo multinodulare tossico. In questo caso bisogna eseguire una *scintigrafia della tiroide* (Fig. 1) con I-131 o Tc-99 per valutare la funzionalità del nodulo stesso [11]. La maggior parte dei noduli della tiroide non capta i traccianti radioattivi, in questo caso i noduli si definiscono "freddi" (Fig. 2) e sono non funzionanti. Se il nodulo capta il tracciante in quantità superiore al resto della tiroide si definisce "caldo" (Fig. 3), questi noduli sono di solito iperfunzionanti e si accompagnano a segni clinici più o meno sfumati di ipertiroidismo. In questa condizione è utile completare le indagini di laboratorio con il dosaggio della FT3. Un nodulo caldo raramente presenta caratteristiche di malignità, pertanto non sono necessari ulteriori esami per valutarne la natura.

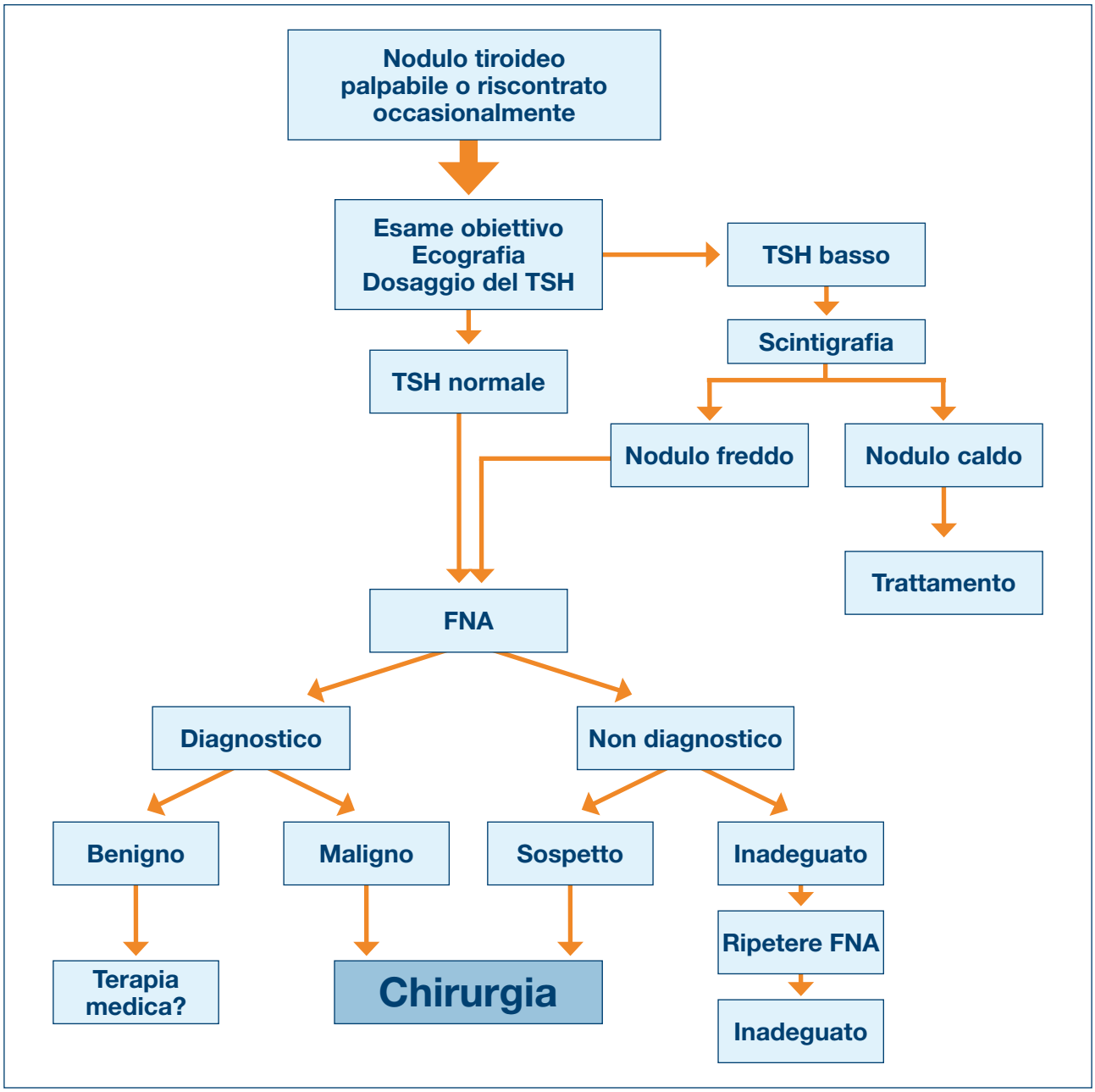


Figura 1.
Algoritmo decisionale per la diagnosi ed il trattamento del nodulo tiroideo.

Altri esami di laboratorio

In caso di familiarità per malattie autoimmuni, sospetto clinico di malattia autoimmune o aspetto ecografico di tiroidite autoimmune, può essere utile la ricerca degli *anticorpi anti-tireoglobulina* ed *anti-perossidasi* che ci possono dare informazioni su una pregressa tireopatia autoimmune che spesso si può accompagnare alla presenza di noduli.

Il dosaggio della *tireoglobulina* può risultare elevato in molte patologie della tiroide (M. di Basedow, gozzo multinodulare, tiroidite sub-acuta) e non rappresenta quindi un test specifico e sensibile per la diagnosi di carcinoma [11].

Il dosaggio della *calcitonina*: la calcitonina è prodotta dalle cellule parafollicolari della tiroide e può riscontrarsi aumentata in corso di tiroidite autoimmune (50% dei casi), iperplasia delle cellule parafollicolari o carcinoma midollare della tiroide che si presenta come un "nodulo freddo". Il dosaggio della calcitonina deve essere sempre eseguito nel corso dello studio iniziale del paziente con nodulo tiroideo perché ci può consentire di evidenziare precocemente un carcinoma midollare che altrimenti sarebbe diagnosticato in fasi cliniche avanzate [12].

Tabella II. *Caratteristiche ecotomografiche dei noduli tiroidei.*

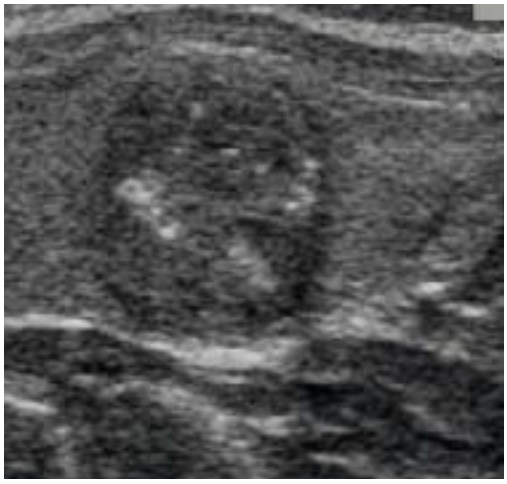
Ecogenicità della lesione (nodulo cistico, solido o misto)
Dimensioni del nodulo
Presenza di reperti intranodulari (aree di colliquazione, calcificazioni)
Aspetto dei margini
Caratteristiche dell'alone ipoecogeno periferico (halo sign)
Posizione del nodulo rispetto alla tiroide (anteriore o posteriore)
Presenza e caratteristiche di linfonodi locoregionali
Caratteristiche di vascolarizzazione del nodulo • quasi esclusivamente periferica (tipo 1) • prevalentemente periferica (tipo 2) • prevalentemente centrale (tipo 3)

Agobiopsia tiroidea con ago sottile (*Fine Needle Aspiration, FNA*) (Fig. 1)

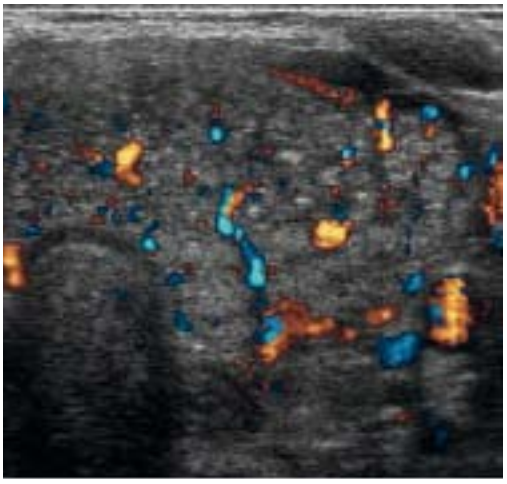
Per nessun nodulo tiroideo è possibile però una diagnosi certa di benignità o malignità senza ricorrere all'esame citologico tramite agoaspirazione ecoguidata [13]. Confrontato con l'esame istologico, l'esame citologico ha una sensibilità tra il 65 ed il 98% ed una specificità tra il 70 e il 100%.

La valutazione citologica permette di classificare le lesioni nodulari in 3 gruppi: lesione benigna, lesione maligna e neoformazione follicolare. Nel 2-10% dei casi il campione può risultare inadeguato (esame non diagnostico) e quindi non ci consente di fare una diagnosi. I risultati sono condizionati dall'appropriatezza del campionamento e dall'esperienza del citologo. L'agoaspirato resta comunque l'esame preoperatorio di prima scelta per la diagnosi di benignità o malignità di un nodulo tiroideo in condizioni di eutiroidismo [14].

Quali noduli si devono sottoporre ad agoaspirazione: 1) i noduli



Microcalcificazioni



Vascolarizzazione intranodulare

Ipoecogenicità

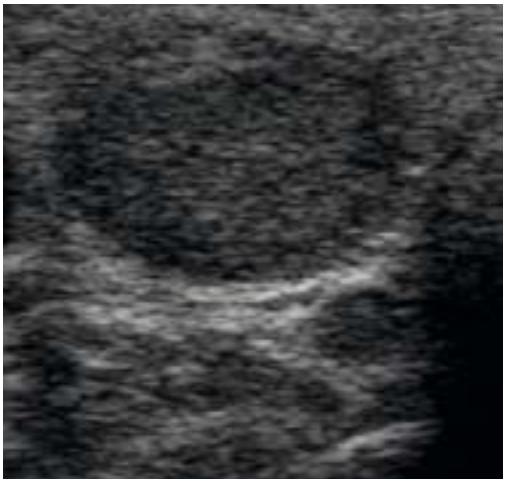


Figura 2.
Nodulo sospetto di malignità.

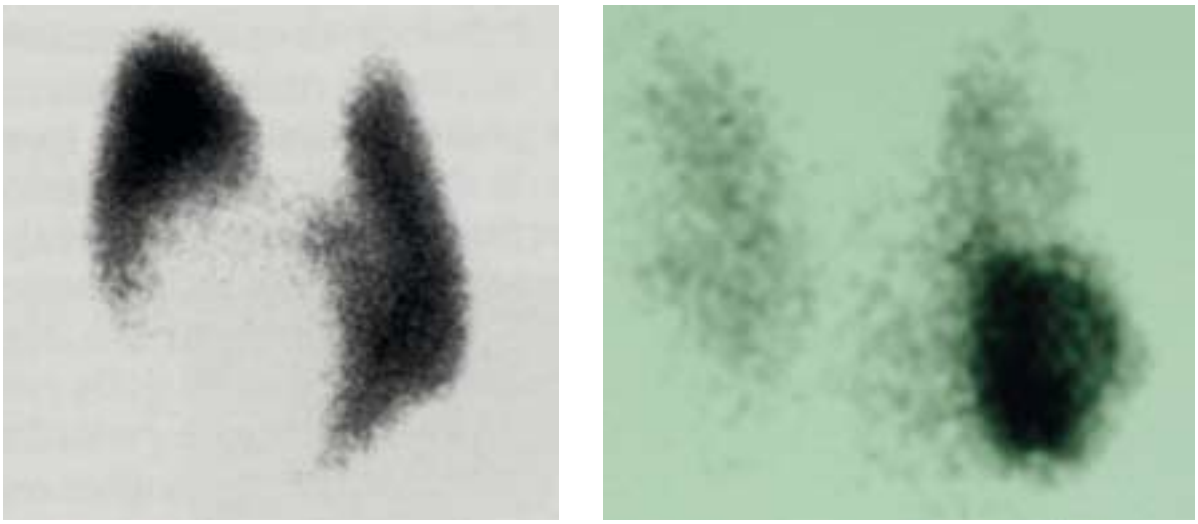


Figura 3.
Immagini scintigrafiche dei noduli della tiroide.

freddi di dimensione > 1 cm; 2) i noduli < 1 cm se presentano criteri ecografici di sospetto, se sono presenti fattori di rischio per carcinoma (familiarità, calcitonina elevata), o noduli che aumentano di volume durante il monitoraggio.
Se il nodulo presenta una citologia benigna, il trattamento chirurgico non è necessario. In presenza di citologia diagnostica per malignità è opportuno sempre l'intervento chirurgico. In caso di nodulo con reperto citologico di neoformazione follicolare, non è possibile la diagnostica differenziale tra le forme benigne (adenomi) e le forme maligne (carcinomi), diagnosi che si può ottenere solo a livello istologico. In questi casi, se il reperto scintigrafico individua il nodulo come "non funzionante", o si riscontrano altri fattori di rischio, vi è indicazione chirurgica. I noduli solidi con FNA ripetutamente non diagnostico (noduli cistici) hanno comunque una indicazione alla chirurgia [15]. L'FNA ecoguidata deve essere eseguita anche su eventuali linfonodi cervicali con caratteri clinici o ecografici sospetti.

Terapia

Noduli maligni

Nei noduli maligni è sempre indicata la tiroidectomia totale associata ad esplorazione dei comparti linfoghiandolari del collo ed all'asportazione dei linfonodi interessati [20 21].
La tiroidectomia totale è anche indicata nei noduli a citologia indeterminata in presenza di dati anamnestici e clinici di sospetto. Questi pazienti devono poi essere indirizzati ai centri specialistici per il follow-up.

Cosa bisogna fare in caso di nodulo benigno?

Gli obiettivi di trattamento di un nodulo tiroideo a citologia benigna possono essere diversi:

1) ridurre le dimensioni del nodulo a scopo estetico;
2) ridurre le dimensioni del nodulo per ridurre la sintomatologia compressiva da esso causata;
3) prevenire la trasformazione del nodulo;
4) prevenire un progressivo aumento delle dimensioni del nodulo;
5) prevenire la comparsa di nuovi noduli.

La maggior parte dei noduli tiroidei è però di dimensioni limitate e non determina sintomatologia compressiva, non esiste inoltre nessuna dimostrazione che la terapia prevenga la trasformazione in senso neoplastico di un nodulo citologicamente benigno.
Il trattamento medico dei noduli tiroidei più diffuso si basa sull'uso della L-tiroxina. La scelta di tale terapia parte dalla considerazione che la crescita del nodulo sia TSH-dipendente e, quindi, la somministrazione di ormoni tiroidi (L-tiroxina) ad un dosaggio che sopprima il TSH, e quindi dello stimolo sulla tiroide, possa essere efficace nel ridurre la crescita del nodulo [16 17].
Nel nodulo tiroideo isolato l'efficacia del trattamento è controversa [18 19] e prima della prescrizione devono essere accuratamente escluse le condizioni che lo controindicano. Oggi non esistono inoltre evidenze di differenze significative nella risposta alla terapia soppressiva (TSH 0,01 ± 0,006 mUI/ml) o semi-soppressiva (TSH 0,41 ± 0,07 mUI/ml) in termini di riduzione del volume nodulare. Il trattamento con tiroxina a livello soppressivo rappresenta una condizione di tireotossicosi subclinica iatrogena che, con l'aumentare dell'età, può arrecare danni all'apparato cardiovascolare.
La terapia con L-tiroxina potrebbe essere efficace in gruppi particolari di pazienti:

- età giovane;
- noduli prevalentemente solidi;
- noduli di recente diagnosi;

- noduli di piccole dimensioni (< 1,5 cm);
- noduli che presentano colloide abbondante all'FNA;
- pazienti che provengono da aree di endemia gozzigena.

Un tentativo limitato nel tempo (12 mesi) di terapia con L-tiroxina che mantenga i valori di TSH tra 0,1 e 0,5 uU/ml può essere proposto in pazienti con noduli citologicamente benigni, di dimensioni tali da creare sintomi compressivi o problemi estetici, che siano cresciuti nel tempo; i pazienti non devono avere rischi cardiovascolari e devono esser di età < 60 anni.

Il trattamento va proseguito nei casi in cui vi sia una dimostrazione ecografica di riduzione del volume del nodulo.

L'uso della L-tiroxina deve essere evitato in presenza di:

- noduli voluminosi specie se in presenza di segni e/o sintomi di autonomia funzionale;
- livelli di TSH > 1 mUI/l;
- lesioni clinicamente sospette o con reperto citologico non dirimente;
- donne in menopausa ed uomini di età > 60 anni;
- pazienti con malattie cardiovascolari.

Noduli benigni cistici

Nel caso di lesioni cistiche di dimensioni contenute, con paziente asintomatico e diagnosi citologica di benignità, è sufficiente eseguire un semplice follow-up ecografico. Nel caso di noduli di dimensioni tali da causare problemi compressivi o estetici, pur in presenza di esame citologico di benignità, è consigliabile l'intervento chirurgico. La terapia soppressiva con ormoni tiroidei nei noduli cistici non risulta in genere efficace.

Bibliografia

1. Hegedus L. *Clinical practice. The thyroid nodule*. N Engl J Med 2004;351:1764-71.
2. Belfiore A, La Rosa GL, La Porta GA, Giuffrida D, Milazzo G, Lupo L, et al. *Cancer risk in patients with cold thyroid nodules: relevance of iodine uptake, sex, age, and multinodularity*. Am J Med 1992;93:363-9.
3. Castro MR. *Continuing controversies in the management of thyroid nodules*. Ann Intern Med 2005;142:926-31.
4. The American Thyroid Association Guidelines Taskforce. *Management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer*. THYROID 2006;16:4-33.
5. Pacini F, Schlumberger M, Dralle H, Elisei R, Smit JWA, Wiersinga W; the European Thyroid Cancer Taskforce. *European consensus for the management of patients with differentiated thyroid carcinoma of the follicular epithelium*. Eur J Endocrinol 2006;154:787-803.
6. American Association of Clinical Endocrinologists. *Medical guidelines for clinical practice for the diagnosis and management of thyroid nodules. AACE/AME Task Force on Thyroid Nodules*. Endocrine Practice 2006;12:63-102.
7. Tan GH, Gharib H. *Thyroid incidentalomas: management approaches to nonpalpable nodules discovered incidentally on thyroid imaging*. Ann Intern Med 1997;126:226-31.
8. AhuJa AT, Metraweli C. *Ultrasound of thiroid nodules*. Ultrasound Querterly 2000;16:111-21.
9. Papini E, Guglielmi R, Bianchini A, Crescenzi A, Taccogn S, Nardi F, et al. *Risk of malignancy in nonpalpable thyroid nodules: predictive value of ultrasound and color-doppler features*. J Clin Endocrinol Metab 2002;87:1941-6.
10. Kakkos SK, Scopa CD, Cholmoukis AK. *Relative risk of cancer in sonographically detected thyroid nodules with calcifications*. J Clin Ultasound 2000;28:347-52.
11. Bennedback FN, Perrid D, Hegedus L. *Diagnosis and treatment of the solitary thyroid nodule. Results of a European survey.* Clinical Endocrinol 1999;50:357-63.
12. Hahm JR, Lee MS, Min YK, Lee MK, Kim KW, et al. *Routine measurement of serum calcitonin is useful for early detection of medullary thyroid carcinoma in patients with nodular thyroid diseases.* Thyroid 2001;11:73-80.
13. Carmeci C, Jeffrey RB, McDougall IR, Nowels KW, Weigel RJ. *Ultrasound-guided fine-needle aspiration biopsy of thyroid masses*. Thyroid 1998;8:283-9.
14. Gharib H. *Channging concepts in the diagnosis and management of thyroid nodules*. Endocr Metab Clin North Am 1997;26:777-800.
15. Orlandi A, Puscar A, Capriata E, Fideleff H. *Repeated fine-needle aspirtion of thyroid in benign nodular thyroid disease:critical evaluation of long-term follow-up*. Thyroid 2005;15:274-8.
16. Wemeau JL, Caron P, Schvartz C, Schlienger JL, Orgiazzi J, Cousty C, et al. *Effects of thyroidstimulating hormone suppression with levothyroxine in reducing the volume of solitary thyroid nodules and improvingextranodular nonpalpable changes: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial by the French Thyroid Research Group*. J Clin Endocrinol Metab 2002;87:4928-34.
17. Castro MR, Caraballo PJ, Morris JC. *Effectiveness of thyroid hormone suppressive therapy in benign solitary thyroid nodules: a meta-analysis*. J Clin Endocrinol Metab 2002;87:4154-9.
18. La Rosa GL, Lupo L, Giuffrida D. *Levothyroxine and potassium iodide ar both effective in treating benign solitary solid cold nodules of the thyroid*. Ann Intern Med 1995;122:1-8.
19. Zelmanovitz F, Gentro S, Gross JL. *Suppressive theraphy with levothyroxine for solitary thyroid nodules: a double blind controlled clinical study and cumulative meta-analyses*. J Clin Endocr Metab 1998;83:3881-5.
20. Shah MD, Hall FT, Eski SJ, Witterick IJ, Walfish PG, Freeman JL. *Clinical course of thyroid carcinoma after neck dissection*. Laryngoscope 2003;113:2102-7.
21. Wang TS, Dubner S, Sznyter LA, Heller KS. *Incidence of metastatic well-differentiated thyroid cancer in cervicallymph* nodes. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 2004;130:110-3.

Sezione di autovalutazione

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

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

2. Di tutti i noduli tiroidei quanti sono maligni?

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

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

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

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

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

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

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

MeDia 2009;9:11-16

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

Marco A. Comaschi*
Vito Borzì**

* Dipartimento di Emergenza e Accettazione, Azienda Ospedale Università S. Martino, Genova;
** U.O. Medicina Interna, Ospedale Vittorio Emanuele, Catania

PAROLE CHIAVE

Autocontrollo della glicemia
• Diabete mellito

CORRISPONDENZA

MARCO A. COMASCHI
marco.comaschi@hsanmartino.it

Riassunto

L'autocontrollo domiciliare della glicemia rappresenta ormai uno degli strumenti a disposizione degli operatori sanitari, e contemporaneamente delle persone con diabete, per attuare una strategia di cura finalizzata al miglior controllo possibile della malattia. Nel mondo scientifico si discute ancora molto sull'utilità o meno di questa pratica, anche se molte evidenze hanno dimostrato che essa è certamente efficace nel migliorare il compenso metabolico e ridurre il rischio di ipoglicemie nel diabete tipo 1, mentre rimangono ancora incertezze nel diabete tipo 2. In questo caso, tuttavia, numerose sono le ragioni che rendono l'autocontrollo della glicemia un importante ausilio terapeutico. In particolare il maggior coinvolgimento nella gestione della malattia e la comprensione delle relazioni che intercorrono tra la dieta, l'attività fisica e le modificazioni glicemiche. Inoltre, anche nei diabetici di tipo 2 trattati con farmaci segretagoghi l'autocontrollo della glicemia può ridurre il rischio di gravi ipoglicemie.
Non esiste una frequenza fissa nel numero di test da eseguire quotidianamente, ma essa va adattata alle esigenze del singolo paziente, in base al tipo di terapia antidiabetica e alla situazione clinica (anche momentanea).
L'utilizzo, ed i relativi costi, delle forniture per l'autocontrollo della glicemia è in costante crescita dovunque, e l'Italia non fa eccezione, pur essendo ancora a livelli di consumo più bassi di quelli di altri Paesi Europei. L'aumento dei costi è legato ad un aumento della diffusione della pratica dell'autocontrollo, piuttosto che all'aumento dei prezzi, che sono pressappoco stabili da una decina di anni.

