

Aggiornamento e Formazione in Diabetologia e Malattie Metaboliche

Direttori Scientifici

M. Comaschi, G. Medea

Comitato di Redazione

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

Presidente AMD

U. Valentini

Presidente SIMG

C. Cricelli

Direttore Responsabile

Patrizia Alma Pacini

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

Edizione

Pacini Editore S.p.A.

Via Gherardesca 1 • 56121 Ospedaletto (Pisa)

Tel. 050 313011 • Fax 050 3130300

E-mail: Pacini.Editore@pacinieditore.it

www.pacinieditore.it

Staff Marketing Pacini Editore Medicina

Andrea Tognelli

Medical Project - Marketing Director

Tel. 050 3130255

atognelli@pacinieditore.it

Fabio Poponcini

Sales Manager

Tel. 050 3130218

fpoponcini@pacinieditore.it

Manuela Mori

Customer Relationship Manager

Tel. 050 3130217

mmori@pacinieditore.it

Editorial Office

Lucia Castelli

Tel. 050 3130224

lcastelli@pacinieditore.it

Stampa

Industrie Grafiche Pacini • Ospedaletto (Pisa)

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

PACINIeditore
MEDICINA

Editoriale

Alterazioni dell'assetto lipidico nel diabete di tipo 2

E. Manzato..... 3

Sezione formativa – Articolo 1

Le disfunzioni tiroidee cosiddette subcliniche

M. Bevilacqua, M. Passamonti, V. Colombo 10

Sezione formativa – Articolo 2

Diabete e comorbilità

A. De Micheli, M. Comaschi..... 17

Articolo di aggiornamento

Retinopatia diabetica

M. Porta 26

Caso clinico

L'ipotiroidismo di Francesca: una storia a lieto fine

E. Tabaglio..... 33

Report Congressi e Convegni

II Congresso Regionale della Società Italiana di Medicina
Generale in Sicilia

U. Alecci..... 36

Notizie dal web

Tiroide, linee guida ... dal WEB

M. Passamonti 37

Pagina per il paziente

Diabete e viaggi

F. Peditto, C. Bonfiglio..... 38

Sezione di autovalutazione

Risposte ai precedenti questionari 40

NORME REDAZIONALI

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

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

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

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

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

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

Norme generali

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

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

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

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

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

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

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

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

Esempi di corretta citazione bibliografica per:

Articoli e riviste:

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

Libri:

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

Capitoli di libri o atti di Congressi:

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

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

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

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

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

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

Norme specifiche per le singole rubriche

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

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

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

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

Report Congressi: sono previste 5 cartelle da 2000 battute.

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

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

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

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

Abbonamenti

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

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

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

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

MeDia Aggiornamento e Formazione in Diabetologia e Malattie Metaboliche Pacini Editore S.p.A., via Gherardesca 1, 56121 Ospedaletto (PI)

Tel. 050 313011 - Fax 050 3130300

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

In copertina: Ancona

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

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

Introduzione

L'alta frequenza con la quale i pazienti diabetici vanno incontro a complicanze cardiovascolari ha spinto alla ricerca sempre più approfondita dei possibili meccanismi responsabili di queste complicanze. Tra i principali fattori di rischio cardiovascolare nei diabetici vi sono senz'altro le alterazioni lipidiche¹. Il fatto che correggendo la dislipidemia si possano ridurre gli eventi cardiovascolari nei diabetici impone al medico nella sua pratica clinica di avere un'attenzione particolare verso questo aspetto terapeutico. In questo articolo verranno delineati i principali aspetti delle alterazioni dell'assetto lipidico nel diabete di tipo 2 con particolare riferimento alle implicazioni pratiche.