L'autocontrollo domiciliare della glicemia per mezzo di raffinati *devices* rappresenta ormai uno degli strumenti a disposizione degli operatori sanitari, e contemporaneamente delle persone con diabete, per attuare una strategia di cura finalizzata al miglior controllo possibile della malattia, allo scopo di prevenire e ridurre l'impatto delle complicanze croniche. È ormai provato che il buon controllo metabolico è assolutamente efficace nella prevenzione delle complicanze microangiopatiche di entrambe le forme di diabete [1 2], mentre restano ancora da chiarire gli aspetti legati alla patologia cardiovascolare, così rilevante soprattutto nel diabete di tipo 2 [3-5]. Tuttavia è assolutamente certo che il raggiungimento di glicemie e di HbA_{1c} vicine alla normalità consente, nella maggioranza dei pazienti e sicuramente in quelli di recente diagnosi, di provvedere una notevole difesa contro le patologie vascolari [6].
Da quando è stato possibile introdurre l'autocontrollo domiciliare della glicemia, si è sviluppata una discussione nel mondo scientifico, ma anche in quello sociale, tuttora aperta, che verte fondamentalmente sulla domanda se sia o non sia utile allo scopo di miglioramento reale del controllo glicemico [7].
Gli elementi in gioco sono molteplici, da quelli relativi alla qualità di vita delle persone con diabete, a quelli del soggetto pagante (Servizi Sanitari, Assicurazioni, Casse Mutue, gli stessi cittadini privati), a quelli del team diabetologico di assistenza, comprensivo del medico di medicina generale, a quelli, infine, del mondo dell'industria della produzione dei *devices*. Tendenzialmente gli interessi di tutti potrebbero convergere nell'ottica di un adeguato rapporto

di costo-efficacia, ma è ovvio che la dimostrazione di questo ottimale rapporto è estremamente difficile [8].
È quindi assolutamente necessario cercare di formulare precise raccomandazioni basate su evidenze certe o comunque ad alta probabilità di efficacia. Pressappoco tutte le maggiori società scientifiche internazionali hanno assunto degli *statement* precisi, con l'intenzione di fornire anche alle istituzioni degli strumenti per la definizione dei livelli di assistenza da fornire alle persone con diabete mellito. Seppure con sfumature diverse da Paese a Paese, in rapporto alle diverse organizzazioni sanitarie applicate, i principi comuni a tutti sono fondamentalmente due:

1) l'autocontrollo domiciliare della glicemia deve essere parte di un più vasto programma di "Terapia Educativa" della persona diabetica, che realizzi una corresponsabilità gestionale della malattia da parte del team di assistenza e della persona stessa, nell'ottica di un sistema di *Chronic Care Model*. Senza tale presupposto la pratica dell'autocontrollo perde la maggior parte dei suoi significati e non ha alcuna dimostrazione reale di efficacia;
2) l'efficacia dell'autocontrollo domiciliare della glicemia è ampiamente dimostrata nel diabete di tipo 1, a partire dai risultati del *Diabetes Control and Complication Trial* (DCCT). In questi pazienti è pertanto fortemente raccomandato, sia pure con schemi e frequenze diverse da caso a caso e comunque sempre nell'ambito di un vasto processo educativo continuo. Non esistono ad oggi evidenze certe di efficacia riguardo al miglioramento del compenso glicemico nel diabete di tipo 2, per cui le indicazioni vengono suggerite, con modalità variabili, a seconda della tipologia di trattamento dei pazienti e in base alla presenza o meno di complicanze [9].

Nel presente articolo ci si propone di indicare le possibili risposte alle domande più importanti che un medico si pone di fronte al problema dell'autocontrollo domiciliare della glicemia per i suoi pazienti con diabete mellito:

1) Che cos'è l'autocontrollo domiciliare della glicemia (*Self Blood Glucose Monitoring*, SBGM)?
2) Quali opzioni sono disponibili per l'autocontrollo?
3) Quali sono i benefici del SBGM in soggetti con diabete di tipo 1?
4) Quali sono i benefici del SBGM in soggetti con diabete di tipo 2? [10]
5) Quanto è importante il SBGM per le persone con diabete?
6) Quali sono le tendenze di costi ed utilizzazioni del SBGM?

Che cos'è l'autocontrollo domiciliare della glicemia (SBGM)?

È la misurazione della concentrazione del glucosio nel sangue da parte di persone con diabete nel loro ambiente quotidiano. Può includere misurazioni eseguite a digiuno al mattino, prima o dopo i pasti, a metà notte, o in ogni altro momento della giornata, al fine, per esempio, di identificare episodi di ipoglicemia. Sebbene questa definizione descriva l'azione della misurazione del glucosio, essa è intimamente correlata al concetto di autogestione del diabete, dal momento che i valori di glicemia riscontrati debbono essere utilizzati non solo per registrare la condizione del controllo metabolico, ma, in modo decisamente più importante, per modificare comportamenti e stili di vita ed eventualmente anche gli approcci terapeutici con l'obiettivo di migliorare il compenso glicemico.

Quali opzioni sono disponibili per l'autocontrollo?

Il SBGM viene eseguito per mezzo di "glucometri" e strisce reattive. Il test inizia con la puntura di un polpastrello, per ottenere una piccola quantità di sangue capillare (da 0,3 a 5 microlitri), che è applicata su una striscia reattiva. Il risultato si ottiene dopo pochi secondi (da 5 a 30). Sono disponibili sul mercato più o meno venti tipi di glucometri e relative strisce. Il prezzo delle strisce è abbastanza omogeneo ed è rimasto stabile nell'ultimo decennio. In media il costo per l'Ente pubblico che acquista le strisce si aggira intorno ai 40-60 €cent, mentre il prezzo al mercato privato al dettaglio è superiore a 1 €. Ad oggi non appaiono disponibili strisce "generiche" affidabili.

Quali sono i benefici del SBGM in soggetti con diabete di tipo 1?

Le evidenze indicano che il SBGM è una componente essenziale della cura appropriata del diabete di tipo 1. Il SBGM fornisce informazioni che possono far modificare la dieta, l'esercizio fisico, le dosi e la frequenza delle somministrazioni di insulina direttamente dal paziente. L'obiettivo di tali modificazioni è la riduzione del rischio di gravi episodi ipoglicemici e, in secondo luogo, il miglioramento dei livelli di compenso glicemico a lungo termine. La frequenza dei test è variabile a seconda delle necessità individuali. Una corretta ed appropriata applicazione del SBGM fornisce un miglior controllo, con riduzione delle complicanze e con migliori outcome anche per quanto riguarda eventi fatali o non fatali. Inoltre tale pratica comporta, per la persona diabetica, un miglioramento dell'autostima e un costante rinforzo all'autogestione (*empowerment*). Tuttavia, i migliori effetti si ottengono nel contesto di un'efficace rapporto di partnership tra la persona con il diabete e l'operatore sanitario o, meglio, con il team di assistenza diabetologica.

Quali sono i benefici del SBGM in soggetti con diabete di tipo 2?

Per i diabetici di tipo 2 in cura con soli farmaci orali non secretagoghi, o in trattamento non farmacologico (stile di vita), i risultati degli studi sono incerti e contraddittori; in generale viene riportato un buon senso di rinforzo nella gestione di malattia. È stato dimostrato che le persone con diabete di tipo 2 in trattamento con insulina hanno beneficio dal SBGM, poiché migliora l'autogestione per un miglior controllo glicemico. Tuttavia la frequenza dei test potrebbe essere minore rispetto a quella delle persone con diabete di tipo 1. Il SBGM sembra avere importanza anche

nei pazienti in trattamento orale con farmaci secretagoghi, che possono causare frequentemente ipoglicemia. Le evidenze disponibili indicano in modo convincente la necessità di praticare in modo continuativo l'automonitoraggio glicemico, anche se non c'è accordo completo sulla frequenza ottimale con cui andrebbe praticato.

La prima motivazione alla base di questa raccomandazione risiede nel fatto che si tratta di terapie associate ad un certo rischio di ipoglicemia, sia pure di minore intensità rispetto a quelle riscontrabili nei pazienti con diabete tipo 1 trattati con insulina. Tuttavia, dal momento che spesso si tratta di pazienti anziani, e soprattutto poiché la durata d'azione delle molecole utilizzate comunemente è molto prolungata (glibenclamide), esiste un rischio molto concreto che gli episodi ipoglicemici provocati dai secretagoghi siano molto più durevoli e che possano provocare danni cerebrali anche rilevanti. I farmaci secretagoghi sono molecole che riducono la glicemia stimolando la produzione di insulina. Accanto alle sulfoniluree, usate ormai da diversi decenni, si sono affiancate recentemente le meglitinidi (repaglinide e neteglinide) che, sulla carta, dovrebbero avere un rischio-ipoglicemia minore. In attesa che studi clinici controllati, di dimensioni e durata adeguate, confermino questo supposto vantaggio, un atteggiamento prudente consiglia di considerare tutti i farmaci secretagoghi a potenziale rischio-ipoglicemia.

Uno dei fattori che sta probabilmente alla base di questo rischio è la possibilità che le somministrazioni siano sfasate rispetto ai profili glicemici. I pazienti con diabete tipo 2 hanno ridotta o assente riserva funzionale pancreatica e non è facile quantificare quanta insulina può ancora produrre il loro pancreas e, soprattutto, quando viene immessa in circolo. Una prescrizione basata sulla sola emoglobina glicata, sul valore medio cioè della glicemia degli ultimi 3-4 mesi, rischia di essere eccessiva in alcuni momenti della giornata ed insufficiente in altri. Estremizzando potremmo dire che la glicata potrebbe indicarci la dose media trimestrale di farmaci da usare e da questa si dovrebbe ricavare la dose media giornaliera. Su questa base, poi, potremmo stimare la dose di ogni somministrazione e fissare i tempi di somministrazione. Gli aggiustamenti della posologia, infine, sarebbero fatti ex-post e sempre sulla base dei valori medi trimestrali.

È chiaro che si tratta di un procedimento largamente induttivo, che richiede lunghi tempi di aggiustamento durante i quali il rischio di andare sopra o sotto i valori desiderati non è trascurabile. In particolare, il rischio-ipoglicemia è ben presente, sia ai pazienti che ai curanti, perché le conseguenze sono immediatamente evidenti e potenzialmente fatali. Per stimare adeguatamente questo rischio nel singolo paziente sono stati proposti vari metodi nel corso degli anni, ma solo recentemente la questione sembra aver trovato una soluzione. Innanzitutto è necessario disporre di dati glicemici istantanei distribuiti nell'arco della giornata come quelli forniti dall'automonitoraggio. Poi bisogna fare un'analisi statistica dei dati che tenga conto del fatto che le misurazioni della glicemia hanno una distribuzione che gli statistici chiamano "non normale" perché differente dalla distribuzione gaussiana con la tipica forma a campana. Tutto parte dalla considerazione che la curva delle glicemie è asimmetrica: l'intervallo ipoglicemico è costituito da tutti i valori < 70 mg/dl (3,9 mmol/l), quello iperglicemico dai valori > 180 mg/dl (10 mmol/l) e quello di normalità (euglicemia) dai valori compresi tra 70 e 180 mg/dl (3,9-10 mmol/l). Poiché la parte di destra della curva, il versante-iperglicemia, è molto più ampia della parte di sinistra, il versante-ipoglicemia, il valore centrale della distribuzione non coincide con il valore desiderabile (euglicemia). La prima operazione da fare per un'analisi statistica del rischio è di normalizzare, vale a dire rendere simmetrica la curva. In questo modo il valore centrale viene a coincidere con il valore desiderabile. Fatta questa operazione, che significa dare pesi differenti ai valori ipo- rispetto ai valori iper-, è possibile calcolare un indice (*Low Blood Glucose risk Index,* LBGI) che esprime il rischio generico di ipoglicemia per quel determinato paziente. È anche possibile ricavare un indice derivato (il rapporto tra il valore "storico", basato sulle ultime 150 letture glicemiche, e il valore attuale, le letture delle ultime 24 ore) che esprime il rischio momentaneo, in grado cioè di predire l'ipoglicemia nelle successive 24 ore. Sempre con la stessa metodologia, si può costruire un indice che valuti il rischio iperglicemia (*High Blood Glucose risk Index*, HBGI) che promette di essere molto utile per la valutazione del danno endoteliale e conseguentemente del rischio cardiovascolare.

L'automonitoraggio, dunque, serve a prevedere e prevenire le ipoglicemie nei pazienti con diabete tipo 2 trattati con insulina o secretagoghi. Ma non solo. L'algoritmo terapeutico prevede una intensificazione della terapia (prima uno, poi due e infine anche tre farmaci ipoglicemizzanti orali) se non vengono raggiunti gli obiettivi (tradizionalmente A1C = 6,5%). Questa progressione ha dei costi immediati (aumenta il consumo di farmaci) e procrastinati (un controllo metabolico inadeguato aumenta il rischio di complicanze). Identificare e rimuovere le ragioni alla base dell'insuccesso terapeutico rappresenta sicuramente una strada interessante per ridurre i costi dell'assistenza. I dati dell'automonitoraggio possono aiutare a scegliere la terapia più adatta, identificando per esempio pazienti con elevata variabilità glicemica e ridotta riserva funzionale per i quali sembra poco sensato usare farmaci che "spremono" qualcosa che non può più dare granché. In altre parole, affiancando all'emoglobina glicata i dati dell'automonitoraggio possiamo rendere più flessibile l'algoritmo evitando percorsi "inutili" o abbandonandoli prima. Inoltre, possono orientare cambiamenti di dosi e di tempi di somministrazione che rendono più efficace il trattamento (le curve insulinica e glicemica vengono "fasate" meglio) e non più necessario il passaggio ad un multiterapia.

C'è un'ultima ragione per cui questi pazienti possono beneficiare della pratica dell'automonitoraggio, soprattutto quelli in terapia orale. È noto che il passaggio all'insulina viene spesso interpretato dai pazienti come il segno di un peggioramento della malattia, il che non è necessariamente vero dal punto di vista clinico, ma lo è probabilmente dal punto di vista dell'impatto della terapia insulinica sulla vita quotidiana e di relazione delle persone. Le cose sono molto cambiate negli ultimi anni da questo punto di vista. Fare l'insulina oggi è molto più semplice di quanto non fosse solo 20 anni fa, ma nonostante tutto è difficile poter dire che sia lo stesso che prendere delle pillole, tanto è vero che tuttora si cerca attivamen-

te una strada per somministrare l'insulina senza iniezioni. Ora, il punto di arrivo dell'algoritmo terapeutico del diabete tipo 2, il trattamento a cui si fa ricorso quando non si riesce a normalizzare il controllo metabolico, è inevitabilmente l'insulina, da sola o con altri farmaci. Se, come tutto lascia credere, c'è un grande spazio per ottimizzare i trattamenti non insulinici in modo da ricavarne la massima efficacia possibile, questo spazio è esplorabile affiancando i dati dell'automonitoraggio a quelli della glicata. In questo senso l'automonitoraggio può essere visto dai pazienti come un piccolo impegno aggiuntivo che può dare dei grossi vantaggi. Una pratica che migliora il senso di controllo sulla malattia, che induce una riorganizzazione del trattamento su basi più solide e meglio verificabili, che può ritardare o evitare il ricorso all'insulina. Questo non vuol dire rinunciare a spiegare correttamente ai pazienti che l'insulina non è la "fine del mondo" e che il mondo diabetologico sempre più si convince della necessità di estendere ed anticipare il trattamento insulinico. Vuol dire però tenere nella dovuta considerazione anche il vissuto dei pazienti, i loro timori, le loro rappresentazioni di malattia, per quanto "irragionevoli" possano sembrare.
La pratica precoce del SBGM può essere uno strumento molto utile nell'istruzione del paziente alla comprensione delle relazioni che intercorrono tra la dieta, l'attività fisica e le modificazioni glicemiche. Tuttavia sono riportate anche reazioni molto negative, tra cui i più importanti sono gli aspetti di tipo depressivo, con scadimento della qualità di vita, legati al fatto che l'esecuzione del test è un elemento ansiogeno e ricorda sempre al paziente l'inguaribilità della sua malattia.

Quanto è importante il SBGM per le persone con diabete?

Per una parte di individui diabetici il SBGM appare di notevole importanza, mentre per altri no. Le testimonianze raccolte in vari studi suggeriscono che in generale il SBGM influenza il comportamento e può rappresentare uno stimolo a modificare comportamenti scorretti; offre un discreto senso di indipendenza ed agisce come uno strumento educativo; permette una maggior sicurezza nella gestione delle ipoglicemie e dà quindi un senso di protezione dai rischi. Ciò che non è stato chiarito è se esista una tipologia specifica di persone con diabete per le quali il SBGM risulterà importante.

Tabella I. *Mercato e costi dei* devices *per l'automonitoraggio nei Paesi UE.*

	STIMA MERCATO ANNO 2001 STRISCE (migliaia)	POPOLAZIONE (milioni)	STICK/POPOLAZIONE	INDICE (Italia = 100)
Germania	1.125.000	82,0	13,71	226
Francia	490.000	60,8	8,59	142
UK	343.700	59,1	5,81	96
Spagna	272.358	39,4	6,91	114
Belgio	63.000	10,2	6,18	102
Olanda	95.100	15,8	6,02	99,7
Italia	338.200	56,3	6,04	100
Medie			7,609	125,67

	STIMA MERCATO ANNO 2001 STRISCE (migliaia)	POPOLAZIONE (milioni)	DIABETICI DIAGNOSTICATI	% SU POPOLAZIONE	% IN AUTOCONTROLLO	DIABETICI IN AUTOCONTROLLO	MEDIA STRISCE A PAZIENTE	INDICE (Italia = 100)
Germania	1.125.000	82,0	4.500	5,5	50	2.250	500	148
Francia	490.000	60,8	2.200	3,6	50	1.100	445	132
UK	343.700	59,1	1.630	2,8	50	815	422	125
Spagna	272.358	39,4	1.500	3,8	50	750	363	107
Belgio	63.000	10,2	250	2,5	50	125	504	149
Olanda	95.100	15,8	400	2,5	50	200	476	141
Italia	338.200	56,3	2.000	3,6	50	1.000	338	100
Medie							435	129

Quali sono le tendenze di costi ed utilizzazioni del SBGM?

L'utilizzo, ed i relativi costi, delle forniture per il SBGM è in costante crescita dovunque e l'Italia non fa eccezione, pur essendo ancora a livelli di consumo più bassi di quelli di altri Paesi Europei (Tab. I). L'aumento dei costi è legato ad un aumento della diffusione della pratica di SBGM, piuttosto che all'aumento dei prezzi, che sono pressappoco stabili da una decina di anni. Tutte le Regioni Italiane hanno prodotto delle procedure di regolamentazione per definire la rimborsabilità dei *devices*, in genere definiti come "piani assistenziali", certificati dal medico specialista diabetologo di struttura pubblica, in relazione al tipo di diabete e di trattamento in atto. Tuttavia tali regolamentazioni sono estremamente disomogenee da Regione a Regione e realizzano di fatto delle importanti disequità nella popolazione delle persone con diabete sul territorio nazionale. Buona parte delle Regioni hanno comunque, in parte o totalmente, recepito le indicazioni emesse dalle Società Scientifiche [8] nel 2001, che prevedevano, appunto, quattro livelli differenti di opportunità per il SBGM: diabetici di tipo 1 o di tipo 2 in terapia insulinica, diabetici di tipo 2 in terapia orale con secretagoghi, diabetici di tipo 2 in terapia orale con farmaci insulinosensibilizzanti o inibitori dell'assorbimento del glucosio ed infine diabetici in trattamento non farmacologico. Il tutto, nell'ottica di una stima del rapporto di costo-efficacia che, tuttavia, nella maggior parte dei diabetici di tipo 2 in terapia orale non ha mai potuto essere adeguatamente dimostrata per le oggettive difficoltà di valutazione. Alcuni studi, anche di recente pubblicazione, svolti nel Regno Unito, in Irlanda ed in Australia, hanno evidenziato, nel breve termine, in diabetici di tipo 2 di nuova diagnosi, un rapporto costo-efficacia fortemente negativo, ma tali studi sono soggetti a fortissimi elementi di criticità, soprattutto per il tempo di valutazione considerato, laddove si consideri che la vera efficacia, in termini di outcome, dovrebbe essere valutata sulla riduzione delle complicanze croniche. Gli elementi in gioco sono talmente numerosi che si può affermare che probabilmente una valutazione effettiva del rapporto di costo-efficacia del SBGM non potrà mai essere determinata e che anche gli studi di simulazione economica con la modellistica avranno una valenza molto relativa [9].

Ciò che è invece oggi possibile affermare è che il SBGM, inserito in un contesto di *Chronic Care Model* [11], con un'adeguata educazione terapeutica alla corresponsabilizzazione della cura, appare uno strumento comunque irrinunciabile per una vastissima parte dei pazienti diabetici, da utilizzarsi, da parte del team assistenziale, con modalità estremamente personalizzate nei singoli pazienti, non solo in base a dati oggettivi, quali il tipo di trattamento, ma anche in relazione al tipo di rapporto instaurato con la persona diabetica, al suo atteggiamento psicologico, alla copertura familiare ed al contesto sociale.

Bibliografia

1. *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 Sep 30;329:977-86.
2. *Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes: prospective observational study. UKPDS Group.* Br Med J 2000;321:405-12.
3. *Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. The Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group.* N Engl J Med 2008;358:2545-9.
4. ADVANCE Collaborative Group, Patel A, MacMahon S, Chalmers J, Neal B, Billot L, Woodward M, et al. *Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes.* N Engl J Med 2008;358:2560-72.
5. Duckworth W, Abraira C, Moritz T, Reda D, Emanuele N, Reaven PD, et al. *Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes.* N Engl J Med 2009;360:129.
6. Stratton IM, Adler AI, Neil HA, Matthews DR, Manley SE, Cull CA, et al. *Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study.* BMJ 2000;321:405-12.
7. Coster S, Gulliford MC, Seed PT, Powrie JK, Swaminathan R. *Monitoring blood glucose in diabetes mellitus: a systematic review.* Health Technol Assess 2000;4:i-iv.
8. DavisWA, Bruce DG, Davis TM. *Is self-monitoring of blood glucose appropriate for all type 2 diabetic patients? The Fremantle Diabetes Study.* Diabetes Care 2006;29:1764-70.
9. Cavallo Perin P, Lostia S, Maldonato A, Mustacchio N, Purrello F, Vespasiani G, a cura di; Associazione Medici Diabetologi/Società Italiana di Diabetologia. *Raccomandazioni sull'uso dell'autocontrollo domiciliare della glicemia.*
10. Kennedy L. *Self-monitoring of blood glucose in type 2 diabetes: time for evidence of efficacy.* Diabetes Care 2001;24:977-8.
11. Bodenheimer T, Wagner EH, Grumbach K. *Improving primary care for patients with chronic illness.* JAMA 2002;288:1775-9.

Sezione di autovalutazione

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

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

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

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

3. A domicilio la glicemia può\deve essere misurata

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

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

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

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

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

La neuropatia diabetica dolorosa: approccio alla diagnosi e alla terapia di un problema emergente

Vincenza Spallone
Dipartimento di Medicina Interna, Università di Tor Vergata, Roma

PAROLE CHIAVE
Neuropatia diabetica • Dolore neuropatico • Diagnosi • Trattamento

CORRISPONDENZA
vispa@mclink.it

Introduzione

La neuropatia diabetica dolorosa è una comune complicanza del diabete, spesso grave e invalidante ma frequentemente sottovalutata e inadeguatamente trattata [1 2]. Questa rassegna affronta questo problema emergente, fornendo indicazioni sull'approccio diagnostico, sui nuovi farmaci sintomatici e sulla strategia di trattamento secondo le evidenze e le linee guida disponibili.

Definizione, epidemiologia ed impatto clinico

Il dolore neuropatico, definito come quel dolore che nasce come diretta conseguenza di una lesione o malattia del sistema somatosensitivo [3], può presentarsi sia nelle forme focali asimmetriche di neuropatia diabetica, come le mononeuropatie o l'amiotrofia, sia nella più comune polineuropatia simmetrica distale sensitivo-motoria cronica (PND), in cui può insorgere in qualunque stadio anche quello avanzato dell'anestesia agli stimoli dolorosi o complicato da ulcere o da osteoartropatia di Charcot, in maniera episodica o persistente e può durare anche anni. La neuropatia diabetica dolorosa (NDD) è quindi la forma di PND in cui è presente dolore neuropatico cronico, non attribuibile ad altre cause e clinicamente rilevante per la sua intensità e la sua ricaduta sulla qualità della vita. La NDD va distinta dalla più rara neuropatia dolorosa acuta, che interviene spesso in coincidenza con rapide variazioni del controllo glicemico, ha esordio acuto, sintomatologia molto ricca e invalidante, a volte associata a calo di peso, è caratterizzata da estrema povertà di segni obiettivi di deficit o alterazioni elettrofisiologiche e si risolve entro 6-12 mesi [4].
Le stime più realistiche sulla prevalenza della NDD si attestano intorno al 12-13% [1 4-6]. Quindi se la prevalenza della PND è di circa il 30% [4], almeno 1 su 3 dei diabetici con PND ha la forma dolorosa. Il dolore neuropatico della NDD compromette in maniera rilevante la qualità della vita, in quanto interferisce con la capacità di godere della vita, con le attività quotidiane e con il sonno [1 2 6]. Inoltre, la presenza di NDD determina aumento del ricorso alle cure mediche e in generale significativi costi sociali, sia diretti legati al costo dei trattamenti, sia indiretti secondari alla riduzione della capacità lavorativa [2]. È documentato che la presenza di dolore cronico di qualunque natura aumenta il rischio di difficoltà nell'autogestione del diabete, relativamente all'assunzione della terapia, attività fisica, adesione alla dieta, cura dei piedi e persino automonitoraggio glicemico [6].

Percorso diagnostico

Come indicato da recenti linee guida relative alla gestione della NDD [7-9], il primo passaggio nella diagnosi della NDD consiste nell'accertare la presenza di PND mediante questionari validati per i sintomi e sistemi a punteggio per l'esame clinico con l'utilizzo di dispositivi maneggevoli (Tab. I). La diagnosi clinica di PND non richiede necessariamente il ricorso all'esame elettrodiagnostico se la presentazione clinica è tipica [4], ma richiede un'attenta valutazione

Tabella I. *Elementi chiave nella diagnosi della neuropatia diabetica dolorosa (da Argoff et al., 2006; Belgrade et al., 2006; Quattrini e Tesfaye, 2003; mod.)* [7-9].