Controllo glicemico e lipoproteine

È ben noto da tempo che uno dei segni caratteristici dello scompenso glicemico nel diabete è la presenza di ipertrigliceridemia. In caso di grave carenza insulinica si verifica una riduzione dell'attività della lipasi lipoproteica che può portare non solo ad un ridotto catabolismo delle VLDL (con ipertrigliceridemia più o meno marcata), ma nei casi più gravi anche alla presenza in circolo di chilomicroni, con massiva ipertrigliceridemia e rischio di crisi dolorose addominali se non di franche pancreatiti².

È chiaro quindi che una corretta valutazione del quadro lipidico ai fini della prevenzione cardiovascolare in un paziente diabetico può essere fatta solo dopo che si sia raggiunto e mantenuto per qualche tempo (settimane se non qualche mese) un adeguato controllo glicemico (Tab. I). I farmaci che vengono utilizzati per ridurre le glicemie hanno anche un effetto sui lipidi. Questo effetto può essere più o meno marcato. Mentre l'insulina è di fondamentale importanza nel mantenere livelli adeguati di lipasi lipoproteica, è al tempo stesso importante nel ridurre la lipolisi periferica e quindi nel ridurre il carico

Alterazioni dell'assetto lipidico nel diabete di tipo 2

Nel paziente con diabete di tipo 2 i lipidi plasmatici sono spesso alterati e questo comporta importanti conseguenze cardiovascolari

di acidi grassi liberi che entrano in circolo e che possono eventualmente essere disponibili nel fegato per la sintesi lipidica.

Tra gli ipoglicemizzanti orali è bene ricordare che le solfaniluree non sembrano avere specifiche azioni sui lipidi, se non quelle legate al miglioramento del controllo metabolico del diabete. Discorso diverso vale invece per la metformina alla quale viene riconosciuta un'azione ipotrigliceridemizzante. Di questa particolare caratteristica della metformina si può ovviamente trarre vantaggio nell'impostazione terapeutica dei pazienti diabetici.

Fisiopatologia delle lipoproteine nel diabete di tipo 2

Non si possono comprendere i meccanismi fondamentali che portano allo sviluppo delle dislipidemie tipiche del diabete se non si tiene conto di alcuni basilari concetti del metabolismo lipoproteico. In particolare, occorre ricordare che le lipoproteine sono delle macromolecole molto complesse e molto grandi, formate da molecole (colesterolo, trigliceridi, fosfolipidi e proteine) eterogenee tra loro. Mentre le molecole dei trigliceridi e del colesterolo esterificato sono fortemente idrofobiche e per niente solubili in acqua, altre (come il colesterolo non esterificato o libero, i fosfolipidi e le apolipoproteine) lo

Enzo Manzato

Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche, Università di Padova

Corrispondenza

enzo.manzato@unipd.it

Aggiornamento e Formazione in Diabetologia e Malattie Metaboliche

MEDIA

Tabella I. Indicazione schematica delle principali alterazioni lipidiche osservabili nei pazienti diabetici in rapporto al grado di controllo metabolico.

Alterazioni lipidiche nel diabete					
	CT	TG	VLDL	LDL	HDL
TIPO 1					
buon controllo	=	=	=	=	= 0 ↑
scarso controllo	= 0 ↑	↑ 0 ↑↑	↑ 0 ↑↑	= 0 ↑	↓
TIPO 2					
buon controllo	= 0 ↑	= 0 ↑	= 0 ↑	=	= 0 ↓
scarso controllo	↑	↑ 0 ↑↑	↑ 0 ↑	↓ 0 = 0 ↑	↓

sono meno e quindi sono più facilmente solubili o trasportabili nell'ambiente plasmatico, che è acquoso.

Nel diabete, a causa dell'insulino-resistenza, si verifica un incremento dell'afflusso di acidi grassi liberi al fegato con una conseguente maggior sintesi epatica di trigliceridi che vengono poi secreti nelle VLDL. L'aumento della sintesi delle VLDL è favorito anche da una minore inibizione della produzione dell'apoproteina B100 da parte dell'insulina (fenomeno questo che rientra nel quadro più generale della insulino-resistenza epatica)³.