1. ACCERTARE LA DIAGNOSI DI DIABETE O PREDIABETE SE NON NOTA • Glicemia a digiuno e test da carico orale di glucosio
2. ACCERTARE LA PRESENZA DI POLINEUROPATIA • Uso di questionari validati per i sintomi (come questionario del MNSI) • Uso di sistemi a punteggio per l'esame neurologico (come DNI) • Uso di dispositivi di screening maneggevoli (come monofilamento e diapason)
3. VALUTARE LE CARATTERISTICHE DEL DOLORE NEUROPATICO • Sede: distale e simmetrico, prima agli arti inferiori • Tipo: urente, scattante, trafittivo, tagliente, a scossa elettrica, a puntura di spillo, lancinante, crampiforme, come un gelo, come pizzico, come mal di denti, pulsante • Andamento: intermittente, parossistico o continuo, con esacerbazione notturna • Sintomi sensitivi associati: parestesie, disestesie, iperestesie, allodinia* e iperalgesia** • Ricadute su qualità della vita: insonnia, inabilità al lavoro o nella vita quotidiana, depressione • Uso di scale e questionari (come DN4, BPI, SF-MPQ)
4. ESCLUDERE CAUSE NON DIABETICHE DI NEUROPATIA O DOLORE • Neoplasie, infezioni o infiammazioni, endocrinopatie, sostanze tossiche, traumi
5. ESAMI STRUMENTALI O EMATOCHIMICI SOLITAMENTE NON NECESSARI

* Allodinia: dolore provocato da stimoli non dolorosi; ** Iperalgesia: risposta dolorosa esagerata a stimoli dolorosi di lieve entità.
MNSI: *Michigan Neuropathy Screening Instrument*; DNI: *Diabetic Neuropathy Index*; DN4: *Douleur Neuropathique en 4 questions*; BPI: *Brief Pain Inventory*; SF-MPQ: *Short-Form McGill Pain Questionnaire*.

dei sintomi preferibilmente con questionari come il questionario del *Michigan Neuropathy Screening Instrument* (Tab. II) [12] o il *Neuropathy Symptom Score*, e un esame neurologico focalizzato sugli arti inferiori, che esplori in particolare la funzione sensitiva nelle diverse modalità e comprenda anche una ispezione del piede [4 6 10]. Sistemi strutturati a punteggio per l'esame neurologico, come il *Diabetic Neuropathy Index* (Tab. III) [13] o il *Neuropathy Disability Score,* sono stati sviluppati di recente e sono stati validati rispetto a metodiche diagnostiche *gold standard,* come l'esame elettrodiagnostico [6 11-13], dimostrando un'accettabile accuratezza diagnostica. La valutazione dei sintomi e l'esame neurologico strutturato possono essere affiancati almeno da una modalità di valutazione quantitativa della sensibilità, quale la valutazione della soglia di percezione vibratoria o la sensibilità pressoria al monofilamento, quest'ultima di semplice esecuzione e utilizzabile insieme con l'ispezione del piede per uno screening rapido dei pazienti a rischio di ulcerazione del piede.
Occorre comunque ricordare che il diabete rappresenta un fat-

Tabella II. *Questionario del Michigan Neuropathy Screening Instrument (MNSI) per la valutazione dei sintomi di neuropatia diabetica* [12].

PER FAVORE RISPONDA ALLE DOMANDE SEGUENTI SU COME SENTE DI SOLITO LE SUE GAMBE E I SUOI PIEDI, SEGNANDO LA CASELLA DEL SÌ O DEL NO	SÌ	NO
1. Sente le gambe e/o i piedi addormentati?		
2. Ha mai bruciori alle gambe e/o ai piedi?		
3. I suoi piedi sono ipersensibili al tatto?		
4. Ha crampi alle gambe e/o ai piedi?		
5. Ha mai punture di spillo alle gambe e/o ai piedi?		
6. Le dà fastidio il contatto delle lenzuola sulla pelle?		
7. Quando entra nella vasca o nella doccia è incapace di distinguere tra acqua calda e fredda?		
8. Ha mai avuto ulcere ai piedi?		
9. Il suo medico le ha mai detto che lei ha la neuropatia diabetica?		
10. Si sente debole per la maggior parte del tempo?		
11. I suoi sintomi peggiorano di notte?		
12. Le fanno male le gambe quando cammina?		
13. Non è in grado di sentire i piedi quando cammina?		
14. La pelle dei suoi piedi è così secca da rompersi?		
15. Ha mai avuto un'amputazione?		
Totale punteggio risposte positive		/15

Nel calcolare il punteggio finale occorre dare un punteggio di 1 alle risposte "sì" alle domande 1-3, 5-9, 11-15, e non conteggiare le risposte alle domande 4 e 10.

Tabella III. *Diabetic Neuropathy Index* [12 13].

	PUNTEGGIO (PER OGNI LATO)
Ispezione del piede • Deformità • Cute secca, callosità • Infezione • Ulcera	Assenti = 0 Presenti = 1 (se ulcera + 1)
Riflesso achilleo	Presente = 0 Con rinforzo* = 0,5 Assente = 1
Sensibilità vibratoria all'alluce (diapason)	Presente = 0 Ridotta** = 0,5 Assente = 1

Punteggio totale 0-8 punti. Anormale se > 2.
* Presente solo con manovra di Jendrassik; ** Se la vibrazione non è più avvertita dal paziente ma lo è ancora dopo un intervallo di 10 sec dall'esaminatore a livello del dorso della falange distale del 1° dito della mano.

tore di rischio per neuropatie non diabetiche, come la stenosi spinale e soprattutto la polineuropatia demielinizzante infiammatoria cronica (CIDP) (rischio aumentato di 11 volte) e che la PND è la più frequente delle neuropatie diabetiche ma non l'unica forma dolorosa. Quindi una presentazione atipica di sintomi e segni neurologici, cioè una distribuzione asimmetrica, o non esclusivamente o prevalentemente distale, o un impegno motorio importante, deve indurre il sospetto di una forma diversa e costituire motivo di invio al neurologo o di indagini elettrodiagnostiche.
Un passaggio ulteriore nella diagnosi della NDD è l'esclusione di cause non diabetiche di neuropatia o dolore, come neoplasie, infezioni, infiammazione, malattie endocrine, sostanze tossiche e traumi. Sintomi e segni di allarme che devono allertare il diabetologo sulla presenza di condizioni diverse dalla NDD sono la presenza nell'anamnesi di un trauma, di perdita di peso inspiegabile, febbre, abuso di sostanze, infezione da HIV, storia di neoplasia. Infine alcune condizioni dolorose possono mimare il dolore neuropatico della NDD, come claudicatio, osteoartrite, neurinoma di Morton, sindrome del tunnel tarsale e fascite plantare.
Il passaggio successivo nella diagnostica della NDD è la valutazione delle caratteristiche del dolore, in relazione alla distribuzione, qualità, esacerbazione notturna, sintomi associati, impatto sulla qualità della vita. Il dolore neuropatico nella NDD si caratterizza per qualità, come urente, improvviso-scattante, trafittivo a pugnalata, tagliente, a scossa elettrica, che spezza, lancinante, crampiforme, come un gelo, come pizzico, come mal di denti, lacerante, che picchia-pulsante, ecc.; per durata, come parossistico o continuo; per localizzazione, è prevalente ai piedi e alle gambe in maniera simmetrica e distale; ad esacerbazione notturna, a volte alleviato dal raffreddamento, a volte accentuato dall'appoggio plantare, e può essere associato a parestesie, disestesie, iperestesie e a dolore provocato da stimoli non dolorosi (l'allodinia) o a risposta dolorosa esagerata a stimoli dolorosi di lieve entità (iperalgesia), anche con grave compromissione della qualità di vita in termini di insonnia, inabilità nelle attività quotidiane e depressione (Tab. I).
Sono stati recentemente introdotti per uno screening rapido del dolore neuropatico di diversa eziologia alcuni sistemi relativamente semplici, costituiti da un questionario con descrittori verbali del dolore ed eventualmente un breve esame dell'area del dolore [14]. Potrebbero costituire un utile strumento per discriminare la natura neuropatica del dolore. Fondamentale anche per documentare la risposta al trattamento è la valutazione dell'intensità e della qualità del dolore mediante l'uso di scale analogiche visive, o ordinali numeriche o verbali, l'invito al paziente a tenere un diario del dolore su cui indicare l'intensità del dolore per il giorno e per la notte, e mediante questionari somministrati dal medico o autosomministrati (Fig. 1) [29]. Ad ogni visita di follow-up è necessario chiedere: il suo dolore è migliorato? di quanto? è peggiorato? è cambiato in qualche modo? le sue funzioni sociali e fisiche si sono modificate? è soddisfatto del trattamento?

Trattamento della neuropatia diabetica dolorosa

Terapie patogenetiche

Ruolo del controllo glicemico

Il ruolo preventivo del controllo glicemico sulla comparsa di PND ha ricevuto ulteriore conferma dai risultati dello studio EDIC (*Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications*) [15] che ha documentato che il beneficio della terapia insulinica intensiva persiste anche a distanza di 8 anni dal termine del trattamento intensivo e del periodo di miglior controllo glicemico, come per una memoria a lungo termine del precedente buon controllo. La segnalazione di neuropatie dolorose acute associate a cattivo controllo glicemico, di un effetto benefico sul dolore dello stretto controllo glicemico, ma anche di neuropatie dolorose acute da rapido miglioramento del controllo [4], suggeriscono un ulteriore legame tra variazioni glicemiche e dolore neuropatico e l'opportunità di uno stabile equilibrio glicemico.
Vi è segnalazione (ancora non conclusiva) di un'associazione tra prediabete e polineuropatia, con impegno elettivo delle piccole fibre nervose e dolore neuropatico, e della capacità, almeno transitoria, dell'intervento sullo stile di vita (dieta e attività fisica)

Valutazione del dolore neuropatico

INTENSITÀ DEL DOLORE	*Visual Analog Scale* (VAS), *Numerical Rating Scale* (NRS) *Verbal Rating Scale* (VRS) Diario del dolore
QUALITÀ E INTENSITÀ DEL DOLORE	Questionari e scale • *Short-Form McGill Pain Questionnarie* (SF-MPQ) • *Neuropathic Pain Scale* (NPS) • *Brief Pain Inventory* (BPI) • *Neuropathic Pain Questionnaire* (NPQ e SF-NPQ) • *Leeds Assessment of Neuropathic Symptoms and Signs* (LANSS) *Pain Scale* (anche esame obiettivo) • ID-Pain Autoquestionari • *Neuropathic Pain Symptom Inventory* (NPSI) • *Douleur Neuropathique en 4 Questions* (DN4) • PainDETECT
IMPATTO SUL SONNO	Diario quotidiano del sonno Questionario autosomministrato
IMPATTO SULLA QUALITÀ DI VITA	Autoquestionari • *SF-36 Health Survey, Profile of Mood States* (POMS) • *European Quality of Life Questionnair* (EuroQOL), *Audit of Diabetes-Dependent Quality of* Life (ADDQoL) • *Nottingham Health Profile* (NHP), *Neurological Quality of Life questionnaire* (NeuroQol)
VARIAZIONE DEL DOLORE	*Patient Global Impression of Change* (PGCI) *Clinical Global Impression of Change* (CGIC) *Global Rating Scale of Pain Relief*

Figura 1.
Valutazione del dolore neuropatico: scale e questionari.

di indurre reinnervazione delle piccole fibre nervose cutanee (la cui densità è misurabile con la tecnica della biopsia cutanea) e miglioramento del dolore neuropatico [16].
È da ricordare anche il ruolo emergente dei classici fattori di rischio cardiovascolare non solo nella patogenesi della PND, ma anche della sua forma dolorosa [5].

Acido alfa-lipoico

Tra i farmaci utilizzati per la terapia patogenetica della PND hanno mostrato efficacia sui sintomi neuropatici, in particolare il dolore, l'acido alfa-lipoico (ALA) con maggiore evidenza finora nella somministrazione endovenosa e l'acetilcarnitina in misura molto limitata.
La patogenesi della PND riconosce molteplici meccanismi interconnessi, interattivi e sinergici, tra i quali lo stress ossidativo riveste un ruolo centrale, come punto di arrivo e di snodo di diversi meccanismi promossi dall'iperglicemia. Oltre alle evidenze sperimentali della presenza di stress ossidativo nel nervo periferico diabetico, vi è anche dimostrazione nei pazienti diabetici di un'associazione tra livelli di stress ossidativo e presenza e gravità della PND [17].
L'unico antiossidante che ha mostrato superiorità sul placebo in

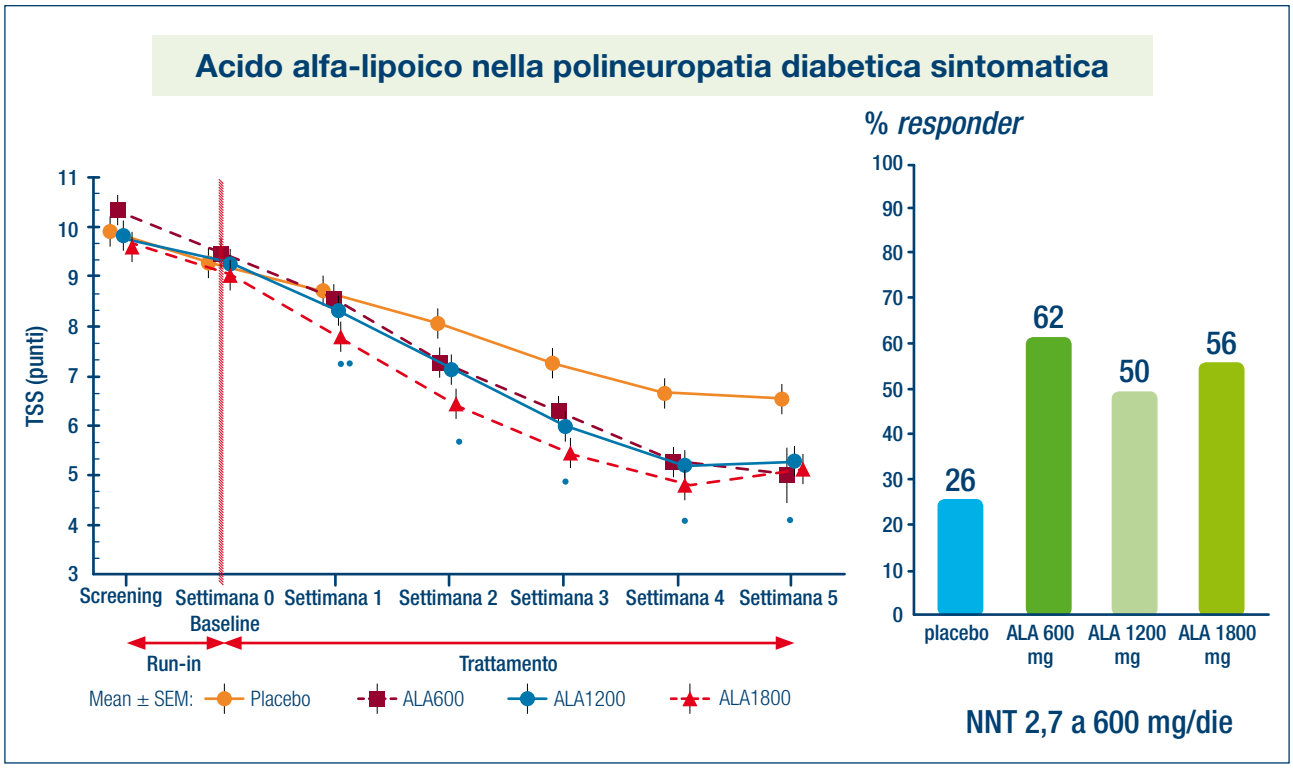


Figura 2.
Risultati del SYDNEY 2, studio randomizzato in doppio cieco controllato con placebo di 5 settimane con acido alfa-lipoico (ALA 600-1200-1800 mg/die per os) in 181 pazienti con polineuropatia diabetica sintomatica: variazione settimanale dello score dei sintomi (*Total Symptom Score*, TSS) e percentuale di *responder* (riduzione ≥ 50% del TSS) [15].

studi clinici randomizzati e controllati con placebo (RCT) nella PND è l'ALA. Una meta-analisi di 4 studi in 1258 pazienti con PND sintomatica che hanno utilizzato ALA per via endovenosa alla dose di 600 mg/die per 3 settimane [ALADIN I (*Alpha-lipoic Acid in Diabetic Neuropathy*), ALADIN III, SYDNEY (*Symptomatic Diabetic Neuropathy*), NATHAN II (*Neurological Assessment of Thioctic Acid in Neuropathy*)] ha documentato che, considerando l'*outcome* dei sintomi sensitivi positivi di PND (dolore, bruciore, parestesie, intorpidimento) valutati con il *Total Symptom Score* (TSS), la terapia parenterale con ALA era superiore al placebo in 3 dei 4 studi ed era in grado di ottenere rispetto al placebo una riduzione supplementare del TSS del 24,1%. Minore era invece l'efficacia sui deficit neuropatici, valutati con un esame neurologico strutturato a punteggio, il *Neuropathy Impairment Score (Lower Limbs)* [NIS(LL)], con una differenza relativa rispetto al placebo del 16%, ma superiorità del farmaco sul placebo solo nello studio SYDNEY [18].

La via di somministrazione orale era risultata invece inefficace fino alla pubblicazione dello studio SYDNEY 2 [19], in cui ALA in formulazione "ad alto rilascio" (che garantirebbe secondo gli Autori una minore variabilità dei livelli plasmatici di ALA dopo somministrazione orale) veniva somministrato per 5 settimane a tre dosaggi diversi (600-1200-1800 mg/die) e confrontato con placebo in 181 pazienti con PND sintomatica. Lo studio ha documentato efficacia del farmaco sui sintomi valutati sempre con il TSS (in particolare sul dolore a pugnalata e urente, non su parestesie e intorpidimento) già a 1 settimana alla dose 1800 mg/die e a 2 settimane a 600 e 1200 mg/die, e miglioramento anche dello score del NIS(LL), ma solo per la componente sensitiva e solo a 600 mg. La percentuale dei *responder*, definiti come pazienti con riduzione di almeno il 50% del TSS, era del 62% nel gruppo a 600 mg/die *vs.* il 26% nel gruppo placebo, con un *Number Needed to Treat* (NNT) di 2,7 (Fig. 2). Buona era la tollerabilità, con eventi avversi (nausea, vomito e vertigini) dose-dipendenti (nausea nel 13, 21, e 48% ai tre dosaggi utilizzati) e tali da indurre una percentuale di sospensioni di 0, 11, e 13% a 600, 1200 e 1800 mg, rispettivamente. La dose di 600 mg in monosomministrazione sembrava avere quindi il miglior rapporto rischio/beneficio.

Il NATHAN 1 è un RCT di prevenzione secondaria della PND, finalizzato a dimostrare la capacità dell'ALA di contrastare la progressione della PND. Questo studio ampio e molto accurato nella parte valutativa della PND, prevedeva somministrazione di ALA a 600 mg/die os *vs.* placebo per 4 anni in 460 diabetici con PND lieve-moderata (non più quindi pazienti selezionati per una PND sintomatica), con *outcome* primario il NIS(LL)+7 test (score composito clinico-elettrofisiologico ricavato dal NIS(LL) con l'aggiunta di esami strumentali come soglia di percezione vibratoria, test cardiovascolari, esame elettrodiagnostico) e come *outcome* secondari, oltre alle singole componenti del NIS(LL)+7, il TSS e un altro questionario dei sintomi neuropatici, il *Neuropathy Symptoms and Change* (NSC). I dati presentati al Congresso EASD (*Associazione*

Europea per lo Studio del Diabete) del 2007 (il lavoro non è stato ancora pubblicato) anticipano che non è stata raggiunta una differenza statisticamente significativa tra ALA e placebo nell'*outcome* primario ma in quelli secondari, in particolare nel NIS e NIS(LL) ($p = 0,028$ e $p = 0,051$), nello score del NIS(LL) relativo alla forza muscolare ($p = 0,045$) e nello score dei sintomi muscolari del questionario NSC ($p = 0,008$). Non si sono osservate differenze significative per la soglia di percezione vibratoria e per la conduzione nervosa, così come per gli eventi avversi tra ALA e placebo. Le conclusioni preliminari sono state che ALA è ben tollerato ed è superiore al placebo per alcuni sintomi e deficit neuropatici [20]. La scarsa progressione dell'*outcome* primario, il NIS(LL)+7, nel gruppo placebo (meno dei 2 punti attesi) può aver contribuito a questi risultati, suggerendo da una parte che il miglioramento della cura del diabete ha rallentato la progressione della PND e dall'altra una possibile inadeguatezza degli end-point surrogati utilizzati, dando ulteriore impulso alla riflessione in questo campo sulla necessità di rivedere i disegni e gli *outcome* degli studi clinici nella PND [21 22].

Terapia sintomatica del dolore neuropatico

Il trattamento del dolore neuropatico malgrado la disponibilità di nuovi farmaci resta problematico per alcuni aspetti legati alla necessità di valutare il sintomo dolore e per la tuttora limitata efficacia e tollerabilità dei farmaci. È comunque possibile in molti casi una terapia efficace, che richiede una corretta strategia terapeutica con chiari obiettivi, la scelta attenta tra le diverse opzioni terapeutiche e un'adeguata valutazione della risposta al trattamento. Gli obiettivi del trattamento sono ridurre il dolore, migliorare o preservare la qualità della vita e ottimizzare le funzioni (Tab. IV). Altri obiettivi paralleli sono il controllo del diabete e delle patologie associate (non trascurare l'intensificazione del controllo glicemico e dei fattori di rischio cardiovascolare) e la cura dei piedi in pazienti spesso ad alto rischio di ulcerazione. Gli strumenti per perseguire questi obiettivi sono una buona conoscenza di efficacia e sicurezza dei farmaci e l'educazione del paziente, cui va spiegata la diagnosi e il piano strategico e con cui vanno stabilite aspettative realistiche. Occorre tenere presenti l'età spesso avanzata e la frequente coesistenza di altre morbilità (depressione, ansia, instabilità posturale, epato- e nefropatie, cardiopatie) che possono influire sulla scelta o il dosaggio del farmaco o richiedere più attento monitoraggio terapeutico.

Tabella IV. *Gestione terapeutica della neuropatia diabetica dolorosa.*

OBIETTIVI
Riduzione del dolore
Migliorare la qualità di vita
Migliorare funzione fisica
Ridurre disagio psichico
Controllo diabete e patologie associate
Cura dei piedi
STRUMENTI
Farmaci: efficacia, sicurezza
Educazione del paziente
CAVEAT
Età
Comorbilità

Vista la notevole variabilità e imprevedibilità della risposta individuale ai farmaci, l'obiettivo di ottenere miglioramento del dolore e della qualità di vita può essere ricercato solo mettendo in atto un tentativo terapeutico che va condotto per tempi e a dosi adeguate, laddove è necessaria una titolazione cominciando con le dosi più basse e aumentandole ogni 3-7 giorni fino ad ottenere o una risposta soddisfacente del dolore o effetti collaterali intollerabili. La durata adeguata del trial dovrebbe essere maggiore per i farmaci che richiedono più lunga titolazione (6-8 settimane per gli antidepressivi triciclici e 3-8 per il gabapentin con almeno 2 settimane alla dose massima tollerata) e più breve (4-6 settimane) per gli altri farmaci [23].

Farmaci per il dolore neuropatico

I meccanismi patogenetici del dolore neuropatico sono molteplici e quindi diverse sono le sedi potenziali dell'azione farmacologica. I principali sono: 1) un aumento della scarica nocicettiva primaria afferente nella sede del nervo periferico danneggiato, su cui sono attivi farmaci inibitori dei canali del sodio; 2) una *up-regulation* dei canali di membrana dei neuroni nocicettivi dei gangli delle radici spinali, che contribuisce alla cosiddetta sensibilizzazione centrale, responsabile di insorgenza e cronicizzazione del dolore, e può essere contrastata dai farmaci inibitori dei canali del calcio come gli $\alpha 2\delta$ ligandi; 3) una diminuita attività dei sistemi discendenti di inibizione della trasmissione centrale del dolore, che favorisce l'ipereccitabilità delle vie spinali e sovraspinali e cronicizzazione del dolore, ed è il target degli antidepressivi triciclici e di quelli serotoninergici e noradrenergici (SNRI) [6]. I farmaci ritenuti di 1ª linea nel trattamento della NDD sono gli antidepressivi e gli anticonvulsivanti, mentre gli oppioidi sono ritenuti farmaci di 2ª linea.

Antidepressivi triciclici

Gli antidepressivi triciclici (ATC) sono stati i farmaci più sperimentati e sono tuttora considerati, almeno secondo alcune linee guida, tra i farmaci di prima scelta. Indipendentemente dall'azione antidepressiva agiscono inibendo il *reuptake* della noradrenalina e alcuni di essi anche della serotonina (5-HT) a livello sovraspinale nei sistemi discendenti di controllo del dolore, potenziando così la modulazione nocicettiva nel midollo spinale. La serie degli studi controllati disponibili ha dimostrato efficacia superiore al placebo dei principali ATC in più del 60% dei pazienti trattati, con percentuale di *responder* (riduzione del dolore di almeno il 50%) dal 52 al 95% *vs.* lo 0-78% dei controlli trattati con placebo. Il NNT ricavato varia a seconda delle meta-analisi e dell'azione solo noradrenergica o anche serotoninergica degli ATC da 1,3 a 3. Il fatto che i RCT con ATC siano di piccola numerosità, quasi tutti con disegno *cross-over* e senza periodo di *wash-out* ed abbastanza vecchi, suggerisce una possibile sovrastima del NNT. Gli eventi avversi sono frequenti e ne possono limitare dose

e uso. Sono riferibili ad azione antimuscarinica, tossicità centrale e tossicità cardiaca e sono rappresentati da bocca secca, stipsi, palpitazioni, vertigini, disturbi dell'accomodazione, ritenzione urinaria (effetti anticolinergici), astenia e sedazione (effetti centrali), ipotensione ortostatica (da antagonismo con i recettori α1-adrenergici), aritmie. Il *number needed to harm* (NNH) è di 2,8, mentre il NNH per eventi avversi maggiori è di 19. Le controindicazioni sono la presenza di ipertrofia prostatica, di glaucoma ad angolo chiuso (l'uso può essere consentito nel glaucoma se adeguatamente trattato), cardiopatie quali il postinfarto, difetti di conduzione o trattamento con farmaci antiaritmici di classe I. Occorre cautela negli anziani specie se con fattori di rischio cardiovascolare. È segnalato un lieve aumento di morti improvvise cardiache con dosi superiori a 100 mg/die. L'amitriptilina va titolata a partire da 10-25 mg al momento di coricarsi, con aumenti ogni 5-7 giorni di 10-25 mg in assenza di soddisfacente analgesia o di importanti effetti collaterali (dose media efficace nei RCT 75-100 mg/die). La riduzione del dolore diventa significativa a 3 settimane di trattamento. La desipramina per i minori effetti anticolinergici e sedativi può essere meglio tollerata (titolazione da 12,5 a 150 mg/die, dose media 111 mg/die), ma essendo un inibitore selettivo solo del *reuptake* della noradrenalina avrebbe minore efficacia [6 7 23].

Antidepressivi serotoninergici e noradrenergici

Gli antidepressivi serotoninergici hanno nulla o scarsa efficacia sul dolore neuropatico. Un'azione combinata serotoninergica e noradrenergica, di cui sono dotati gli antidepressivi SNRI, come venlafaxina e duloxetina, è richiesta per una maggiore efficacia analgesica. 5-HT e noradrenalina sono infatti coinvolti, attraverso le vie discendenti di inibizione del dolore, nella modulazione dei meccanismi endogeni analgesici, il cui squilibrio contribuirebbe alla sensibilizzazione centrale e alla cronicizzazione del dolore.
La duloxetina inibisce in maniera bilanciata e potente il *reuptake* di 5-HT e noradrenalina, avendo bassa affinità per dopamina e nessuna affinità per altri neurotrasmettitori. Ha mostrato efficacia superiore al placebo in 3 RCT di 12 settimane di ampia numerosità (1139 pazienti) nella NDD, alle dosi di 60 e 120 mg/die senza differenze tra i due dosaggi. Un'analisi combinata dei tre studi fornisce percentuali di *responder* di 47 e 48%, alle dosi di 60 e 120 mg/die rispetto al 27% con il placebo ($p < 0,001$) e un NNT di 5,2 (Fig. 3). La risposta è precoce e prolungata. Nel 28% circa dei pazienti risultati a fine studio *responder* al 30% (cioè con una riduzione del 30% del dolore, che corrisponde ad una percezione soggettiva di miglioramento del paziente, ed è un'altra modalità di valutare la risposta al trattamento del dolore neuropatico), l'inizio della risposta si verificava intorno al 3° giorno di trattamento. Era anche documentata efficacia rispetto al placebo sugli score di interferenza del dolore sulla qualità di vita valutati con il *Brief Pain Inventory*, come attività generale, umore, abilità nel camminare, lavoro, sonno, capacità di godere della vita [24].
Gli eventi avversi più frequenti sono nausea, sonnolenza, cefalea, capogiro (meno frequenti stipsi, bocca secca, iperidrosi, inappetenza, astenia). Il NNH per qualunque evento avverso è di 7,9 e 7,8, quello per sospensione da evento avverso di 17,5 e 8,8, rispettivamente per le dosi di 60 e 120 mg/die. Vista l'efficacia simile dei due dosaggi la dose raccomandata è quella di 60 mg/die in monosomministrazione, considerando però la possibilità in alcuni pazienti di un beneficio aggiuntivo della dose di 120 mg/die in due somministrazioni. L'evento avverso più frequente è la nau-

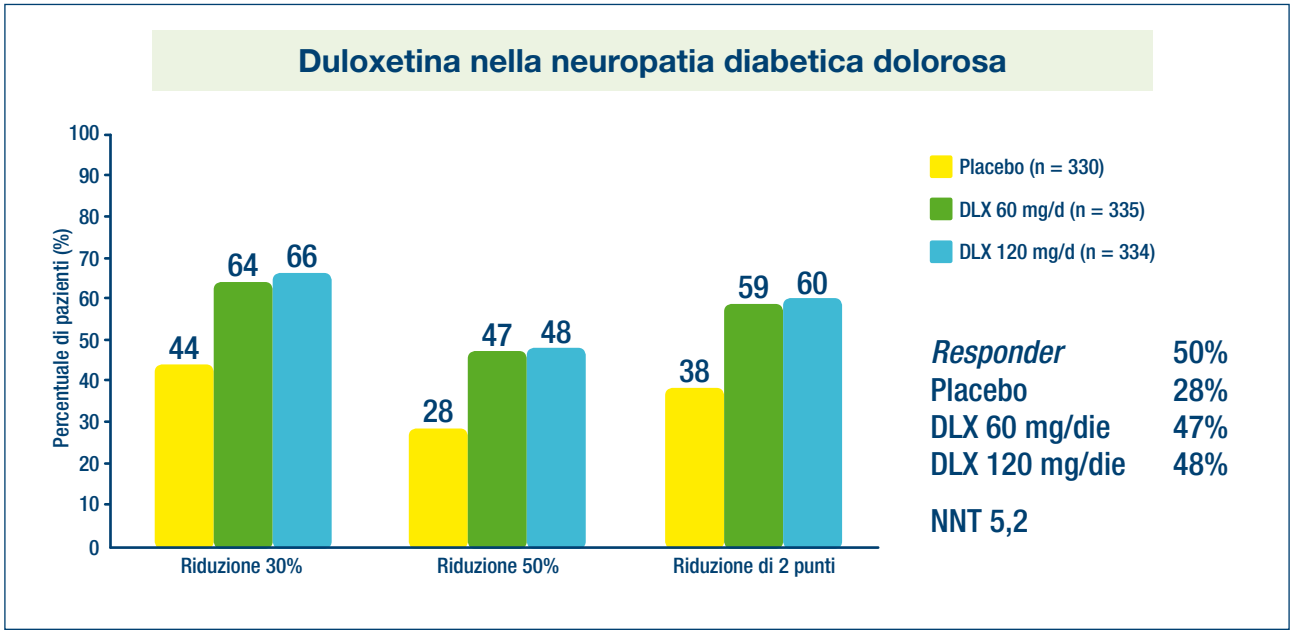


Figura 3.
Analisi combinata di 3 studi clinici randomizzati in doppio cieco controllati con placebo con duloxetina (DLX) (60 e 120 mg/die) di 12 settimane in 999 pazienti con neuropatia diabetica dolorosa: percentuale di *responder* 30% (riduzione ≥ 30% del dolore), 50% (riduzione ≥ 50% del dolore) e con riduzione di 2 punti del punteggio del dolore [24].

sea conseguente all'azione serotoninergica della duloxetina, è di lieve entità e di durata limitata (mediana di 5 giorni) e può ridursi con l'assunzione del farmaco a stomaco pieno e di sera o con la titolazione del farmaco (1ª settimana 30 mg). È stato segnalato nel trattamento a lungo termine un lieve aumento della glicemia (circa 12 mg/dl) e dell'HbA_{1c} (0,52% rispetto ad un aumento di 0,19% nel gruppo placebo), mentre non è stato osservato alcun effetto significativo sul peso. Dall'esperienza post-marketing si è avuta evidenza di un possibile rialzo dei valori pressori per cui è opportuno monitorare la pressione arteriosa in soggetti a rischio (ipertesi o cardiopatici) specie all'inizio del trattamento. Il farmaco è controindicato nell'insufficienza epatica e, in quanto metabolizzato dal citocromo P450, è soggetto ad interferenze farmacologiche (è sconsigliato l'uso con la ciprofloxacina). Vantaggi della duloxetina sono la monosomministrazione e l'azione antidepressiva (la depressione è frequente nei diabetici ed anche una frequente comorbilità del dolore neuropatico).

Anticonvulsivanti e α_2-δ ligandi

I farmaci anticonvulsivanti rivestono da anni un ruolo importante nel trattamento del dolore neuropatico, ruolo che trova sostegno e giustificazione in alcune affinità tra epilessia e dolore neuropatico dei meccanismi fisiopatologici e biochimici. Diversi anticonvulsivanti sono stati sperimentati in RCT nella NDD: carbamazepina, fenitoina, gabapentin, lamotrigina, topiramato, pregabalin, oxcarbazepina, acido valproico e lacosamide [6]. Tra di essi è documentata in maniera chiara l'efficacia di gabapentin e pregabalin, sulla lacosamide non si hanno dati conclusivi, mentre i dati di efficacia degli altri farmaci sono inconsistenti o controversi o non incoraggianti dal punto di vista della sicurezza.

Gabapentin e pregabalin fanno parte di una nuova classe di farmaci, gli α_2-δ ligandi, capaci di legarsi alla subunità α_2-δ dei canali di calcio voltaggio-dipendenti, con conseguente rapida riduzione dell'ingresso di calcio e quindi del rilascio stimolato di neurotrasmettitori a livello sinaptico, come glutammato, noradrenalina, GABA, sostanza P, in particolare in neuroni iperattivati.
Il gabapentin ha dimostrato efficacia superiore al placebo e uguale o superiore all'amitriptilina nella NDD in 4 studi su 5 (285 pazienti) con NNT di 2,9. Gli eventi avversi più comuni sono capogiri, sonnolenza, atassia, astenia, edema periferico con un NNH di 3,7, quindi piuttosto basso. Cautela va osservata negli anziani per la possibile esacerbazione di disturbi cognitivi e della deambulazione. Aumento di peso è descritto nell'uso prolungato. Per la sua farmacocinetica non lineare e variabile, che rende imprevedibile la risposta individuale, è necessaria una lunga titolazione da 900 a 1800-3600 mg/die in 3 somministrazioni per la breve emivita (6-8 ore), con incrementi di 300-900 mg/die ogni 1-7 giorni, richiedendo un adeguato trial anche 5-10 settimane. Aggiustamento della posologia è richiesto in presenza di insufficienza renale. La dose di 900 mg/die è risultata inefficace [6 25]. Vantaggi del farmaco sono l'assenza di interazioni farmacologiche e la disponibilità del generico.
Il pregabalin ha dimostrato efficacia superiore al placebo sull'*outcome* primario del dolore e su *outcome* secondari come l'interferenza del dolore sul sonno e alcune misure di qualità della vita in 6 RCT nella NDD di durata da 5 a 13 settimane (1541 pazienti), nei quali veniva usato alla dose di 150, 300 e 600 mg/die. In un'analisi combinata dei 6 studi pubblicati più uno studio non pubblicato, la percentuale di *responder* al 50% (pazienti con riduzione ≥ 50% del dolore) è risultata di 27, 39 e

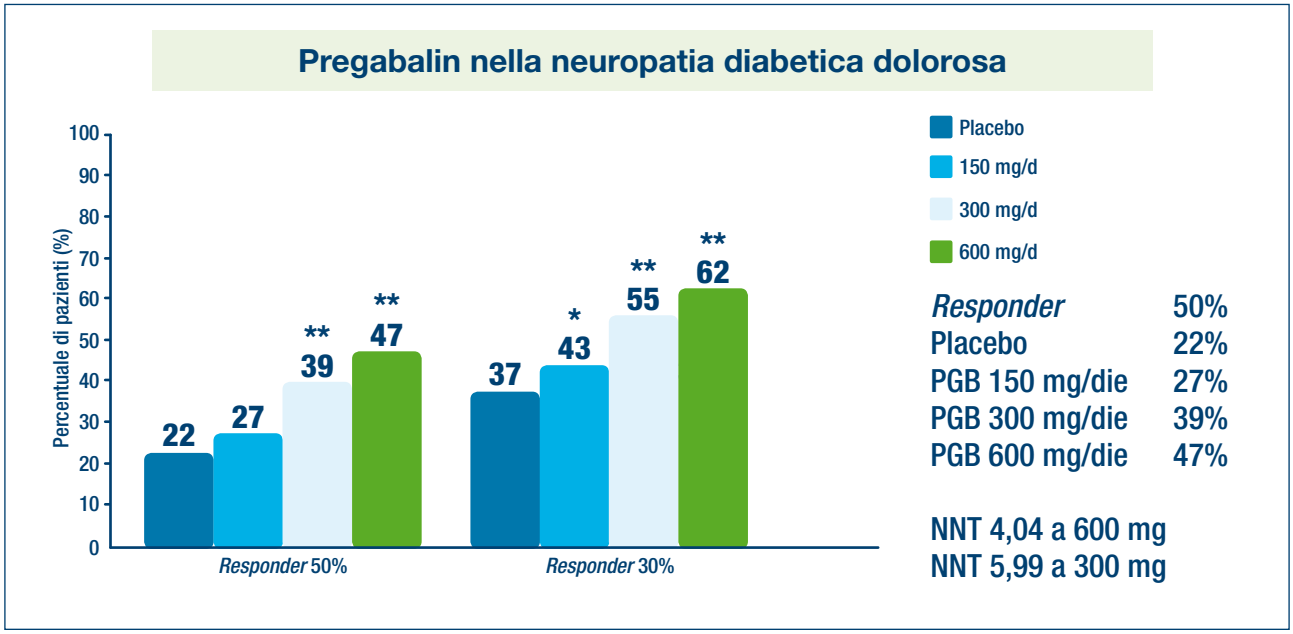


Figura 4.
Analisi combinata di 7 studi clinici randomizzati in doppio cieco controllati con placebo con pregabalin (PGB) alla dose di 150, 300 e 600 mg/die (durata 5-13 settimane) in 1541 pazienti con neuropatia diabetica dolorosa: percentuale di *responder* 30% (riduzione ≥ 30% del dolore) e di *responder* 50% (riduzione ≥ 50% del dolore) [26].

47% ai dosaggi di 150, 300 e 600 mg/die rispetto al 22% con placebo [26]. I *responder* al 30% sono stati 43, 55, 62% con i tre dosaggi di pregabalin rispetto al 37% con il placebo (Fig. 4). La risposta è quindi dose dipendente con la migliore efficacia a 600 mg/die. La dose di 150 mg/die non superiore al placebo negli studi singoli, lo diventa nell'analisi combinata. Il NNT è di 4,04 per 600 mg/die e 5,99 per 300 mg/die. La risposta è precoce e nei pazienti che al termine dello studio sono *responder* al 30% il tempo medio necessario per la comparsa di iniziale significativo miglioramento del dolore (una riduzione di almeno un punto su un scala da 0 a 10) era di 4 giorni a 600 mg/die, 5 giorni a 300 mg/die, 13 giorni a 150 mg/die e 60 giorni per il placebo. Anche gli eventi avversi sono dose dipendenti. I più frequenti sono capogiri, edema periferico, sonnolenza e aumento di peso, solitamente di lieve o moderata entità. Sospensioni da eventi avversi si sono avute nel 4,0, 9,8 e 14,6% dei pazienti a 150, 300, e 600 mg/die e nel 5,4% del gruppo placebo. Dal 4 al 9% dei pazienti in trattamento alle diverse dosi hanno presentato aumento di peso, con aumento medio di peso di 1-2 kg, mentre dal 6 al 16% hanno sviluppato edema periferico (rispetto al 7% del gruppo placebo). Aumento di peso ed edema non sono tra loro correlati e non hanno ricadute né a livello metabolico (non variazioni dell'emoglobina glicata), né a livello cardiocircolatorio. Nell'esperienza post-marketing comunque sono stati segnalati alcuni casi isolati di scompenso cardiaco associati all'uso del pregabalin con l'indicazione dolore neuropatico: sia la FDA che l'EMEA suggeriscono quindi cautela nell'uso del pregabalin in combinazione con tiazolidinedioni o in pazienti con scompenso cardiaco. Rispetto al gabapentin il pregabalin ha il vantaggio di una farmacocinetica lineare che consente una titolazione più breve. Le dosi consigliate sono da 150 a 600 mg/die in 2-3 somministrazioni, con incrementi di 150 mg ogni 7 giorni in relazione alla risposta e agli eventi avversi, e aggiustamento della posologia in presenza di insufficienza renale. Il pregabalin non ha interazioni farmacologiche.

Oppioidi

Il vecchio assunto che il dolore neuropatico al contrario di quello nocicettivo sia resistente agli oppioidi non è più valido vista l'efficacia analgesica in alcune forme di dolore neuropatico della morfina o di nuovi oppioidi come l'ossicodone. L'uso di oppioidi a breve durata d'azione in dosi iniziali equivalenti a 10-15 mg di morfina ogni 4 ore o secondo il bisogno può essere acquisito anche per il dolore neuropatico, mutuandolo dal trattamento nel dolore cronico, nelle fasi di titolazione di altri farmaci per coprire episodi di riacutizzazione intensa del dolore (terapia di salvataggio "*rescue*") o per esacerbazioni di dolore severo. In questi casi gli oppioidi possono essere considerati farmaci di 1ª linea, mentre sono di 2ª linea nel trattamento del dolore neuropatico [6 7 23].

Il tramadolo è un analgesico centrale "atipico", dotato di bassa affinità per recettori μ, ma debole inibizione del *reuptake* di noradrenalina e 5-HT. È stata documentata efficacia superiore al placebo nella NDD in 1 RCT (131 pazienti), con un NNT di 3,4. Controindicazione all'uso è la dipendenza da oppioidi; gli eventi avversi più frequenti sono nausea, stipsi, cefalea, sonnolenza, mentre la possibilità di abuso è bassa per quanto possibile. Cautela va usata negli anziani per la possibilità di esacerbazione di disturbi cognitivi e dell'andatura, e in presenza di storia di epilessia per la possibilità di scatenare crisi. Non va associato a farmaci serotoninergici per aumento del rischio di crisi serotoninergiche. È consigliata la titolazione da 50 a 400 mg/die in 4 somministrazioni (dose media = 210 mg/die). Esiste anche la formulazione a rilascio prolungato [6 7 23]. Aggiustamenti della dose sono richiesti in presenza di insufficienza renale, epatica o in età avanzata.

L'ossicodone è un puro agonista μ, che in 2 RCT in 195 pazienti con NDD, di 4-6 settimane, con titolazione da 10 a 60 mg x 2/die (dose media 37 mg/die), ha dimostrato efficacia superiore al placebo (NNT 2,6), con eventi avversi frequenti (96 *vs.* 68% placebo). In genere sedazione e nausea si risolvono dopo alcune settimane, la stipsi no e richiede trattamento, specie negli anziani e in persone a rischio. Occorre valutare il rischio di abuso (storia di abuso di oppioidi, abuso di sostanze, malattie psichiatriche, familiarità per abuso di sostanze), uso in anziani (esacerbazione di deficit cognitivi, disturbi della deambulazione con rischio di caduta), uso in persone con rischio suicidario. È necessaria la detitolazione alla sospensione ed è utile acquisire un consenso informato all'uso di oppioidi [6 7 23 27].

Gestione della terapia farmacologica

La Tabella V riassume i farmaci divisi per classe, indicando dosaggi, NNT, NNH. Si può notare come per i farmaci più sperimentati o più usati (TCA e gabapentin) i valori di NNT e NNH quasi si equivalgono, vale a dire che per ogni paziente che risponde al farmaco ce n'è uno che ha eventi avversi, e che i nuovi farmaci hanno guadagnato in sicurezza ma non in efficacia.

Essendo possibili e frequenti i casi di pazienti solo parzialmente responsivi ad un singolo farmaco, nasce la necessità di terapie combinate. Sono solo tre gli studi che hanno valutato l'efficacia di associazioni di farmaci, gabapentin associato a venlafaxina, a morfina o a ossicodone [6 7 23 27]. L'evidenza che emerge è di minori eventi avversi e migliore efficacia. Pur in assenza di chiare raccomandazioni a riguardo, il razionale dell'associazione tra farmaci diversi sta nella possibilità di ridurre la tossicità e di sfruttare meccanismi d'azione diversi e complementari. Quindi è conveniente non associare farmaci della stessa classe e gli antidepressivi al tramadolo, per un possibile potenziamento degli effetti serotoninergici.

Non vi è una omogeneità completa sugli algoritmi proposti nelle linee guida internazionali disponibili per il trattamento sintomatico del dolore neuropatico in generale o della NDD. La posizione più condivisa è considerare farmaci di 1ª linea indifferentemente antidepressivi (TCA o SNRI) e α_2-δ ligandi, con passaggio all'altra classe in caso di inefficacia e agli oppioidi se sono inefficaci entrambe le classi. L'argomento è ancora in corso di definizione e vi è l'esigenza di ulteriori dati di conferma di efficacia e sicurezza a lungo termine, di sedimentazione dei dati già pubblicati e, non ultimo di crescita, di esperienza clinica con i trattamenti ultimi arrivati. In Italia i farmaci che hanno ricevuto l'indicazione

Tabella V. *Terapia sintomatica della neuropatia diabetica dolorosa.*

CLASSE	FARMACO	DOSE (MG/DIE)	NNT	NNH	EVENTI AVVERSI
Triciclici	Amitriptilina	25→150	**1,3-3**	**2,8**	++++
	Imipramina	25→150	**2,4**	**2,7**	++++
α_2-δ ligandi	Gabapentin	900→3600	**2,9**	**3,7**	++
	Pregabalin	150→600	**4,2**	**5,2**	++
SNRI	Venlafaxina	150-225	**4,5-5,2**	**ND**	++
	Duloxetina	60-120	**5,2**	**7,9**	++
Oppioidi	Tramadolo	50→400	**3,4**	**7,8**	+++
	Ossicodone	10–60	**2,6**	**ND**	++++

NNT: *number needed to treat*; NNH: *number needed to harm*; ND: non disponibile.

al trattamento del dolore neuropatico della PND sono duloxetina, gabapentin e pregabalin, con l'indicazione della nota 4.
Come scegliere tra i farmaci di 1ª linea? In base alle comorbilità, evitando ad esempio i TCA in presenza di glaucoma, fenomeni ortostatici, anormalità cardiache o elettrocardiografiche, e ipertensione, o pregabalin e TCA in presenza di cadute o problemi di equilibrio (e probabilmente anche oppioidi e tramadolo), preferendo duloxetina in presenza di depressione, pregabalin in presenza di ansia, i TCA o l'ossicodone per motivi di costo, evitando la duloxetina per problemi di interferenze farmacologiche, il pregabalin per problemi di edema o aumento di peso (evitare l'associazione con tiazolidinedioni e l'uso nello scompenso cardiaco) (Tab. VI). Per i TCA il vantaggio è nel costo e nell'efficacia, i limiti nella bassa tollerabilità e lunga titolazione; la duloxetina ha il vantaggio della non titolazione, monosomministrazione, azione antidepressiva, il limite delle interferenze farmacologiche e dei possibili effetti noradrenergici (su glicemie e pressione arteriosa, per quanto di rilievo modesto negli studi clinici); il gabapentin ha il vantaggio dell'assenza di interazioni farmacologiche, lo svantaggio della lunga titolazione, della breve emivita e della farmacocinetica non lineare; il pregabalin ha il vantaggio della prevedibilità della risposta per la sua farmacocinetica lineare, dell'azione ansiolitica e dell'assenza di interazioni farmacologiche e la possibilità di uso anche nella insufficienza renale, il limite del possibile edema e aumento di peso; gli oppioidi hanno il limite della bassa tollerabilità e della possibile insorgenza di dipendenza (Tab. VII).

Altre terapie

Terapie topiche

Sono state utilizzate per via topica lidocaina transdermica al 5% in forme miste di dolore neuropatico con NNT di 4,4 e capsaicina risultata efficace in 3 su 5 studi (NNT 2,5) [6 7 23 27].