Anche il catabolismo delle lipoproteine ricche in trigliceridi (sia chilomicroni che VLDL) viene rallentato nel diabete in conseguenza di una riduzione dell'attività dell'enzima lipolitico per eccellenza, cioè della lipasi lipoproteica. La conseguenza di questo porta ad una permanenza prolungata in circolo non solo di chilomicroni e di VLDL ma anche dei loro *remnants*, che altro non sono se non il prodotto di un catabolismo parziale ed incompleto delle lipoproteine originariamente secrete rispettivamente da intestino e fegato (Fig. 1). Peraltro, è ormai accertato che i *remnants* di queste lipoproteine hanno un significativo ruolo aterogeno e quindi questa alterazione non è priva di conseguenze sul piano del rischio cardiovascolare.

Il permanere in circolo di lipoproteine con un elevato contenuto di trigliceridi innesca alcuni altri meccanismi con conseguente aumento delle potenzialità aterogene delle altre lipoproteine. Infatti, in presenza di un aumento dei trigliceridi trasportati nel plasma entrano in gioco delle proteine che facilitano lo scambio dei lipidi apolari (colesterolo esterificato e trigliceridi) tra le diverse particelle proteiche. Queste proteine "scambiatri-

ci" di lipidi sono note come *Lipid Transfer Proteins* (LTP) ed in pratica facilitano il passaggio di una molecola di trigliceridi da una lipoproteina ricca in trigliceridi (come i chilomicroni o le VLDL) ad una povera in trigliceridi (come LDL o HDL) (Fig. 2).

La molecola di trigliceridi va a trovare posto nel core idrofobico (al riparo dell'ambiente acquoso circostante) delle LDL o HDL, ma per far posto alla nuova molecola arrivata, una molecola di colesterolo esterificato (idrofobico), viene trasferita dalle LDL o HDL alle lipoproteine ricche in trigliceridi. In conseguenza di ciò si viene quindi ad attuare uno scambio alla pari di una molecola di trigliceridi per una di colesterolo. Ci si viene quindi a trovare con lipoproteine delle classi LDL ed HDL arricchite di trigliceridi che diventano substrati specifici per la lipasi epatica. Questa lipasi provvede a rimuovere soprattutto i trigliceridi, non solo dai *remnants*, ma anche, come in questo caso, da LDL e HDL arricchite in trigliceridi².

La rimozione dei trigliceridi (che si trovano sempre nel centro, idrofobico, delle lipoproteine) porta ad una riduzione del diametro di queste lipoproteine, che divengono quindi più piccole e che, avendo perso una quota lipidica (che è poco densa), aumentano anche di densità. Il meccanismo qui descritto è quindi alla base della formazione sia delle LDL piccole e dense, sia delle HDL₃ (una sottoclasse di HDL piccole e dense).

Sono stati descritti due diversi profili di LDL, indicati come pattern A e B. Nel pattern A si trovano LDL più grandi e meno dense e nel plasma vi sono bassi livelli di trigliceridi con alto colesterolo HDL. Nel pattern B vi sono LDL piccole e dense, con trigliceridi più alti e più basso colesterolo HDL².

Il rapporto esistente tra i valori di trigliceridi totali del plasma e le caratteristiche delle LDL è stato osservato ormai da tempo e costituisce una costante del metabolismo lipidico: in definitiva all'aumentare del valore della

Figura 1. Schema dei più importanti passaggi del metabolismo lipidico interessati da modificazioni nel diabete.