Terapie fisiche

Varie terapie fisiche sono state utilizzate a scopo antalgico nella NDD con risultati significativi o controversi, in particolare, la neurostimolazione con la *Transcutaneous Electrical Nerve Stimulation* (TENS) ha mostrato efficacia limitata in 5 studi (150 casi, 21-61% di *responder*), e quella con la *Electrical Spinal-Corde Stimulation* (ESCS) efficacia netta in 2 studi (10 casi) ma invasività e costi elevati. L'agopuntura è stata utilizzata in un solo studio non controllato in aperto dimostrando modesta efficacia; i raggi infrarossi (energia pulsata sotto forma di luce ad infrarossi ad alta intensità) hanno mostrato efficacia controversa con la terapia MIRE *(Monochromatic near-infrared photo energy)* sui sintomi neuropatici nella PND; la magnetoterapia (terapia con campi magnetici) ha mostrato efficacia controversa sui sintomi neuropatici nella PND e NDD. La *Frequency-modulated electromagnetic neural stimulation* (FREMS) ha dimostrato una certa efficacia sul dolore in un RCT a breve termine nella NDD [28] ed è in corso un RCT nella PND.
Il problema delle terapie fisiche è la scarsità di studi controllati e la difficoltà di usare un placebo credibile e di garantire quindi una reale cecità, mentre la sicurezza rispetto ai farmaci e la facilità di uso spiegano perché una terapia come la TENS sia così diffusa nel trattamento del dolore neuropatico a dispetto di ogni considerazione se l'efficacia sia da effetto placebo o no [30].

Algoritmi di trattamento

Le Figure 5 e 6 propongono due algoritmi, uno del *National Institute for Clinical Excellence* (NICE) per il trattamento del dolore neuropatico nella NDD e l'altro dell'*International Association for the Study of Pain* (IASP) per il trattamento del dolore neuropatico in generale [23 27].
L'algoritmo del NICE (Fig. 5) ha il vantaggio di segnalare l'opportunità di ricercare la presenza di sintomi neuropatici annualmente nei pazienti diabetici. Propone come farmaci di 1ª linea i TCA, essendo il NICE molto attento agli aspetti del contenimento della spesa, e come farmaci di 2ª linea i SNRI o gli anticonvulsivanti.
L'algoritmo *stepwise* per la gestione farmacologica del dolore neuropatico (non solo diabetico) della IASP (Fig. 6) [23] è utile perché sintetizza le tappe dell'iter diagnostico e terapeutico e so-

Tabella VI. *Fattori da considerare nella scelta dei farmaci di 1ª linea (Argoff et al., 2006, mod.)[7] (in questa Consensus statunitense sono considerati farmaci di 1ª linea gli antidepressivi triciclici, il pregabalin, la duloxetina e l'ossicodone, ma non il gabapentin).*

FATTORE	FARMACI RACCOMANDATI	FARMACI DA EVITARE
Comorbilità		
Glaucoma	DLX*, PGB, OXY	TCA
Fenomeni ortostatici	DLX, PGB, OXY	TCA
Anormalità cardiache o ECG	DLX, PGB, OXY	TCA
Ipertensione	DLX, PGB, OXY	TCA
Insufficienza renale	DLX, PGB, OXY, TCA**	
Insufficienza epatica	PGB, OXY, TCA	DLX
Cadute o problemi di equilibrio	DLX, OXY	PGB, TCA
Comorbilità psichiatriche		
Depressione***	DLX, TCA	OXY, PGB
Ansia	DLX, PGB, TCA	OXY
Idee suicidarie	DLX, PGB	TCA, OXY
Problemi somatici		
Sonno	DLX, PGB, OXY, TCA	
Disfunzione erettile	Venlafaxina (farmaco di 2ª linea)	DLX, PGB, OXY, TCA
Altri fattori		
Costo	TCA, OXY generico	DLX, PGB
Interazioni farmacologiche	OXY, PGB	DLX, TCA
Aumento ponderale	DLX, OXY	TCA, PGB
Edema	DLX, OXY, TCA	PGB

* DLX controindicata se glaucoma ad angolo chiuso; ** DLX controindicata se clearance < 30 ml/min; ridurre dose di PGB e OXY se clearance < 60 ml/min; *** Prima di prescrivere un antidepressivo, nei pazienti depressi dovrebbe essere valutata la presenza di rischio di disturbo bipolare.
DLX: duloxetina; PGB: pregabalin; OXY: ossicodone a rilascio controllato; TCA: antidepressivi triciclici.
N.B. Consultare per controindicazioni e interazioni farmacologiche il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto dei singoli farmaci.

Tabella VII. *Vantaggi e limiti dei farmaci per la terapia sintomatica del dolore neuropatico.*

FARMACO	VANTAGGI	LIMITI
TCA	Basso costo Efficacia	Lunga titolazione Bassa tollerabilità
Duloxetina	Monosomministrazione No titolazione Azione antidepressiva	Interazioni farmacologiche Effetti noradrenergici
Gabapentin	No interazioni farmacologiche	Lunga titolazione 3 somministrazioni Farmacocinetica non lineare
Pregabalin	No interazioni farmacologiche Breve titolazione Azione ansiolitica	2-3 somministrazioni Edema, aumento di peso
Tramadolo	Uso in terapia rescue	Dipendenza
Ossicodone	Basso costo	Dipendenza Limitata tollerabilità

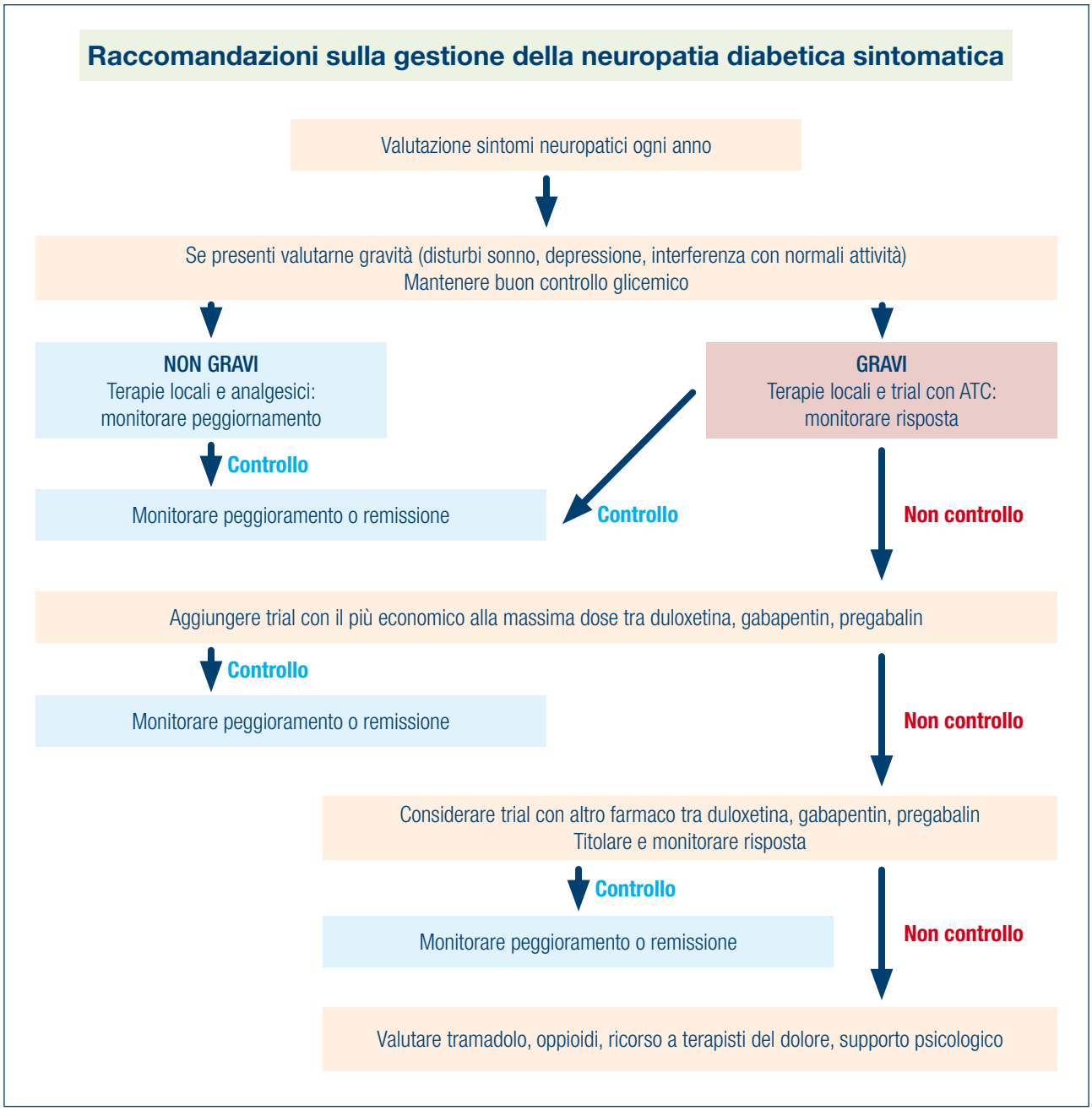


Figura 5.
Raccomandazioni sulla gestione della neuropatia diabetica sintomatica del *National Institute for Clinical Excellence* [27].

prattutto individua come valutare la risposta al trattamento (adeguata, parziale, insufficiente) per decidere se proseguire con quel farmaco, associare un altro farmaco o sostituire il farmaco.

Conclusioni

Il trattamento del dolore neuropatico è ancora problematico, malgrado nuovi farmaci abbiano ampliato la possibilità di scelta e le opzioni in caso di insuccesso. Nel trattare la NDD bisognerebbe avere una posizione realistica, nel senso che pur avendo come obiettivo terapeutico la risoluzione completa del problema dolore neuropatico, occorrerebbe considerare la difficoltà di raggiungere in ogni caso una soluzione totale, senza che la problematicità del trattamento giustifichi un disimpegno. Le possibilità di successo aumentano se si rispettano i requisiti di un buon trattamento: la scelta del farmaco in base alle patologie coesistenti e al profilo di controindicazioni ed eventi avversi del farmaco, l'adattamento continuo della terapia al paziente e alla sua risposta, la conoscenza delle varie opzioni terapeutiche e delle modalità di una corretta strategia terapeutica, l'educazione del paziente e, non ultimo, la disponibilità ad impegnare energie, riservando se necessario spazi assistenziali per questi pazienti.

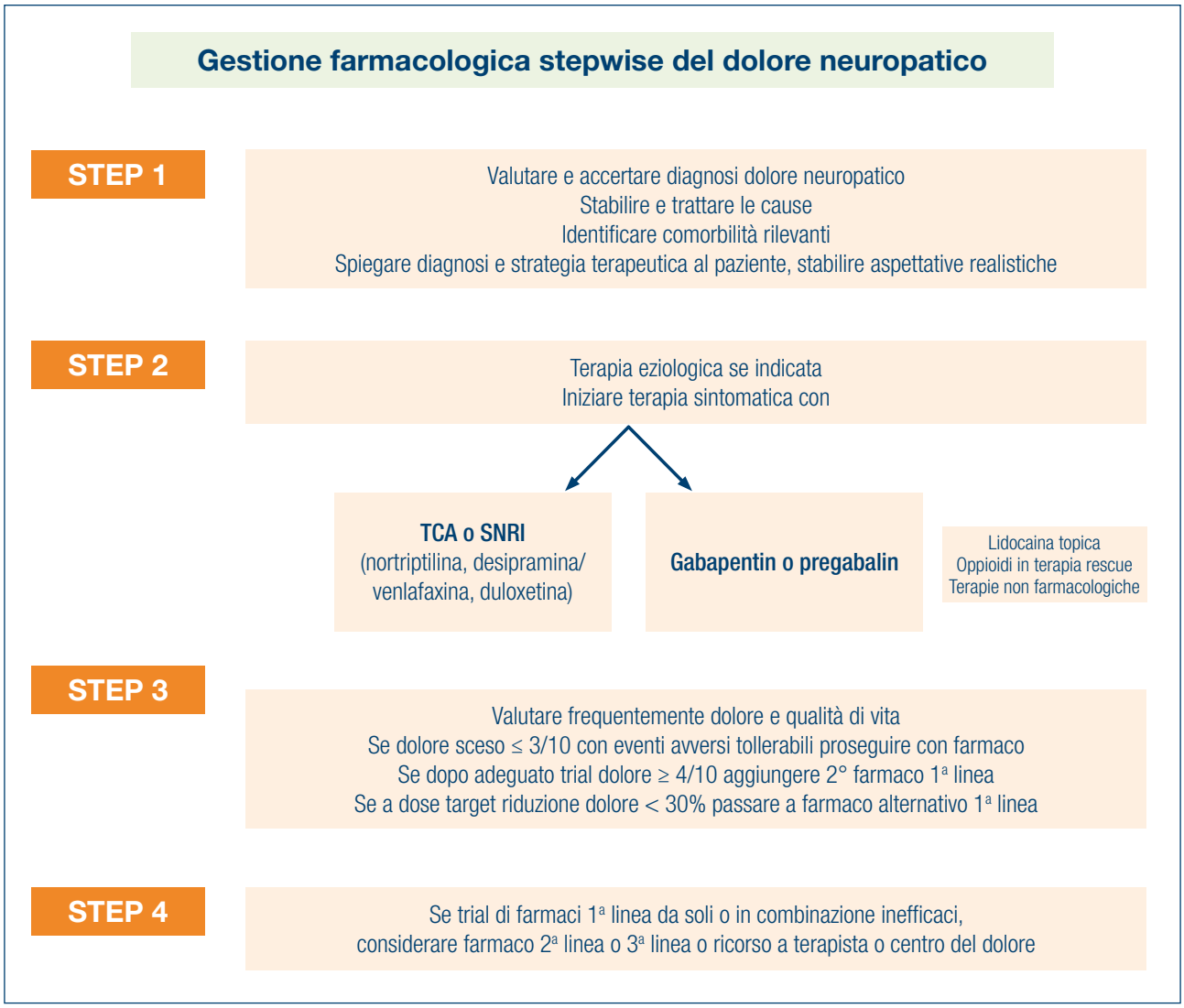


Figura 6.
Gestione farmacologica *stepwise* del dolore neuropatico proposta dalla *International Association for the Study of Pain* [23].

Bibliografia

1. Gore M, Dukes E, Rowbotham DJ, Tai KS, Leslie D. *Clinical characteristics and pain management among patients with painful peripheral neuropathic disorders in general practice settings*. Eur J Pain 2007;11:652-64.
2. Tölle T, Xu X, Sadosky AB. *Painful diabetic neuropathy: a cross-sectional survey of health state impairment and treatment patterns*. J Diabetes Complications 2006;20:26-33.
3. Treede RD, Jensen TS, Campbell JN, Cruccu G, Dostrovsky JO, Griffin JW, et al. *Neuropathic pain: redefinition and a grading system for clinical and research purposes*. Neurology 2008;70:1630-5.
4. Boulton AJ, Malik RA, Arezzo JC, Sosenko JM. *Diabetic somatic neuropathies*. Diabetes Care 2004;27:1458-86.
5. Ziegler D, Rathmann W, Meisinger C, Dickhaus T, Mielck A; for the KORA Study Group. *Prevalence and risk factors of neuropathic pain in survivors of myocardial infarction with pre-diabetes and diabetes. The KORA Myocardial Infarction Registry*. Eur J Pain 2008 [Epub ahead of print].
6. Spallone V, Morganti R. *La neuropatia diabetica*. In: Uccioli L, a cura di. *Il piede diabetico: fisiopatologia clinica e terapia*. Roma: SEU 2008, pp. 53-106.
7. Argoff CE, Backonja MM, Belgrade MJ, Bennett GJ, Clark MR, Cole BE, et al. *Consensus guidelines: treatment planning and options. Diabetic peripheral neuropathic pain*. Mayo Clin Proc 2006;81(4 Suppl):S12-25.
8. Belgrade MJ, Cole BE, McCarberg BH, McLean MJ. *Diabetic peripheral neuropathic pain: case studies*. Mayo Clin Proc 2006;81(4 Suppl):S26-32.
9. Quattrini C, Tesfaye S. *Understanding the impact of painful diabetic neuropathy*. Diabetes Metab Res Rev 2003;19(Suppl 1):S2-8.
10. De Micheli A. *Italian standards for diabetes mellitus 2007: executive summary: Diabete Italia, AMD Associazione Medici Diabetologi, SID Società Italiana di Diabetologia*. Acta Diabetol 2008 [Epub ahead of print].
11. England JD, Gronseth GS, Franklin G, Miller RG, Asbury AK, Carter GT, et al. *Distal symmetric polyneuropathy: a definition for clinical research: report of the American Academy of Neurology, the American Association of Electrodiagnostic Medicine, and the American Academy of Physical Medicine and Rehabilitation*. Neurology 2005;64:199-207.

12 Feldman EL, Stevens MJ, Thomas PK, Brown MB, Canal N, Greene DA. *A practical two-step quantitative clinical and electrophysiological assessment for the diagnosis and staging of diabetic neuropathy*. Diabetes Care 1994;17:1281-9.

13 Fedele D, Comi G, Coscelli C, Cucinotta D, Feldman EL, Ghirlanda G, et al. *A multicenter study on the prevalence of diabetic neuropathy in Italy. Italian Diabetic Neuropathy Committee*. Diabetes Care 1997;20:836-43.

14 Bennett MI, Attal N, Backonja MM, Baron R, Bouhassira D, Freynhagen R, et al. *Using screening tools to identify neuropathic pain*. Pain 2007;127:199-203.

15 Martin CL, Albers J, Herman WH, Cleary P, Waberski B, Greene DA, et al. *Neuropathy among the diabetes control and complications trial cohort 8 years after trial completion*. Diabetes Care 2006;29:340-4.

16 Smith AG, Russell J, Feldman EL, Goldstein J, Peltier A, Smith S, et al. *Lifestyle intervention for pre-diabetic neuropathy*. Diabetes Care 2006;29:1294-9.

17 Ziegler D, Sohr CG, Nourooz-Zadeh J. *Oxidative stress and antioxidant defense in relation to the severity of diabetic polyneuropathy and cardiovascular autonomic neuropathy*. Diabetes Care 2004;27:2178-83.

18 Ziegler D, Nowak H, Kempler P, Vargha P, Low PA. *Treatment of symptomatic diabetic polyneuropathy with the antioxidant alpha-lipoic acid: a meta-analysis*. Diabet Med 2004;21:114-21.

19 Ziegler D, Ametov A, Barinov A, Dyck PJ, Gurieva I, Low PA, et al. *Oral treatment with alpha-lipoic acid improves symptomatic diabetic polyneuropathy: the SYDNEY 2 trial*. Diabetes Care 2006;29:2365-70.

20 Ziegler D, Low PA, Boulton AJM, Vinik AI, Freeman R, Samigullin R, et al. *Antioxidant treatment with α-lipoic acid in diabetic polyneuropathy: a 4-year randomized double-blind trial (NATHAN 1)*. Diabetologia 2007;50(Suppl 1):S63 (abstract).

21 Boulton AJ. *Whither clinical research in diabetic sensorimotor peripheral neuropathy? Problems of end point selection for clinical trials.* Diabetes Care 2007;30:2752-53.

22 Dyck PJ, Norell JE, Tritschler H, Schuette K, Samigullin R, Ziegler D, et al. *Challenges in design of multicenter trials: end points assessed longitudinally for change and monotonicity*. Diabetes Care 2007;30:2619-25.

23 Dworkin RH, O'Connor AB, Backonja M, Farrar JT, Finnerup NB, Jensen TS, et al. *Pharmacologic management of neuropathic pain: evidence-based recommendations.* Pain 2007;132:237-51.

24 Pritchett YL, McCarberg BH, Watkin JG, Robinson MJ. *Duloxetine for the management of diabetic peripheral neuropathic pain: response profile.* Pain Med 2007;8:397-409.

25 Mellegers MA, Furlan AD, Mailis A. *Gabapentin for neuropathic pain: systematic review of controlled and uncontrolled literature*. Clin J Pain 2001;17:284-94.

26 Freeman R, Durso-Decruz E, Emir B. *Efficacy, safety and tolerability of pregabalin treatment of painful diabetic peripheral neuropathy: findings from 7 randomized, controlled trials across a range of doses*. Diabetes Care 2008;31:1448-54.

27 *National Clinical Guideline 66 for the management of type 2 diabetes in primary and secondary care*. NICE 2008 (www.nice.org.uk/).

28 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.

29 Cruccu G, Anand P, Attal N, Garcia-Larrea L, Haanpää M, Jørum E, et al. *EFNS guidelines on neuropathic pain assessment*. Eur J Neurol 2004;11:153-62.

30 Cruccu G, Aziz TZ, Garcia-Larrea L, Hansson P, Jensen TS, Lefaucheur JP, et al. *EFNS guidelines on neurostimulation therapy for neuropathic pain*. Eur J Neurol 2007;14:952-70

Inibitori del DPP-IV: sitagliptin in associazione con metformina

Agostino Consoli* **
Patrizia Di Fulvio* **

* Dipartimento di Medicina e Scienze dell'Invecchiamento, Università G. D'Annunzio, Chieti;
** U.O. Diabetologia, Ospedale Civile Pescara

PAROLE CHIAVE

Sitagliptin • Metformina • Diabete mellito tipo 2

CORRISPONDENZA

AGOSTINO CONSOLI
consoli@unich.it

Introduzione

La fisiopatologia del diabete mellito di tipo 2 (DM2), con la sua interazione di diversi fenomeni e, in particolare, con il progressivo inesorabile declino della funzione β-cellulare, rende nella grandissima parte dei casi necessaria una progressiva intensificazione dell'intervento terapeutico farmacologico. Da questo deriva il fatto che per portare e mantenere a target il compenso glicemico nei soggetti affetti da DM2 è molto spesso opportuno ricorrere alla combinazione di diversi agenti farmacologici. Il mantenimento, fin dalle fasi precoci della malattia, di un compenso glicemico adeguato condiziona, alla luce dei risultati degli ultimi grandi trial, una sensibile riduzione del rischio di sviluppare sia micro- sia macro-angiopatia e prolunga il tempo di vita libero da eventi in pazienti con DM2 [1]. Proprio la necessità di raggiungere e mantenere un compenso adeguato è il principio ispiratore delle linee di consenso sul trattamento del DM2 condivise dalle due maggiori società scientifiche nel campo della diabetologia: l'*American Diabetes Association* (ADA) e l'*European Association for the Study of Diabetes* (EASD), che esortano ad iniziare la terapia farmacologica con metformina in monoterapia, per poi però aggiungere rapidamente ad essa, se l'emoglobina glicosilata (HbA_{1c}) eccede il valore di 7%, insulina, sulfoniluree o tiazolidinedioni.

Le linee di consenso ADA-EASD: razionale e limiti

Le ragioni per indicare nella metformina il farmaco di scelta per iniziare la terapia farmacologica del DM2 sono note e condivisibili. La metformina è un farmaco poco costoso, ben tollerato, con noti effetti ipoglicemizzanti in soggetti obesi e non obesi affetti da DM2 [2]; agisce riducendo il rilascio epatico di glucosio [3], aumentando la sensibilità all'insulina a livello epatico e muscolare [4] e, forse, inibendo l'assorbimento del glucosio a livello intestinale e aumentando i livelli plasmatici di *Glucagone-Like Peptide-1* (GLP-1) [5 6]. Inoltre, il meccanismo d'azione del farmaco, probabilmente mediato dall'attivazione dell'*AMP-Activated Protein Kinase* (AMPK), fa si che la metformina abbia un'azione favorevole sull'assetto metabolico generale (modesto calo ponderale, riduzione dei livelli di trigliceridi, miglioramento della composizione delle LDL, modesta riduzione della pressione arteriosa, riduzione dei livelli del *Plasminogen Activator Inhibitor-1* [PAI-1]) senza svolgere un'azione ipoglicemizzante diretta e, quindi, senza incorrere nel rischio di ipoglicemia. Inoltre, la metformina ha, almeno *in vitro*, un'azione protettiva sulla funzione β-cellulare e questo potrebbe essere parte dei meccanismi attraverso i quali il farmaco riduce la progressione a diabete dei soggetti con ridotta tolleranza glucidica (IGT), come dimostrato dallo studio *Diabetes Prevention Program* (DPP) [7].

Iniziare la terapia farmacologica del DM2 con metformina è quindi una scelta altamente condivisibile: tuttavia, nella vasta maggioranza dei casi la monoterapia con metformina non è sufficiente a raggiungere e mantenere livelli di $HbA_{1c} < 7\%$ e tantomeno, quindi, a raggiungere il più ambizioso target di $HbA_{1c} < 6{,}5\%$, che è l'obiettivo indicato dalle linee guida specifiche per il DM2 (IDF 2005, www.idf.org). Occorre dunque inserire almeno un altro principio farmacologico in terapia. Su questo le linee di consenso lasciano ampia discrezionalità al clinico

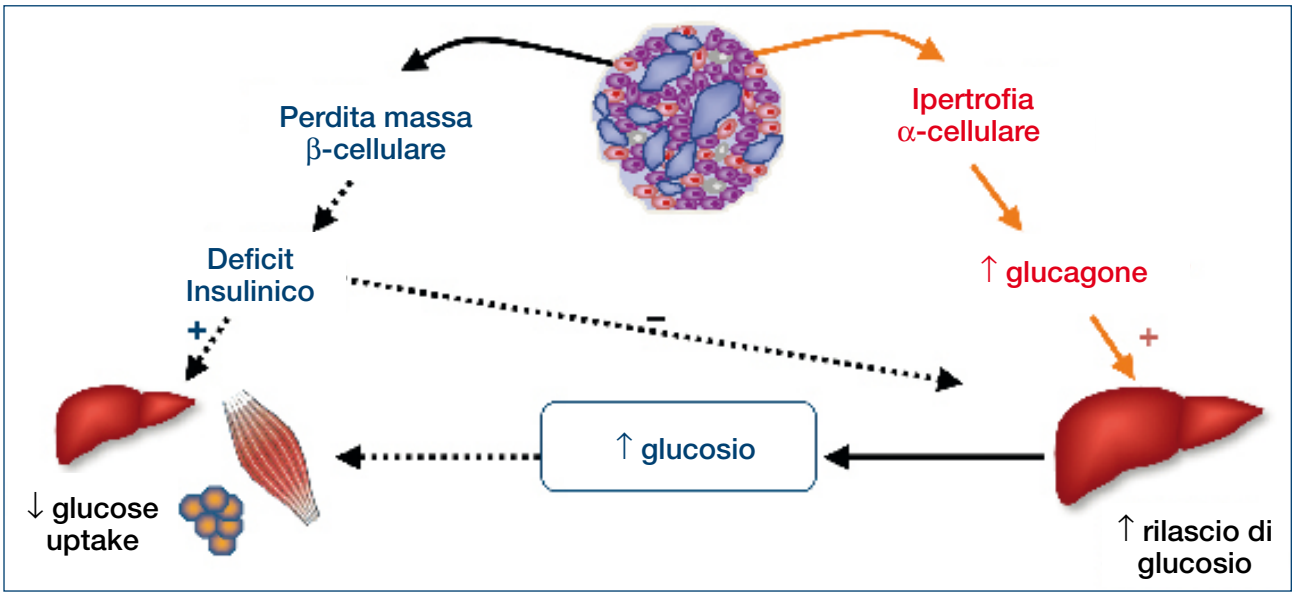


Figura 1.
Schema riassuntivo di alcuni dei momenti patogenetici che portano all'iperglicemia nel diabete mellito tipo 2.

e, tuttavia, propongono tra le alternative possibili solo farmaci consolidati da anni nell'uso clinico e tralasciano, per motivi di costi, di efficacia, di casistiche cliniche ritenute non ancora sufficientemente robuste, da un lato gli inibitori della α-glicosidasi e dall'altro farmaci innovativi come quelli basati sul sistema delle incretine, che pure presentano una serie di vantaggi rispetto ai farmaci più tradizionali. In effetti, delle alternative proposte dalle linee di consenso ADA-EASD come seconda linea di intervento dopo la metformina, l'impiego delle sulfoniluree è certamente quella usata più frequentemente [8]. Eppure l'uso delle sulfoniluree, seppur poco costoso e spesso efficace in termini di miglioramento del controllo glicemico nel breve periodo, è gravato da diverse problematiche: aumento di peso, rischio di ipoglicemia, necessità di titolazione della dose, necessità di automonitoraggio della glicemia (che aumenta la spesa!). Inoltre, le sulfoniluree potrebbero essere inadeguate a mantenere un buon controllo metabolico nel lungo periodo [9] e favorire addirittura i fenomeni di apoptosi β-cellulare: se questo fosse vero non solo non migliorerebbero la storia naturale della malattia, ma accelererebbero il progressivo deficit di funzione e di massa β-cellulare. Al contrario questo potrebbe non essere vero per la terapia con insulina, che ha dimostrato di essere in grado di migliorare la funzione β-cellulare [10], ma che è tuttavia gravata in genere da aumento di peso e presenta, rispetto alle sulfoniluree, un ancor maggiore rischio di ipoglicemia ed ancor di più necessita di un'attenta titolazione della dose e di uno scrupoloso automonitoraggio. La terza alternativa suggerita dalle linee guida, l'utilizzazione di tiazolidinedioni, sicuramente presenta dei vantaggi alla luce della durata nel tempo del controllo metabolico ottenuto con questi farmaci [9] e del loro meccanismo d'azione. I tiazolidinedioni, infatti, modificando in senso positivo il metabolismo e le funzioni endocrine degli adipociti, possono contribuire a ridurre quello stato di infiammazione cronica subclinica in cui molti vedono la prima radice della fisiopatologia del DM2 [11] e che potrebbe contribuire in maniera importante ad aumentare il tasso di apoptosi delle β-cellule e a peggiorarne il deficit funzionale [12]. Tuttavia, anche se la terapia con tiazolidinedioni non espone al rischio di ipoglicemia e non deve quindi essere necessariamente accompagnata all'automonitoraggio domiciliare della glicemia, essa è associata nella gran parte dei casi ad un aumento ponderale che può essere importante e, spesso, a ritenzione idrica che da un lato può portare a fastidiosi edemi declivi e dall'altro rende controindicato l'uso di questi farmaci in soggetti con insufficienza cardiaca. Inoltre, sono recentemente emersi dati sul rischio di fratture ossee che impongono cautela nell'uso di questi farmaci in soggetti di sesso femminile in menopausa [13].

La terapia basata sulle incretine: risposta ad un bisogno

Dallo scenario descritto si evince con chiarezza che ciascuna delle terapie tradizionali proposte dalle linee di consenso ha dei limiti e che esistono dei "bisogni" inevasi che potrebbero trovare alcune risposte in terapie innovative. Le terapie basate sull'asse delle incretine sono, in questo momento, le terapie innovative che maggiormente si avvicinano alla soddisfazione di questi bisogni. Le due più importanti incretine sono il GIP (*Glucose-Dependent Insulinotropic Polipeptide*) e il GLP-1: quest'ultimo, prodotto dalle cellule L dell'ileo, viene rilasciato durante l'ingestione di cibo e stimola la secrezione insulinica in maniera glucosio-dipendente, inibisce la secrezione di glucagone, rallenta lo svuotamento gastrico e induce senso di sazietà [14]. Alla luce di queste caratteristiche, e considerando anche il fatto che la secrezione di GLP-1 in risposta alla ingestione di un pasto è ridotta in pazienti affetti da DM2, non meraviglia il fatto che esperienze preliminari abbia-

no dimostrato che l'infusione continua per via sottocutanea di GLP-1 risultava in un importante miglioramento del compenso glicemico in diabetici di tipo 2. Tuttavia, la somministrazione di GLP-1 a scopo clinico è complicata dalla sua rapida inattivazione da parte della dipeptidil peptidasi 4 (DPP-4), un enzima in grado di degradarne la molecola tanto da ridurre l'emivita dell'ormone attivo a meno di 5 minuti. Due strade sono state perseguite per superare questo problema e sfruttare l'asse delle incretine per la terapia del DM2: 1) lo sviluppo di analoghi del GLP-1 resistenti alla degradazione da parte della DPP-IV, come exenatide e liraglutide e 2) lo sviluppo di molecole capaci di inibire la DPP-IV, come sitagliptin e vildagliptin che, prolungando l'emivita dell'ormone attivo, potenziano l'azione delle incretine prodotte naturalmente. Gli analoghi del GLP-1 sono complesse strutture proteiche e, come tali, vanno somministrati per via parenterale attraverso iniezione sottocutanea. Gli inibitori del GLP-1, invece, sono piccole molecole perfettamente assorbibili per via orale. In un algoritmo terapeutico che deve prevedere uno step-up del trattamento farmacologico già nelle primissime fasi della malattia per impedire il progressivo deteriorarsi del controllo metabolico, i farmaci attivi per via orale hanno (a parità di efficacia e di effetti collaterali) un indubbio vantaggio in termini di accettabilità sui farmaci iniettivi. Per questo nei prossimi paragrafi verranno discussi i dati disponibili riguardanti l'efficacia e la sicurezza degli inibitori della DPP-4 (ed in particolare di sitagliptin, il primo ad essere stato reso disponibile per l'uso clinico) nel trattamento del DM2, con particolare riguardo all'associazione di sitagliptin con metformina: questi saranno lo spunto per discutere come e dove potrebbe essere collocato il trattamento di combinazione metformina + sitagliptin rispetto all'algoritmo terapeutico proposto dalle linee di consenso ADA-EASD.

Sitagliptin

Il sitagliptin è un inibitore della DPP-IV capace di indurre un aumento di circa 3 volte dei livelli circolanti di GLP-1 attivo quando assunto alla dose di 100 mg/die in monosomministrazione [15]. Questo risulta in un miglioramento della risposta β-cellulare al glucosio, con un miglioramento del profilo glicemico in pazienti diabetici di tipo 2 con ridottissimo rischio di ipoglicemia, in quanto il miglioramento della risposta insulinica è tipicamente "glucodipendente". L'emivita del sitagliptin è di circa 8-14 ore [15] e, con la dose di 100 mg/die, i suoi livelli plasmatici raggiungono una discreta stabilità dopo 3 giorni di monosomministrazione. In studi di registrazione dove la molecola era usata in monoterapia in pazienti con DM2, il sitagliptin si dimostrava capace, in 24 settimane di trattamento, di indurre una riduzione dell'HbA_{1c} di circa 0,8 punti percentuali rispetto al placebo, senza provocare aumento di peso ed in assenza di differenza, rispetto al placebo, del numero di episodi di ipoglicemia. Questi effetti si accompagnavano al miglioramento significativo di 2 indici remoti di funzionalità β-cellulare: l'*Homeostasis Model Assessment*-β (HOMA-β) ed il rapporto proinsulina/insulina. È vero che questi due indici sono estremamente aspecifici: nonostante questo, il dato suggerisce un potenziale effetto positivo del farmaco sulla funzione β-cellulare. Inoltre, non solo il farmaco non induce aumento ponderale

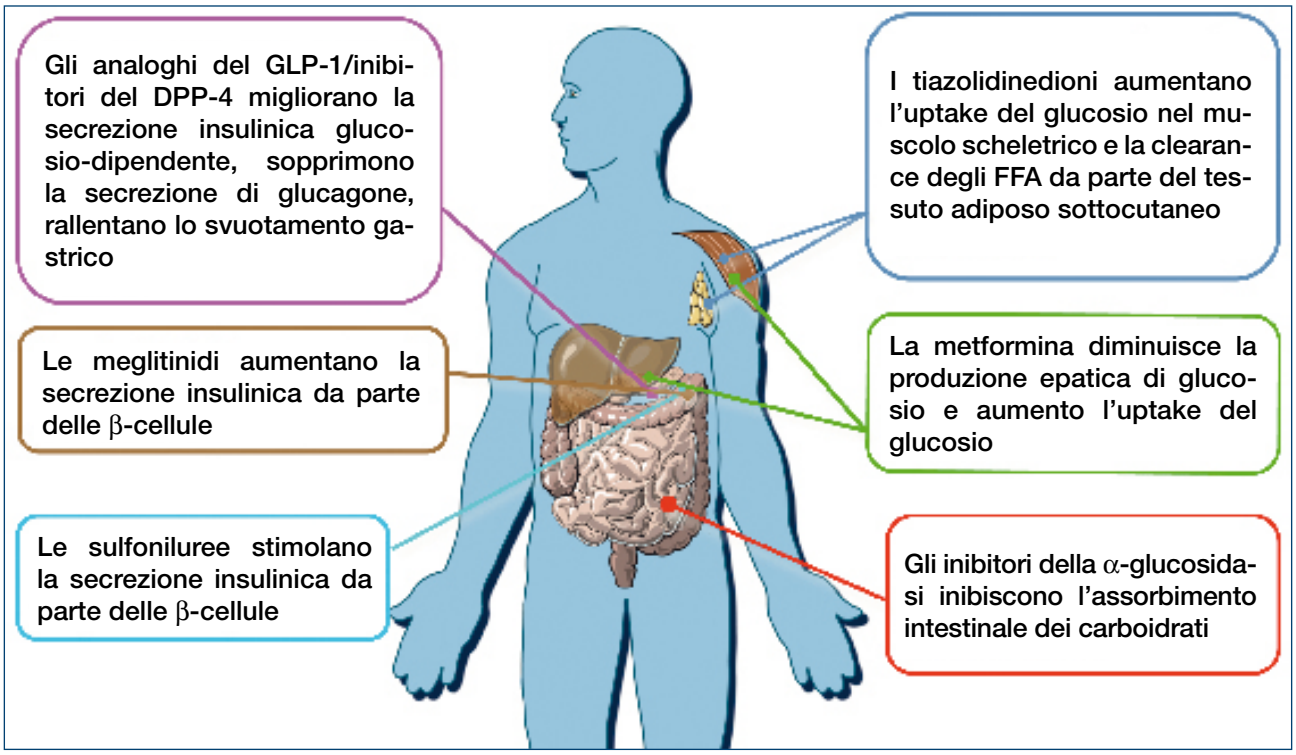


Figura 2.
Farmaci ipoglicemizzanti attualmente in uso nella terapia del diabete mellito tipo 2 e loro siti d'azione.

ed è associato ad un bassissimo rischio di ipoglicemia, ma sia dagli studi registrativi, sia dagli studi di farmacovigilanza successivi all'impiego clinico della molecola, non è emerso un aumento della prevalenza di alcun evento avverso serio: l'unica segnalazione riguarda un possibile modesto aumento della prevalenza di infezioni banali delle alte vie respiratorie rispetto al trattamento con placebo.

La combinazione sitagliptin-metformina

L'aggiunta di sitagliptin alla metformina nella terapia del DM2 ha un suo preciso razionale: il DM2 riconosce la sua patogenesi in un difetto di secrezione insulinica, con un aumento dei livelli di glucagone ed un contributo dato dalla ridotta azione biologica dell'insulina a livello dei tessuti periferici. Questo si traduce in un aumento della produzione epatica di glucosio che, in assenza di un aumento della clearance, porta ad iperglicemia [16]. La metformina agisce principalmente riducendo la produzione epatica di glucosio [17] e potrebbe anche aumentare i livelli di GLP-1 [6 18]. D'altra parte sitagliptin aumenta i livelli di GLP-1 attivo, potenziando in questo modo la secrezione di insulina in risposta al glucosio e riducendo i livelli di glucagone. I due farmaci hanno quindi un'azione che, quand'anche non sia stata dimostrata sinergica, è perlomeno additiva, con i due principi attivi che vanno a "colpire" momenti patogenetici diversi ma ugualmente importanti della malattia. Inoltre, la somministrazione simultanea dei due farmaci non altera le rispettive farmacocinetiche, rendendone assolutamente fattibile l'impiego in combinazione [19]. Per quello che riguarda i trial clinici che hanno testato efficacia e sicurezza della combinazione sitagliptin-metformina, Charbonnel et al. [20] hanno seguito per 24 settimane pazienti che non avevano raggiunto un buon controllo glicemico con metformina in monoterapia. In questo studio sitagliptin ha ridotto di 0,7 punti percentuali l'HbA_{1c} rispetto al placebo: sitagliptin si dimostrava capace anche di ridurre in modo significativo sia la glicemia a digiuno sia quella post-prandiale e migliorava alcuni marker indiretti di funzione β-cellulare. Lo studio veniva poi proseguito per ulteriori 30 settimane durante le quali i pazienti precedentemente randomizzati a placebo venivano invece trattati con glipizide. Alla fine del follow-up non si registravano differenze significative nel controllo metabolico tra i pazienti trattati con sitagliptin e quelli trattati con glipizide: tuttavia, i pazienti trattati con sitagliptin non registravano aumento ponderale ed avevano una prevalenza dell'1% di ipoglicemie, al contrario i pazienti trattati con glipizide aumentavano di circa 1,5 kg rispetto al baseline e registravano un 16% di prevalenza di ipoglicemie. Ancora, uno studio di 52 settimane ha messo a confronto gli effetti di glipizide e sitagliptin quando usati in aggiunta alla metformina in pazienti con $HbA_{1c} > 7\%$ con la sola metformina [21]. Anche in questo studio l'effetto dei due farmaci sulla riduzione dell'HbA_{1c} era comparabile, inoltre il 63% dei pazienti trattati con sitagliptin ed il 59% dei pazienti trattati con glipizide raggiungeva un livello di $HbA_{1c} < 7\%$. Tuttavia, la frequenza di ipoglicemie era drasticamente inferiore nel gruppo trattato con sitagliptin (5%) rispetto al gruppo trattato con glipizide (ben 32%). Inoltre, il trattamento con sitagliptin era associato ad una riduzione di peso rispetto al baseline di 1,5 kg, mentre i soggetti trattati con glipizide guadagnavano oltre 1 kg. È interessante notare che in nessuno degli studi descritto il trattamento con sitagliptin si associava ad alcun evento avverso maggiore e che, in particolare, la somministrazione di sitagliptin non appariva incrementare gli eventi avversi a carico del tratto gastrointestinale relativamente frequenti in corso di trattamento con metformina.

La combinazione sitagliptin-metformina è stata anche studiata come terapia d'attacco in soggetti con DM2 in scarso compenso metabolico. Nel report preliminare di uno studio a 102 settimane, la combinazione sitagliptin 100 mg/die + metformina 2000 mg/die si dimostrava capace di ridurre in media di 1,7 punti percentuali l'HbA_{1c} in pazienti diabetici che partivano da un valore medio al baseline di 8,6% [22]. Questi dati dimostrano che la combinazione sitagliptin-metformina è efficace, ben tollerata, e capace di indurre un durevole controllo del DM2 su un periodo di 2 anni.

Considerazioni conclusive

La combinazione DPP-IV inibitore + metformina rappresenta una strategia innovativa per il trattamento del DM2: alla luce dei dati disponibili questa strategia è efficace, molto ben tollerata, semplice da implementare e scevra da effetti collaterali, inclusi l'aumento di peso ed il rischio di ipoglicemia. L'aggiunta di sitagliptin a metformina permette di "guadagnare" 0,7-1,1 punti percentuali di HbA_{1c}: questo effetto da un lato è assolutamente sovrapponibile a quello osservato con altri trattamenti (sulfonilurea, tiazolidinedioni, acarbose [23]), dall'altro è di entità tale da rappresentare in molte istanze la differenza tra un controllo scarso ed un controllo "a target". Inoltre, con l'uso di un DPP-IV inibitore, questo miglioramento del controllo può essere ottenuto in sicurezza e con un minimo sforzo clinico, essendo farmaci che si assumono per via orale, dei quali non è necessaria la titolazione e che, non essendo associati a rischio di ipoglicemia, rendono non indispensabile la pratica dell'automonitoraggio domiciliare della glicemia. Studi ulteriori sono necessari per confermare l'effettiva "durabilità" del beneficio clinico dell'associazione DPP-IV inibitore-metformina e per definire ancora meglio i meccanismi di azione. In particolare, è molto importante che gli effetti di protezione della funzione e della massa β-cellulare che, dai dati *in vitro* e su modelli animali, questa strategia terapeutica sembra comportare, vengano confortati da ulteriori dati *in vitro* nell'uomo. Tuttavia, i dati esistenti di efficacia e sicurezza sono già sufficienti per inserire a pieno titolo sitagliptin e gli inibitori della DPP-IV nell'algoritmo terapeutico del DM2 ripensando e rivisitando, quindi, le linee di consenso ADA-EASD.

Bibliografia

1 Patel A, MacMahon S, Chalmers J, Neal B, Billot L, Woodward M, et al. *Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes.* N Engl J Med 2008;358:2560-72.

2 Consoli A, Gomis R, Halimi S, Home PD, Mehnert H, Strojek K, et

al. *Initiating oral glucose-lowering therapy with metformin in type 2 diabetic patients: an evidence-based strategy to reduce the burden of late-developing diabetes complications*. Diabetes Metab 2004;30:509-16.

3 Leverve XM, Guigas B, Detaille D, Batandier C, Koceir EA, Chauvin C, et al. *Mitochondrial metabolism and type-2 diabetes: a specific target of metformin*. Diabetes Metab 2003;29:6S88-94.

4 Giannarelli R, Aragona M, Coppelli A, Del Prato S. *Reducing insulin resistance with metformin: the evidence today.* Diabetes Metab 2003;29:6S28-35.

5 Ikeda T, Iwata K, Murakami H. *Inhibitory effect of metformin on intestinal glucose absorption in the perfused rat intestine*. Biochem Pharmacol 2000;59:887-90.

6 Mannucci E, Ognibene A, Cremasco F, Bardini G, Mencucci A, Pierazzuoli E, et al. *Effect of metformin on glucagon-like peptide 1 (GLP-1) and leptin levels in obese nondiabetic subjects*. Diabetes Care 2001;24:489-94.

7 Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, Hamman RF, Lachin JM, Walker EA, et al. *Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin*. N Engl J Med 2002;346:393-403.

8 Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, Heine RJ, Holman RR, Sherwin R, et al. *Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy. A consensus statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes*. Diabetologia 2006;49:1711-21.

9 Viberti G, Kahn SE, Greene DA, Herman WH, Zinman B, Holman RR, et al. *A diabetes outcome progression trial (ADOPT): an international multicenter study of the comparative efficacy of rosiglitazone, glyburide, and metformin in recently diagnosed type 2 diabetes.* Diabetes Care 2002;25:1737-43.

10 Kohnert KD, Hehmke B, Kloting I, Besch W, Ahren B. *Insulin treatment improves islet function in type 2 diabetic Chinese hamsters.* Exp Clin Endocrinol Diabetes 2001;109:196-202.

11 Hammarstedt A, Andersson CX, Rotter Sopasakis V, Smith U. *The effect of PPARgamma ligands on the adipose tissue in insulin resistance.* Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids 2005;73:65-75.

12 Lastra G, Manrique C. *The expanding role of oxidative stress, renin angiotensin system, and beta-cell dysfunction in the cardiometabolic syndrome and type 2 diabetes mellitus*. Antioxid Redox Signal 2007;9:943-54.

13 Schwartz AV, Sellmeyer DE. *Effect of thiazolidinediones on skeletal health in women with type 2 diabetes*. Expert Opin Drug Saf 2008;7:69-78.

14 Drucker DJ, Nauck MA. *The incretin system: glucagon-like peptide-1 receptor agonists and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in type 2 diabetes*. Lancet 2006;368:1696-705.

15 Herman GA, Stevens C, Van Dyck K, Bergman A, Yi B, De Smet M, et al. *Pharmacokinetics and pharmacodynamics of sitagliptin, an inhibitor of dipeptidyl peptidase IV, in healthy subjects: results from two randomized, double-blind, placebo-controlled studies with single oral doses*. Clin Pharmacol Ther 2005;78:675-88.

16 Gagliardino JJ, Santoro S, Arellano S, Di Girolamo G. *New treatments for type 2 diabetes mellitus: combined therapy with sitagliptin.* Expert Opin Pharmacother 2008;9:1495-507.

17 Stumvoll M, Nurjhan N, Perriello G, Dailey G, Gerich JE. *Metabolic effects of metformin in non-insulin-dependent diabetes mellitus*. N Engl J Med 1995;333:550-4.

18 Migoya EM, Miller J, Larson P, Tanen M, Hilliard D, Deacon C, et al. *Sitagliptin, a selective DPP-4 inhibitor, and metformin have complementary effects to increase active GLP-1 concentrations*. Diabetes 2007;56(Suppl 1):A74.

19 Herman GA, Bergman A, Yi B, Kipnes M. *Tolerability and pharmacokinetics of metformin and the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin when co-administered in patients with type 2 diabetes*. Curr Med Res Opin 2006;22:1939-47.

20 Charbonnel B, Karasik A, Liu J, Wu M, Meininger G. *Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin added to ongoing metformin therapy in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin alone.* Diabetes Care 2006;29:2638-43.

21 Nauck MA, Meininger G, Sheng D, Terranella L, Stein PP. *Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, sitagliptin, compared with the sulfonylurea, glipizide, in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin alone: a randomized, double-blind, non-inferiority trial*. Diabetes Obes Metab 2007;9:194-205.

22 Qi DS TR, Jiang M, Davies MJ, Kaufman KD, Amatruda JM, Williams-Herman D. *Two-year treatment with sitagliptin and initial combination therapy of sitagliptin and metformin provides substantial and durable glucaemic control in patients with type 2 diabetes*. Diabetologia 2008;51(Suppl 1):S36.

23 Monami M, Lamanna C, Marchionni N, Mannucci E. *Comparison of different drugs as add-on treatments to metformin in type 2 diabetes: a meta-analysis*. Diabetes Res Clin Pract 2008;79:196-203.