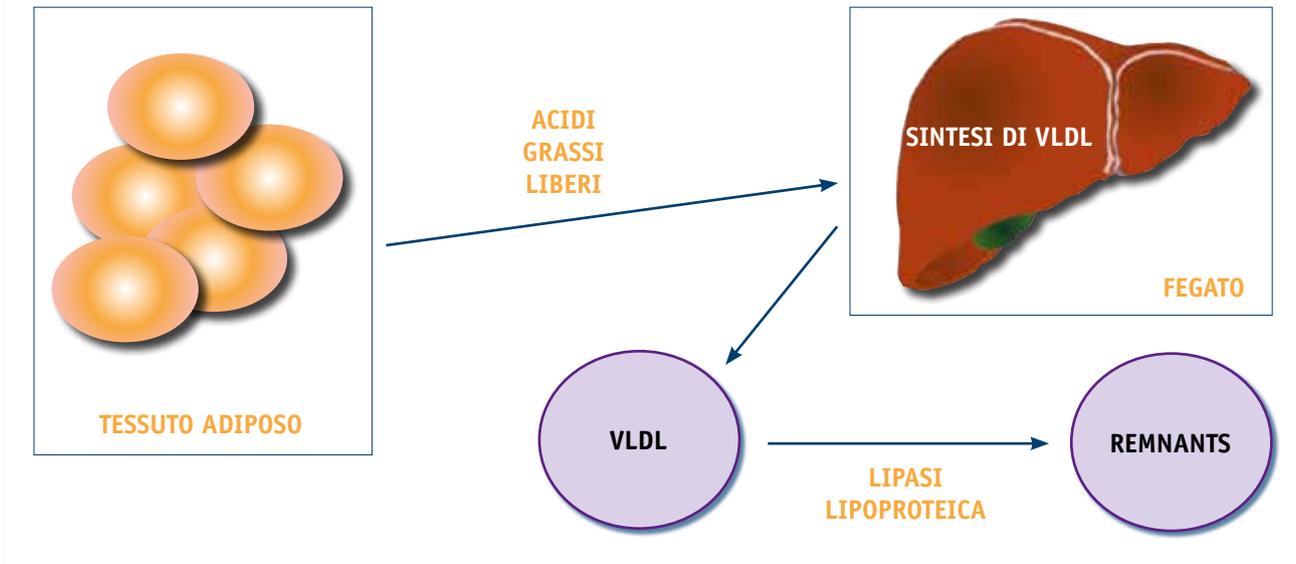
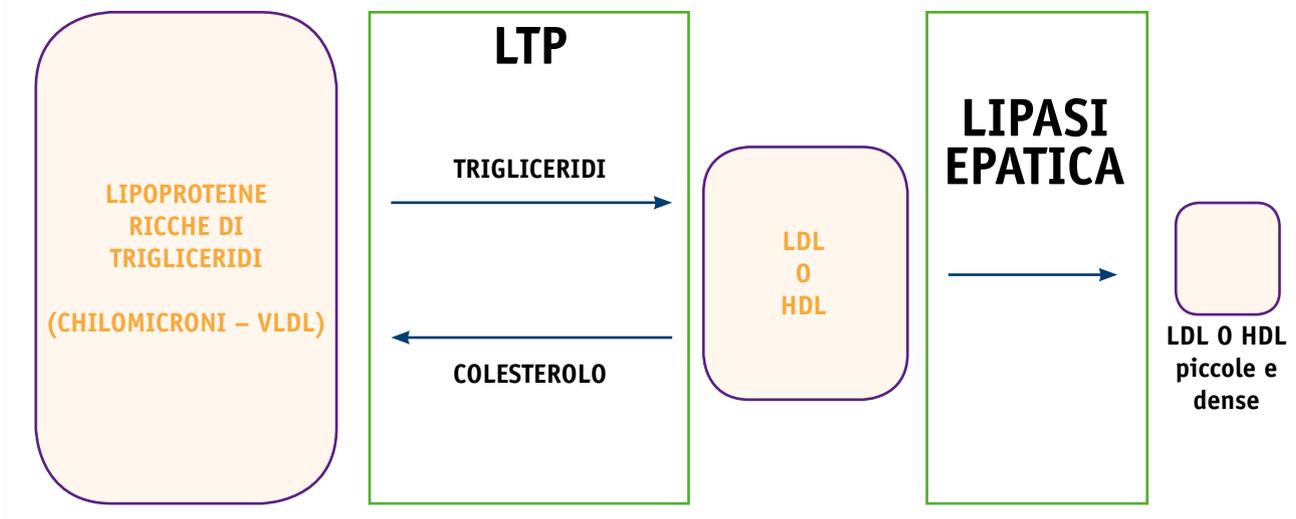