Effetti antinfiammatori ed antiossidanti della dieta mediterranea

Giuseppina T. Russo
Domenico Cucinotta
Umberto Alecci*
Dipartimento di Medicina Interna, Università di Messina;
* Medico di Medicina Generale, SIMG Messina

PAROLE CHIAVE
Infiammazione • Stress ossidativo • Dieta

CORRISPONDENZA
DOMENICO CUCINOTTA
domenico.cucinotta@unime.it

Introduzione

L'importanza della dieta nel mantenimento dello stato di salute è stata riconosciuta sin dal 400 a.C. da Ippocrate, che sentenziava: "la dieta deve essere la tua prima medicina".
Questo concetto è stato ormai assunto dalla moderna medicina occidentale, tanto che il *Third Report of the National Cholesterol Education Program* (NCEP) *Adult Treatment Panel III* (ATP III) [1] ha posto i cambiamenti dello stile di vita (primi tra tutti dieta ed esercizio fisico) come pietre miliari della terapia della malattia cardiovascolare (CVD).
L'uomo ingerisce con la dieta circa 500 g di composti chimici al giorno.
Oltre a proteine, grassi, carboidrati e micronutrienti essenziali come minerali e vitamine, il mondo vegetale fornisce decine di migliaia di composti fitochimici, un insieme disomogeneo di sostanze in grado di esercitare potenti attività biologiche, alcune delle quali "farmacologiche" e protettive (antiossidante, detossificante, anti-aggregante, di modulazione del sistema immunitario e di quello ormonale), altre dannose o tossiche [2].
Grazie alla presenza di questi composti, è stato ormai ampiamente dimostrato come le diete ricche di alimenti di origine vegetale contribuiscano a prevenire molte patologie cronico-degenerative.
Tra le diete ricche di alimenti di origine vegetale, la dieta mediterranea rappresenta un esempio di modello alimentare "sano", che sta assumendo una sempre maggiore valenza "terapeutica".
L'interesse "medico" per questo tipo di dieta, tipica delle regioni dell'area mediterranea (Grecia, Italia, Spagna e Francia), nasce intorno agli anni '60 grazie a numerosi studi epidemiologici che, a partire dallo storico *Seven Countries Study*" [3], hanno dimostrato come le popolazioni del bacino mediterraneo avessero un'aumentata aspettativa di vita ed una minore incidenza di diverse patologie quali obesità, aterosclerosi, diabete mellito, ipertensione arteriosa e CVD.
Anche se la definizione di una dieta mediterranea unica è complicata dal fatto che nell'area mediterranea coesistono paesi estremamente diversi dal punto di vista etnico, culturale e religioso, nelle tradizioni alimentari di questi paesi si possono delineare degli aspetti comuni. Innanzi tutto, l'olio d'oliva rappresenta la fonte principale di lipidi, vi è un largo consumo (circa il 65% delle calorie totali introdotte) di carboidrati, soprattutto complessi (pane, pasta), un ridotto apporto proteico (circa il 10%), in buona parte fornito da legumi, pesce ed in minor misura carne ed un moderato consumo di vino rosso, che si può annoverare tra gli alimenti caratteristici della dieta mediterranea. La cucina mediterranea inoltre, grazie al largo consumo di fibre e spezie, consente di avere un'alimentazione non eccessiva dal punto di vista calorico, ben digeribile e di grande appetibilità, nonostante il limitato uso di condimenti grassi.
Questi principi generali della dieta mediterranea sono dunque ormai ampiamente accettati sia dal mondo medico che dall'opinione pubblica e sono riassunti nella "piramide" della dieta mediterranea tradizionale [4] (Fig. 1).

Figura 1.
La dieta mediterranea (da Willett et al., 1995, mod.) [4].

Gli alimenti "funzionali" nella dieta mediterranea

Molti degli alimenti caratteristici della dieta mediterranea sono nutrienti "funzionali", responsabili dei vantaggi associati al consumo di questo tipo di dieta [5].
L'espressione di alimento "funzionale" non è un concetto nuovo, ma è un termine che risale alla medicina tradizionale orientale con il quale si definivano gli alimenti contenenti nutrienti in grado di esercitare effetti benefici sulla salute [6].
I polifenoli, in particolare, rappresentano un gruppo molto eterogeneo di sostanze presenti in quantità variabile nei vegetali ed essenziali per la loro vita, caratterizzate dalla presenza, nella loro molecola, di un gruppo idrossilico legato ad un anello di benzene tramite un atomo di carbonio. Tra i polifenoli, i flavonoidi, ed in particolare i composti fenolici, si sono dimostrati efficaci nella prevenzione di diverse patologie croniche, dalle malattie CVD al cancro, all'invecchiamento, spiegando in parte gli effetti benefici dell'olio d'oliva e della dieta mediterranea su queste patologie [7].
Di seguito sono riassunti brevemente alcuni degli alimenti "funzionali" presenti nella dieta mediterranea e le loro caratteristiche principali [5].

Ortaggi, frutta e fibre

Sono la fonte principale di composti fenolici nella dieta mediterranea. Un largo consumo di questi cibi è stato inoltre associato con una minore incidenza di alcune patologie croniche (cancro, CVD, difetti del tubo neurale, cataratta) e con un'aumentata aspettativa di vita, in parte ascrivibili al contenuto in carotenoidi, acido folico, fibre, vitamine e minerali, che possono contribuire alla protezione contro i processi ossidativi. Gli alimenti di origine vegetale sono inoltre un'importante fonte di fitosteroli, in grado di ridurre i livelli di colesterolo e il rischio CVD. I fitoestrogeni offrono inoltre un'alternativa alla terapia ormonale sostitutiva nelle donne in menopausa.

Pesce

Gli acidi grassi poliinsaturi (PUFA) omega 3 (acido eicosapentaenoico e docosaesaenoico) hanno ricevuto particolare attenzione per la loro capacità di ridurre i trigliceridi plasmatici ed il rischio e la mortalità CVD, largamente riconducibile alla loro azione antiaritmica. Gli acidi grassi omega 3 sembrano avere anche un'azione antitrombotica, anti-infiammatoria e una modesta azione ipotensiva.

Olio d'oliva

Esistono ormai numerose evidenze sugli effetti benefici dell'olio d'oliva nella riduzione del rischio CVD e di osteoporosi, nella prevenzione di diversi tipi di cancro e nella modificazione del sistema immunitario e dell'infiammazione. Tutti questi effetti non sono solamente riconducibili al contenuto in acidi grassi monoinsaturi (MUFA), ma anche ai suoi componenti fitochimici, quali i composti fenolici, e alla presenza di agenti antiossidanti, come lo squalene e l'alfa-tocoferolo [8].

Aromi

Aglio, cipolla, erbe e spezie, oltre ad aumentare il valore nutrizionale dei cibi, sono ricchi in flavonoidi ed allicina (aglio), quest'ultima in grado di migliorare le performance cognitive oltre che il rischio CVD. I capperi, di cui è ricco il bacino del Mediterraneo, sono stati utilizzati nella medicina tradizionale per i loro effetti diuretici ed anti-ipertensivi. Contengono inoltre flavonoidi e altre sostanze in grado di esercitare effetti anti-infiammatori ed antiossidanti.

Vino rosso

Alcuni degli effetti benefici della dieta mediterranea sono stati ascritti all'attività anti-ossidante dei composti polifenolici contenuti nel vino rosso. Effetti riportati sono il miglioramento del profilo lipidico, del sistema coagulazione/fibrinolisi, dell'aggregazione piastrinica e della funzione endoteliale, attraverso l'attività vasodilatatoria NO-mediata da parte dei polifenoli, il tutto traducibile in un miglioramento del rischio CVD.

Efficacia della dieta mediterranea nel rischio cardiovascolare

L'efficacia della dieta mediterranea nella prevenzione del rischio CVD è stata dimostrata sia in studi osservazionali che in pochi studi di intervento. Tra quelli osservazionali, uno degli studi miliari è stato condotto in Grecia su circa 22.000 adulti partecipanti allo studio EPIC (*European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition study*) ed ha chiaramente dimostrato una correlazione inversa tra aderenza alla dieta mediterranea e mortalità [9].
Pochi studi di intervento [10 11] hanno testato l'efficacia della dieta mediterranea *in toto* sul rischio CVD, il più noto dei quali è

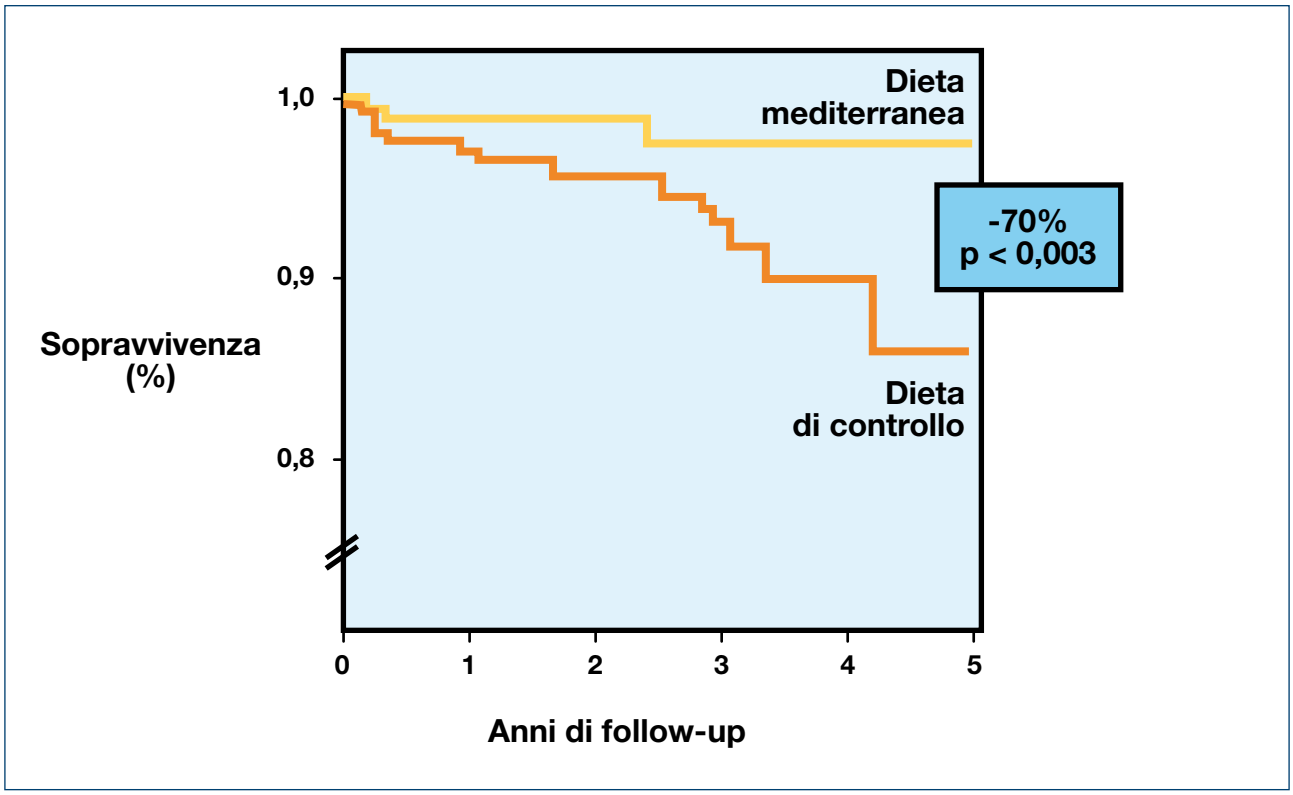


Figura 2.
Effetti della dieta mediterranea sulla mortalità cardiovascolare: lo studio *Lyon Diet Heart* (da Lorgeril et al., 1999, mod.) [12].

senz'altro il *Lyon Diet Heart Study* [12], uno studio prospettico randomizzato di prevenzione secondaria che si proponeva di paragonare gli effetti della dieta mediterranea con quelli della dieta a basso tenore di grassi e aumentato contenuto di n-6-PUFA, usualmente raccomandata in pazienti coronaropatici (angina o infarto).
Dopo un follow-up medio di 46 mesi, il numero di pazienti con re-infarto o morte cardiaca erano del 70% in meno nel gruppo che seguiva la dieta mediterranea, che si dimostrava così estremamente efficace in soggetti ad elevato rischio, con un effetto che si rendeva già visibile dopo soli 6 mesi dall'inizio dello studio (Fig. 2).

Effetti della dieta mediterranea sullo stress ossidativo e sull'infiammazione cronica

Dieta mediterranea e stress ossidativo

Per stress ossidativo si intende uno squilibrio tra i sistemi ossidanti ed anti-ossidanti dell'organismo a favore di questi ultimi. Lo stress ossidativo è dovuto alla presenza in eccesso di radicali liberi, cui sono state ricondotte diverse patologie, tra cui la CVD, il cancro e le malattie neurodegenerative [13]. La dieta mediterranea sembra efficace nel contrastare lo stresso ossidativo ed i danni ad esso correlati. Tra i vari alimenti, l'olio d'oliva sembra quello con le principali proprietà anti-ossidanti. Innanzi tutto, l'olio extravergine d'oliva è particolarmente ricco in acidi grassi monoinsaturi (MUFA), acido oleico soprattutto, un componente essenziale delle membrane biologiche. La sostituzione dell'acido oleico al posto dei PUFA nelle membrane cellulari riduce la loro propensione all'ossidazione, che è direttamente proporzionale al numero di doppi legami presenti nella molecola [14]. Inoltre, l'olio d'oliva contiene altre molecole antiossidanti come l'alfa-tocoferolo, il coenzima Q ed i composti fenolici, in grado di prevenire la formazione delle molecole reattive dell'ossigeno, proteggendo così le cellule dal danno ossidativo [15].
Anche la dieta mediterranea, in generale, sembra in grado di ridurre lo stress ossidativo. Pitsavos et al. [16] hanno studiato gli effetti della dieta mediterranea *in toto* sulla capacità anti-ossidante totale (TAC) in più di 3000 soggetti senza evidenza di CVD. L'adesione alla dieta mediterranea ed in modo particolare il consumo di olio d'oliva, frutta e verdura, correlava positivamente alla TAC ed i soggetti nel terzile più elevato di aderenza alla dieta mostravano livelli di TAC dell'11% maggiori rispetto a quelli nel terzile più basso, anche dopo correzione multipla.

Dieta mediterranea e infiammazione cronica

Un'imponente mole di dati in letteratura ha ormai dimostrato il ruolo chiave dell'infiammazione cronica in tutte le fasi dell'aterosclerosi ed i marcatori dell'infiammazione, soprattutto la proteina C- reattiva (CRP), si sono dimostrati in grado di predire gli eventi CVD [17].

L'efficacia della dieta mediterranea nel ridurre il grado di infiammazione cronica è stata dimostrata sia da studi osservazionali che da quelli di intervento. Nello studio ATTICA [18] anch'esso condotto in Grecia su circa 3000 uomini e donne, è stato dimostrato che la maggiore adesione alla dieta mediterranea si associava ad una riduzione dei marcatori dell'infiammazione CRP (-20%) e IL-6 (-17%). Risultati simili sono stati ottenuti da un ampio studio americano, il *Nurses' Health Study*, dove l'adesione alla dieta mediterranea si associava alla riduzione di vari marcatori dell'infiammazione e ad un miglioramento della disfunzione endoteliale [19].

La dieta mediterranea sembra efficace nel ridurre l'infiammazione cronica anche negli studi di intervento. In uno studio recente condotto da Esposito et al. [20], 180 soggetti italiani con sindrome metabolica sono stati randomizzati ad una tipica dieta mediterranea o ad una dieta con un ridotto tenore di grassi e colesterolo. Dopo 2 anni di follow-up, la dieta mediterranea, oltre a migliorare tutti i fattori associati alla sindrome metabolica (peso, BMI, glicemia, insulino-resistenza, colesterolo e trigliceridi), era in grado di ridurre i marcatori dell'infiammazione (CRP, IL-6, IL-7, IL-18) e migliorare la funzione endoteliale, indipendentemente dalla riduzione del peso corporeo. Tuttavia, questi risultati non sembrano condivisi da tutti gli Autori [21].

Anche l'emostasi e l'aggregazione piastrinica sembrano migliorare seguendo la dieta mediterranea [22], indipendentemente dal consumo di vino rosso, che era escluso dai due tipi di intervento.

Non bisogna infine dimenticare che uno dei vantaggi della dieta mediterranea è che, grazie all'aumentato consumo di fibre (maggior senso di sazietà) e ridotto apporto di grassi (minori calorie), si associa in genere ad una riduzione del peso corporeo e quindi dell'infiammazione ed ossidazione tipicamente associate all'obesità.

Recentemente, inoltre, è stato identificato un componente dell'olio extravergine d'oliva, denominato olocanthal, con proprietà antinfiammatorie simili all'antinfiammatorio non steroideo ibuprofene [23], in grado cioè di inibire le ciclo-ossigenasi COX-1 e COX-2 nella sintesi delle prostaglandine. Le implicazioni future di questa scoperta sono notevoli ed il consumo regolare di piccole quantità di composti antinfiammatori potrebbe stare alla base di molti degli effetti benefici a lungo termine dell'olio d'oliva e della dieta mediterranea.

Conclusioni

Mentre il mondo occidentale ha ormai riconosciuto i vantaggi sulla salute della tradizione alimentare del bacino del Mediterraneo, si assiste oggi al paradosso che proprio in queste aree tali tradizioni si vanno progressivamente perdendo a vantaggio di una rischiosa e globale alimentazione di tipo occidentale.

Non bisogna infine dimenticare che oltre alla composizione della dieta, uno stile di vita sano prevede una riduzione dell'introito calorico ed una regolare attività fisica, tutte condizioni abbastanza comuni nelle popolazioni mediterranee negli anni '60, epoca in cui apparvero i primi studi sulla mortalità. Tutte queste condizioni vanno recuperate e divulgate nell'ottica di una medicina preventiva che miri a preservare il più a lungo possibile da un lato lo stato di salute dei cittadini, dall'altro il bilancio dei sistemi sanitari.

Bibliografia

1. *Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) Final Report*. Circulation 2002;106: 3143-21.
2. Carratù B, Sanzini E. *Sostanze biologicamente attive presenti negli alimenti di origine vegetale*. Ann Ist Super Sanità 2005;41:7-16.
3. Keys A, Menotti A, Karvonen MJ, Aravanis C, Blackburn H, Buzina R, et al. *The diet and 15-year death rate in the seven countries study.* Am J Epidemiol 1986;124:903-15.
4. Willett WC, Sacks F, Trichopoulou A, Drescher G, Ferro-Luzzi A, Helsing E, et al. *Mediterranean diet pyramid: a cultural model for healthy eating*. Am J Clin Nutr 1995;61(Suppl 6):1402S-6S.
5. Ortega RM. *Importance of functional foods in the Mediterranean diet*. Pub Health Nutr 2006;9:1136-40.
6. Agarwal S, Hordvik S, Morar S. *Nutritional claims for functional foods and supplements*. Toxicology 2006;221:44-9.
7. Dominguez LJ, M. Barbagallo M. *Dieta mediterranea e longevità: ruolo dell'olio extravergine di oliva*. G Gerontol 2007;55:231-8.
8. Perez-Jimenez F, Ruano J, Perez-Martinez P, Lopez-Segura F, Lopez-Miranda J. *The influence of olive oil on human health: not a question of fat alone*. Mol Nutr Food Res 2007;51:1199-208.
9. Trichopoulou A, Costacou T, Bamia C, Trichopoulos D. *Adherence to a Mediterranean diet and survival in a Greek population*. N Engl J Med 2003;348:2599-608.
10. Lairon D. *Intervention studies on Mediterranean diet and cardiovascular risk*. Mol Nutr Food Res 2007;51:1209-14.
11. Giugliano D, Cervello A, Esposito K. *The effects of diet on inflammation emphasis on the metabolic syndrome*. J Am Coll Cardiol 2006;48:677-85.
12. de Lorgeril M, Salen P, Monjaud I, Delaye J, Mamelle N. *Mediterranean diet, traditional risk factors, and the rate of cardiovascular complications after myocardial infarction: final report of the Lyon Diet Heart study*. Circulation 1999;99:779-85.
13. Fitò M, de la Torre R, Covas MI. *Olive oil and oxidative stress*. Mol Nutr Food Res 2007;51:1215-24.
14. Scislowski V, Bauchart D, Gruffat D, Laplaud PM, Durand D. *Effect of dietary n-6 and n-3 polyunsaturated fatty acids on peroxidizability of lipoproteins in steers*. Lipids 2005;40:1245-56.
15. Visioli F, Galli C. *Biological properties of olive oil phytochemicals*. Crit Rev Food Sci Nutr 2002;42:209-21.
16. Pitsavos C, Panagiotakos DB, Tzima N, Chrysohoou C, Economou M, Zampelas A, et al. *Adherence to the Mediterranean diet is associated with total antioxidant capacity in healthy adults: the ATTICA study*. Am J Clin Nutr 2005;82:694-9.
17. Basu A, Devaraj S, Jialal I. *Dietary factors that promote or retard inflammation*. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2006;26:995-1001.
18. Chrysohoou C, Panagiotakis DB, Pitsavos C, Das UN, Stefanadis C. *Adherence to the Mediterranean diet attenuates inflammation and coagulation process in healthy adults: the ATTICA study.* J Am Coll Cardiol 2004;44:152-8.
19. Fung TT, McCullough ML, Newby PK, Manson JE, Meigs JB, Rifai N, et al. *Diet-quality scores and plasma concentrations of markers of inflammation and endothelial dysfunction*. Am J Clin Nutr 2005;82:163-73.
20. Esposito K, Marfella R, Ciotola M, Di Palo C, Giugliano F, Giugliano G, et al. *Effect of a mediterranean-style diet on endothelial dysfunction*

and markers of vascular inflammation in the metabolicsyndrome: a randomized trial. JAMA 2004;292:1440-6.

21 Michaelsen A, Lehmann N, Pithan C, Knoblauch NTM, Moebus S, Kannenberg F, et al. *Mediterranean diet has no effect on markers of inflammation and metabolic risk in patients with coronary artery disease*. Eur J Clin Nutr 2006;60:478-85.

22 Mezzano D, Leighton F, Strobel P, Martínez C, Marshall G, Cuevas A, et al. *Mediterranean diet, but not red wine, is associated with beneficial changes in primary haemostasis*. Eur J Clin Nutr 2003;57:439-46.

23 Beauchamp GK, Keast RS, Morel D, Lin J, Pika J, Han Q, et al. *Phytochemistry: ibuprofen-like activity in extravirgin olive oil*. Nature 2005;437:45-6.

Edoardo … un caso di diabete tipo 2 che necessita del trattamento insulinico

Marco Passamonti
Medico di Medicina Generale;
Collaboratore Area Metabolica SIMG

OBIETTIVI

1. Valutare quando è indicato associare agli agenti orali un trattamento insulinico nel paziente con diabete mellito tipo 2
2. Acquisire una modalità pratica di *insulin starting-therapy* in Medicina Generale
3. Rimarcare l'importanza del raggiungimento del target dell'emoglobina glicata

CORRISPONDENZA

mpassam@alice.it

Scheda del caso clinico

Caso clinico 1° step

Edoardo, 55 anni, è il responsabile del più apprezzato autosalone della zona. Non ha mai fumato. Soffre di diabete mellito tipo 2 (DMT2) da 9 anni. Da ormai 2 anni è in trattamento con i seguenti farmaci, suggeriti dal Medico Diabetologo e condivisi dal proprio Medico di Medicina Generale (MMG) che operano in uno schema di integrazione: glimepiride (8 mg/die), metformina (1000 mg x 2/die), pioglitazone (45 mg/die), rosuvastatina (20 mg/die). Edoardo è alto 1,75 m e pesa 89 kg (*Body Mass Index* [BMI] 29,1). Il suo peso corporeo ha "fluttuato" negli ultimi anni e, al presente, si è ridotto di 1,5 kg rispetto alla determinazione di 4 mesi prima. Egli segue con scrupolosità le raccomandazioni di follow-up degli esami ematochimici, ma, nel corso dell'ultimo anno, l'andamento dell'emoglobina glicata (A1C) è in progressivo peggioramento: 1 anno fa 7,3%, 9 mesi fa 7,7%, 6 mesi fa 8,1%, 3 mesi prima 8,3% e il più recente, 15 giorni fa, 8,9%. La Tabella I mostra i valori glicemici ottenuti durante l'automonitoraggio eseguito nei primi 10 giorni del mese in corso dove emerge come la glicemia basale vari da 140 a 180 mg/dl e, durante la giornata, costantemente tende ad aumentare. L'assetto lipidico di Edoardo è perfettamente controllato dalla statina con un valore di LDL a target. La sua pressione arteriosa è sempre < 130/80 mmHg. Gli accertamenti clinico-strumentali annuali hanno, a tutt'oggi, escluso segni di macroangiopatia, di retinopatia diabetica e la microalbuminuria è da sempre < 30 microg/mg creatinina. Nessun segno di scompenso cardiaco, non edemi declivi.
Il MMG, preso atto dei valori di A1C e dell'andamento dei valori di glicemia all'automonitoraggio, suggerisce a Edoardo l'uso dell'insulina. Per suffragare il suo invito, chiede il consulto del Medico Diabetologo.

Domande

1. È appropriato il suggerimento del MMG circa l'inizio della terapia insulinica?
2. Quando è indicato iniziare un trattamento insulinico nel DMT2?

Risposte

1. Molteplici sono le evidenze che mostrano come il raggiungimento dei raccomandati target glicemici abbiano effetti positivi sulle complicanze microangiopatiche della malattia diabetica. Facciamo riferimento alla retinopatia, alla nefropatia e alla neuropatia, sia nel soggetto con diabete mellito tipo 1 che con DMT2 [1-5]. Nel DMT2, dati epidemiologici e le meta-analisi, mostrano che la riduzione dell'A1C ha benefici sulle complicanze macroangiopatiche, anche se a tutt'oggi, mancano, in merito, risultati di trial clinici randomizzati [6]. L'obiettivo del controllo glicemico, nel DMT2, raccomandato dall'ADA, è raggiunto con un valore di A1C < 7% [6], lo stesso è il target dalle Società Scientifiche Diabetologiche Italiane [7], mentre l'*American Association of Clinical Endocrinologists* (AACE) suggerisce di ottenere e mantenere nel tempo un valore di A1C ≤ 6,5% [8] e ancor più rigoroso è il valore per l'*International Diabetes Federation*: < 6,5% [9]. Una meta-analisi [10] di numerosi studi epidemiologici

Tabella I. *Automomitoraggio dei valori glicemici (mg/dl) di Edoardo nel corso dei primi giorni del mese di febbraio.*

GIORNO	COLAZIONE		PRANZO		CENA		BEDTIME
	pre	*post*	*pre*	*post*	*pre*	*post*	
10.02	155		210		209	281	227
09.02	157		166		189		
08.02	161		180	247			
07.02	149	183	151		167		
06.02			173		148	283	
05.02	151		179	251	140		
04.02			201	248			141
03.02	180	224			178		
02.02	144		231	287	166	191	131
01.02	180		177			237	

ha stimato un incremento del 10-15% del rischio di cardiopatia ischemica, stroke e mortalità cardiovascolare per ogni aumento dell'1% dell'A1C. Le linee guida più recenti sottolineano la necessità, sin al momento della diagnosi, di essere sempre più aggressivi nell'implementazione di tutte le "componenti" provate efficaci nella riduzione dell'A1C (comportamento alimentare, attività fisica, intervento farmacologico) [1]. Considerazione che non può sfuggire al medico è che, nella maggior parte dei soggetti con DMT2, il controllo glicemico, nel tempo, è destinato a peggiorare. Il DMT2, quindi, non è una condizione cronica stabile [11]. Questo fatto è secondario al progressivo peggioramento della capacità secretiva pancreatica che impone, nel tempo, per il raggiungimento del target glicemico, l'aggiunta, a step differenti, di più molecole fino alla necessità di utilizzare l'insulina, al limite, con una modalità del tutto simile a quella del diabete tipo 1. Alla luce di queste considerazioni è imperativo agire.
La considerazione che emerge è una certa "inerzia clinica" all'azione, tenuto conto che i valori glicemici sono in progressivo peggioramento da almeno 2 anni.

2. Circa la domanda "Quando è indicato iniziare un trattamento insulinico nel DMT2?" La risposta potrebbe essere molto semplice: in presenza di "estrema" iperglicemia. Chiariamo il concetto di "estrema" iperglicemia: glicemia a digiuno > 250 mg/dl; glicemia post-prandiale > 300 mg/dl; A1C > 10%; presenza di chetonuria o nel caso di sintomi tipici del diabete mellito (perdita di peso, poliuria e polidipsia). Ma, probabilmente in Medicina Generale, i casi più frequenti sono quelli in cui il paziente, in trattamento secondo gli algoritmi accreditati, malgrado l'uso di più anti-diabetici orali, non raggiunge il target di A1C dopo un congruo periodo di tempo. Due anni, nel caso di Edoardo è un periodo di tempo sufficiente per l'invito all'uso dell'insulina [12 13].

Caso clinico 2° step

Il Medico Diabetologo suggerisce l'introduzione dell'insulina basale *long-acting* glargine (10 unità bedtime) ed invita a mantenere il trattamento con gli agenti orali in atto.
Esorta Edoardo a uno stretto controllo della glicemia sia basale che post-prandiale e fornisce al MMG uno schema di "proseguimento" del trattamento insulinico (Tab. II).
Il MMG vede Edoardo settimanalmente correggendo le unità di insulina in funzione dei valori glicemici. Dopo 2 mesi Edoardo si somministra 24 unità di insulina e i valori glicemici basali variano tra i 95 e i 135 mg/dl, mentre la glicemia post-prandiale è compresa tra 145 e 170 mg/dl.
Dopo altri 2 mesi gli esami mostrano: glicemia basale 125 mg/dl, post-prandiale 168 mg/dl, A1C 7,1%. Il peso corporeo è au-

Tabella II. *Dose giornaliera con insulina long-acting.*

INIZIA CON 10 U/DIE E AGGIUSTA IL DOSAGGIO SETTIMANALMENTE	
Valori glicemici basali nei 2 giorni precedenti in assenza di episodi ipoglicemici o di glicemia ≤ 72 mg/dl	*Aumento della dose di insulina long-acting (unità/die)*
100-120 mg/dl	2
121-140	4
141-180	6
> 180	8

mentato di 2,0 kg, portando il BMI a 29,7. Pressione arteriosa: 126/78 mmHg. Edoardo segnala la comparsa, in un'occasione, di un episodio di ipoglicemia "minore", facilmente risolto con l'assunzione di due fette biscottate con marmellata.

Domanda

1. La scelta dell'insulina glargine come *starting-therapy* insulinico è appropriata?

Risposta

Lo *starting-therapy* insulinico più semplice è proprio rappresentato da una insulina basale, quale la glargine o l'insulina detemir, gravata, rispetto alle insuline intermedie o NPH, di considerevole minor rischio ipoglicemico [14]. Nei trial clinici con obiettivo il raggiungimento di A1C < 7,0%, gli episodi di ipoglicemia severa, che necessitano dell'aiuto di una seconda persona per la risoluzione, si attestavano tra 1-3 ogni 100 pazienti/anno [15], che sono significativamente inferiori se comparati ai 61 casi ogni 100 pazienti/anno nel gruppo in terapia intensiva nello studio DCCT.

Caso clinico 3° step

Edoardo torna dal proprio MMG è mostra soddisfazione per il ragguardevole miglioramento dei valori glicemici sia basali che post-prandiali e per la significativa riduzione dei valori di A1C, ma manifesta preoccupazione per l'incremento del peso corporeo.
Il MMG tranquillizza Edoardo, gli rinnova la motivazione all'importanza del raggiungimento del target glicemico e lo sollecita ad intensificare gli approcci comportamentali (attività fisica e attenzione alimentare). Lo invita, inoltre, al successivo follow-up.

Domanda

1. L'aumento di peso in corso di terapia insulinica è un motivo di interruzione della terapia?

Risposta

No. Sappiamo perfettamente che l'uso dell'insulina si associa ad un aumento del peso corporeo che si attesta intorno ai 2-4 kg [12] ed è secondario al miglioramento del controllo glicemico, alla diminuzione della glicosuria, ma tra le altre ipotesi che lo giustificano è che l'insulina è un ormone anabolico, tende, quindi, a ridurre la lipolisi e quindi ne favorisce l'accumulo. Non dobbiamo, inoltre, trascurare una teoria seconda la quale l'insulina può ridurre la spesa energetica basale [15 16]. Infine, altra spiegazione, di non secondaria importanza, è la "percezione" o "paura" tra i soggetti in trattamento insulinico dell'evento ipoglicemico che, talvolta, in modo conscio o inconscio porta il paziente a mangiare di più al fine di minimizzare il rischio di comparsa o, comunque, il cibo assunto ha la proprietà di ridurre la paura che l'evento possa avvenire.
Di fatto, il MMG ha agito in modo scientificamente corretto invitando Edoardo a migliorare lo stile alimentare ed incrementare l'attività fisica. Questi suggerimenti, infatti, rappresentano il trattamento di scelta nel DMT2 in trattamento insulinico al fine di ridurre l'incremento di peso [16]. Studi hanno mostrato che l'insulina associata con agenti orali, particolarmente metformina, induce un significativo minor aumento di peso quando comparato alla monoterapia con insulina [11].

Commento finale sul caso clinico

Il controllo glicemico si deteriora inesorabilmente nel tempo per la maggior parte dei DMT2. In questa circostanza gli agenti orali non sono in grado di mantenere adeguati target glicemici e il trattamento insulinico diventa inevitabile.
È imperativo che il MMG, da un lato abbia le competenze di prescrivere e attuare un corretto follow-up di un trattamento insulinico nel DMT2 e dall'altro abbia la possibilità di farlo. Infatti, in Italia, a tutt'oggi, ancora, le insuline *long-acting* necessitano di piano terapeutico rilasciato dal Consulente Medico di assistenza secondaria. Il fatto è paradossale, si consente al MMG di prescrivere le insuline a più alto rischio ipoglicemico e quindi molto meno maneggevoli e si nega la possibilità di prescrivere le insuline più "sicure" e quindi più pertinenti.
Raccomandazioni da conoscere, quando si intraprende un trattamento con insulina basale, sono quelle recentemente pubblicate sulle Linee Guida NICE [11] dove si legge:

a. continuare con l'uso della metformina e della sulfonilurea;
b. rivedere l'uso della sulfonilurea in caso di ipoglicemie;
c. considerare la combinazione insulina-pioglitazone nel DMT2 che ha precedentemente ben risposto al glitazone o che, malgrado l'elevato numero di Ω di insulina, non raggiunge il target glicemico. Porre attenzione all'eventuale sviluppo di ritenzione idrica.

Compito cardine che il MMG deve conoscere è la capacità in informare il DMT2 all'autogestione degli episodi di ipoglicemia lieve che inevitabilmente con la terapia insulinica potrebbero svilupparsi.

Bibliografia

1. Diabetes Control and Complications Trial Research Group. *The effect of intensive diabetes treatment on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus: the Diabetes Control and Complications Trial.* N Engl J Med 1993;329:978-86.
2. Reichard P, Nilsson Y, Rosenqvist U. *The effect of long-term intensified insulin treatment on development of microvascular complications of diabetes mellitus.* N Engl J Med 1993;329:304-9.
3. UK Prospective Diabetes Study (UKPS) Group. *Intensive blood glucose control with sulphonylureas or insulin compares with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33).* Lancet 1998;352:837-53.
4. 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.
5. Ohkubo Y, Kishikawa H, Araki E, Miyata T, Isami S, Motoyoshi S, Kojima Y, et al. *Intensive insulin therapy prevents the progression of diabetic microvascular complications in Japanese patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus: a randomized prospective 6-year study.* Diabetes Res Clin Pract 1995;28:103-17.

6 American Diabetes Association. *Standards of medical care in diabetes.* Diabetes Care 2009;31:S13-61.

7 Associazione Medici Diabetologi (AMD), Diabete Italia, Società Italiana di Diabetologia (SID). *Standard italiani per la cura del diabete mellito. Linee-guida e raccomandazioni.* Torino: Infomedica Srl 2007.

8 International Diabetes Federation. *Clinical Guidelines Task Force. Global Guideline for Type 2 Diabetes.* IDF 2005. http://www.idf.org/webdata/docs/IDF%20GGT2D.pdf

9 AACE Diabetes Mellitus Clinical Practice Guidelines task Force. *American Association of Clinical Endocrinologists Medical Guidelines for Clinical Practice for The management of Diabetes Mellitus.* Endocr Pract 2007;13:S3-68.

10 Mannucci E. *Riduzione di eventi micro- e macrovascolari nel paziente diabetico: una questione di riduzione glicemica o di approccio terapeutico?* Il Diabete 2008;(Suppl 3):17-21.

11 National Collaborating Centre for Chronic Conditions. *Type 2 diabetes. National clinical guideline for management in primary and secondary care (update).* London: Royal College of Physicians 2008.

12 Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, Heine RJ, Holman RR, Sherwin R, Zinman B. *Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy. A consensus statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes.* Diabetes Care 2006;29:1963-72.

13 Hirsch IB, Bergenstal RM, Parkin CG, Wright E, Buse JB. *A real-world approach to insulin therapy in primary care practice.* Clin Diabetes 2005;23:78-86.

14 Riddle MC, Rosenstock J, Gerich J. *The treat-to-target trial. Randomized addition of glargine or human NPH insulin to oral therapy of type 2 diabetic patients.* Diabetes Care 2003;26:3080-86.

15 Carlson MG, Campbell PJ. *Intensive insulin therapy and weight gain in IDDM.* Diabetes 1993;42:1700-7.

16 Carver C. *Insulin treatment and the problem of weight gain in type 2 diabetes.* The Diabetes Educator 2006;32:910-17.

Informazioni on line per il paziente sull'autocontrollo della glicemia

Gerardo Medea
Area Metabolica SIMG Brescia

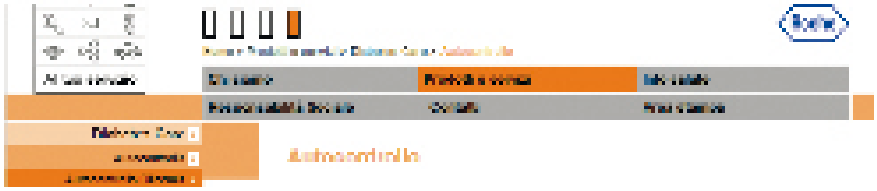
Informazioni specifiche per un'appropriata scelta del sistema per l'autocontrollo della glicemia sono reperibili all'interno dei siti delle aziende produttrici delle apparecchiature diagnostiche. In alcuni casi gli strumenti sono dotati di hardware e\o software in grado di trasferire i dati registrati sul computer e di gestirli.
Di seguito si riportano alcuni indirizzi internet:

HPS

http://www.multicarein.it/index.php
Produce uno strumento in grado di misurare glicemia, colesterolo totale e trigliceridi.

Roche diagnostic

http://www.roche-diagnostics.it/prodotti/Diabete/autocontrollo/Default.htm



CORRISPONDENZA
medea.gerardo@simg.it

Bayer

http://www.bayer.it/ebbsc/cms/it/Aree_di_business/Bayer_HealthCare/Diabetes_Care.html

Abbott

http://www.abbott.com/global/url/content/en_US/20.10:10/product/Products_A-Z_List.htm

Menarini

http://www.menarini.com/diagnostic_italy/italy/diagnostic/products/home_glucose_testing

Lifescan

http://www.lifescaneurope.com/it

Informazioni invece sull'argomento autocontrollo della glicemia (con approfondimenti di varia natura) sono sparse nei vari siti destinati ai pazienti e che trattano a 360° l'argomento diabete. Anche in questo caso si riportano gli indirizzi dei siti più conosciuti (il link si riferisce alla pagina che tratta dell'argomento autocontrollo).

Diabete.net

http://www.diabete.net/index.php?option=com_content&task=view&Itemid=366&id=23

http://www.diabete.net/index.php?option=com_content&task=view&id=1565&Itemid=279

A questo indirizzo è presente addirittura un quiz per i pazienti che si vogliono valutare sulle proprie conoscenze e abilità a proposito dell'automonitoraggio della glicemia

thesaurus AMD

http://www.thesaurus-amd.it/autocontrollo_glicemico/index.asp

Progetto diabete

http://www.progettodiabete.org/indice_ie1000.html?http://www.progettodiabete.org/NEWS/2007/n2007_056.html

Infine si segnala un documento ("raccomandazione AMD-SID sull'autocontrollo della glicemia") destinato sicuramente ai medici, ma che, per il linguaggio e la semplicità con cui è trattato, può essere tranquillamente letto (e compreso) anche dai pazienti diabetici. Molto utile per un uso appropriato delle strisce onde evitare sprechi ed eccessi.

http://www.aemmedi.it/linee-guida-e-raccomandazioni/pdf/2003-raccomandazioni-autocontrollo-glicemia.pdf

Raccomandazioni per il paziente sull'uso dell'autocontrollo domiciliare della glicemia

Gerardo Medea
Area Metabolica SIMG Brescia

1) Cos'è l'autocontrollo della glicemia?

Per autocontrollo domiciliare della glicemia si intende la possibilità di una persona diabetica di misurare la glicemia (automonitoraggio) in ambiente non sanitario (a casa, a scuola, sul lavoro, ecc.) e di saperne interpretare i risultati (autogestione). L'autocontrollo dovrebbe essere eseguito da quasi tutti i diabetici, ma con modalità e frequenza differenti in relazione alla terapia ed alle variegate situazioni cliniche.

2) Come si esegue l'autocontrollo della glicemia?

Gli strumenti per eseguire l'automonitoraggio sono il pungidito a scatto con relativi aghi e il reflettometro (o glucometro) con le relative strisce reattive. Oggi la tecnica di misurazione è molto semplificata: dopo aver punto con l'ago il polpastrello per ottenere una goccia di sangue, essa va applicata sulla striscia reattiva che verrà "letta" dal glucometro. Alcuni tipi di strisce sono in grado di "aspirare" la goccia di sangue, facilitando l'operazione che diventa così più pulita e precisa. È indispensabile, infine, una verifica periodica del corretto funzionamento degli strumenti in uso, così come una manutenzione ed una pulizia costanti.

3) A cosa serve l'autocontrollo della glicemia?

Conoscere la propria glicemia è una condizione essenziale per conoscere e gestire al meglio il proprio diabete. A tal proposito è indispensabile registrare sempre tutti i dati raccolti per poi presentarli e discuterli con il medico. L'obiettivo principale dell'autocontrollo glicemico è di prevenire o diagnosticare con rapidità un calo della glicemia (ipoglicemia) e quindi di intervenire con sollecitudine. Per tale motivo l'autocontrollo deve essere necessariamente effettuato da tutti quei pazienti che utilizzano farmaci capaci di provocare l'ipoglicemia (insulina e segretagoghi -> chiedere al medico se si assumono questi farmaci). Più in generale l'automonitoraggio fornisce utili informazioni per modificare la dieta, l'esercizio fisico, le dosi e la frequenza dei farmaci antidiabetici assunti (per l'insulina piccole modifiche possono essere gestite direttamente anche dal paziente). Infine, i dati dell'automonitoraggio possono aiutare il medico a scegliere la migliore terapia possibile per curare il diabete in modo da ricavarne la massima efficacia. In taluni casi le glicemia aiutano molto di più della stessa emoglobina glicata (che esprime la media delle glicemie degli ultimi due mesi). L'obiettivo è il miglioramento dei livelli di compenso glicemico a lungo termine.

4) Quando si effettua l'autocontrollo?

Di norma esso può essere effettuato a digiuno (almeno da 8 ore) oppure dopo mangiato ("glicemia post-prandiale") a distanza di due ore dall'inizio del pasto. Ogni tanto è necessario anche misurare la glicemia notturna (alle ore 2). Se c'è il sospetto di un calo della glicemia, essa va controllata in qualsiasi momento.

CORRISPONDENZA

medea.gerardo@simg.it

5) Qual è la frequenza consigliata dei controlli?

Essa è riassunta nella Tabella seguente (ma attenersi ad eventuali diverse indicazioni ricevute dal medico curante).

CHI	QUANTO	QUANDO
Pazienti in terapia insulinica	Controlli pari almeno al numero giornaliero di iniezioni insuliniche (da 1 a 4)	Prima di ogni iniezione e talvolta 2 ore dopo i pasti e alle 2-3 di notte
Pazienti in terapia con farmaci ipoglicemizzanti orali che possono provocare ipoglicemia (chiedere al medico se si è in trattamento con uno di questi farmaci)	Di norma 7 controlli alla settimana	a) Due controlli a digiuno e due 2 ore dopo i pasti in giorni diversi b) Un controllo a digiuno e 2 ore dopo un pasto ogni giorno
Pazienti in terapia con farmaci o con sola dieta senza rischio ipoglicemico (chiedere al medico se si è in trattamento con uno di questi farmaci)	L'efficacia dell'autocontrollo della glicemia in questa classe di pazienti non è stata dimostrata	Di regola non è necessario, ma è attuabile a giudizio del medico in situazioni particolari, con una frequenza più bassa rispetto al caso precedente

Nota: in caso di malattie acute (es. infezioni, febbre) o situazioni particolari (es. scompenso glicemico) può essere necessario aumentare il numero dei controlli, attenendosi però alle indicazioni\consigli ricevuti dal medico curante. Allo stesso modo, in caso di insorgenza di sintomi di ipoglicemia è necessario un immediato controllo (anche al di fuori dello schema indicato) per confermare la diagnosi ed eventualmente assumere subito lo zucchero.

6) Quali errori non bisogna commettere riguardo l'automonitoraggio della glicemia?

Sono da evitare determinazioni occasionali della glicemia attuate "per curiosità" non finalizzate al progetto di cura (prevenzione e diagnosi dell'ipoglicemia e\o monitoraggio della terapia). Tenere infine conto che le strisce costano al Sistema Sanitario Nazionale e quindi non è corretto utilizzarle per misurare la glicemia a terze persone non diabetiche.

Risposte ai precedenti questionari n. 4, vol. 8, 2008

La terapia con microinfusore: selezione e gestione del paziente • A. Girelli

1. La terapia con microinfusore

a. determina un aumento del fabbisogno insulinico
b. è maggiormente efficace nei pazienti con buoni valori di HbA_{1c} di partenza
c. aumenta il rischio di ipoglicemia grave
d. determina un calo di HbA_{1c} proporzionale al valore di HbA_{1c} in terapia MDI

2. Il deposito s.c. che si forma con l'infusione insulinica continua mediante microinfusore:

a. è sovrapponibile a quello che si forma con 2-3 somministrazioni/die di insulina ad azione intermedia
b. permette di mimare perfettamente la secrezione fisiologica del pancreas
c. è di modesta entità
d. quasi sempre si libera in modo poco prevedibile, risultando l'unico limite della terapia
e. viene assorbito per circa il 40% per via peritoneale

3. La terapia con microinfusore:

a. permette di saltare un pasto senza alterare l'equilibrio glicemico
b. adegua automaticamente la dose di insulina da somministrare in base alla glicemia del momento
c. permette una somministrazione insulinica completamente fisiologica
d. elimina il rischio di chetoacidosi
e. fa aumentare il rischio di ipoglicemie

4. Il microinfusore:

a. è controindicato in chi ha più di 60 anni
b. andrebbe applicato a tutti i diabetici di tipo 1, unico limite è il costo
c. permette una completa autonomia, tanto che il controllo glicemico è necessario solo in caso di malattia
d. trova applicazione nei casi di perdita della sensibilità all'ipoglicemia
e. non va applicato se il paziente è monocolo e/o privo di un arto e/o privo del diploma di scuola media inferiore

5. Per quanto riguarda l'educazione del paziente alla gestione della terapia, è giusto che il paziente:

a. apprenda la gestione del microinfusore autonomamente
b. sia studiato dal punto di vista metabolico in ambiente ospedaliero, quindi, se idoneo, possa iniziare la terapia, ma solo durante l'ospedalizzazione
c. sia trattato con molta rigidità per non pregiudicare il successo terapeutico
d. nei primi giorni della terapia non sia mai contattato dal medico, ai fini di responsabilizzarlo maggiormente
e. debba poter contare, specie all'inizio, su una assistenza 24 ore su 24

Il Medico di Medicina Generale e la diagnosi precoce del "piede diabetico". Approccio, strumentazione e manovre per far fronte adeguatamente, secondo EBM, a una necessità professionale importante e in tempi compatibili per la Medicina Generale • I. Paolini, M. Passamonti, A. Rossi, G. Medea

1. Qual è la percentuale di diabetici a rischio di sviluppare ulcere ai piedi?

a. 40%
b. 30%
c. 15%

2. Il test per la valutazione della sensibilità superficiale, effettuato con monofilamento, viene considerato positivo se:

a. il paziente risponde in modo improprio a due contatti su tre effettuati sulla pianta del piede
b. il paziente risponde in modo improprio a 3 contatti su 5 effettuati sul dorso del piede e caviglia
c. il paziente non avverte alcun contatto

3. Possiamo considerare altamente probabile un'arteriopatia degli arti inferiori se l'indice di Winsor (o indice caviglia-braccio) è uguale a:

a. 1,30
b. compreso tra 0,9 e 0,8
c. compreso tra 0,79 e 0,50
d. < a 0,50

4. Tra le seguenti deformità sottolineare almeno 4 situazioni tipiche, anche se non esclusive, della neuropatia diabetica:

a. sperone calcaneare
b. dita a martello o ad artiglio
c. callosità e/o ipercheratosi plantare
d. piattismo
e. arco plantare accentuato
f. dita sovrapposte
g. alluce valgo

Le emergenze endocrino metaboliche: il "Clinical Pathway" dell'Azienda Ospedaliera Universitaria "S. Martino" di Genova. Ruolo dell'infermiere esperto e applicazione di un percorso clinico assistenziale in un DEA di II livello • O. Curci, M.A. Comaschi

1. Qual è il tasso di mortalità della chetoacidosi diabetica?

a. il 10%
b. il 5%
c. il 20%
d. nessuna

2. Quando viene codificata in rosso una chetoacidosi?

a. quando il pH è > 7,4
b. quando il pH è < 7,2
c. quando c'è dolore addominale
d. quando c'è vomito

3. Qual è il trattamento elettivo dell'ipoglicemia in un soggetto cosciente?

a. infusione ev di glucosio al 33%
b. somministrazione di saccarosio per os sciolto in acqua
c. iniezione im di glucagone
d. insulina sc

4. Quali sono i segni clinici dell'insufficienza surrenalica?

a. disidratazione, iperpigmentazione cutanea, iponatremia
b. disidratazione, iperpigmentazione cutanea, ipokaliemia
c. disidratazione, pallore, ipernatriemia
d. ipoglicemia, ipertensione arteriosa