Figura 2. Schema dei più importanti rimaneggiamenti ai quali vanno incontro le lipoproteine circolanti nel plasma nei pazienti diabetici (LTP: *Lipid Transfer Protein*).



trigliceridemia sia le LDL che le HDL vanno incontro a rimaneggiamenti (in parte mediati dagli scambi lipidici ed in parte dalle attività enzimatiche lipasiche) per cui divengono più piccole e più dense^{4,5}. Le conseguenze biologiche di queste modificazioni sono purtroppo tutte in senso negativo e queste potrebbero essere le basi per spiegare perché l'aumento dei trigliceridi sia, soprattutto nei diabetici, un fattore di rischio cardiovascolare⁶.

Le alterazioni lipidiche sono facilitate nei pazienti diabetici per altre due cause. La prima è la frequente associazione della malattia diabetica con l'obesità, condizione che di per sé favorisce una maggiore sintesi lipoproteica. È peraltro difficile distinguere quanto delle alterazioni lipoproteiche sia da ascrivere al diabete di per sé o alla obesità, perché si tratta di due situazioni entrambe associate ad insulino-resistenza⁷.

Il secondo fattore che contribuisce alla presenza di dislipidemia nel diabete di tipo 2 è la notevole frequenza con la quale questa forma di diabete si associa ad alterazioni geneticamente determinate del metabolismo lipidico. Le più frequenti alterazioni di questo tipo sono l'ipertrigliceridemia familiare e l'iperlipidemia combinata familiare⁸. In questi casi anche il miglior controllo metabolico glucidico non porta ad una normalizzazione dei valori di trigliceridi. A questa ipertrigliceridemia si associa quasi di regola anche una riduzione del colesterolo HDL.

Anche ai fini della prescrivibilità dei farmaci ipolipidizzanti (in particolare di acidi grassi polinsaturi della serie omega-3 o dei fibrati) è importante saper riconoscere nei pazienti diabetici (soprattutto di tipo 2) l'eventuale associazione con forme genetiche di dislipidemia come l'ipertrigliceridemia familiare e l'iperlipidemia familiare combinata.

Rapporti tra dislipidemie e vasculopatie

Gli studi epidemiologici hanno rilevato che nei diabetici di tipo 2 i valori lipidici sono dei predittori degli eventi vascolari¹⁻⁶. Vi è infatti una relazione positiva tra colesterolo totale e colesterolo LDL ed eventi coronarici; inoltre, è chiaro che il colesterolo HDL costituisce un fattore protettivo nei confronti di tali eventi. In maniera discordante rispetto alle popolazioni non diabetiche, nei diabetici assumono un ruolo significativo di fattore di rischio vascolare anche i valori dei trigliceridi⁶.

Occorre comunque ricordare che a pari concentrazioni di colesterolo totale o LDL l'incidenza di eventi vascolari è nettamente superiore tra i diabetici rispetto ai non diabetici. Questa osservazione dimostra che il danno vascolare provocato dal colesterolo nel diabetico è più grave rispetto al non diabetico. Una spiegazione di tale osservazione, oltre a tenere conto dei fattori aterogeni specifici della malattia diabetica (come l'iperglicemia o lo stress ossidativo), va ovviamente cercata anche nel fatto

Tabella II. Suggerimenti dell'American Diabetes Association per la terapia ipolipidemizzante nei pazienti diabetici⁹.

Nei pazienti diabetici senza malattia cardiovascolare:

- obiettivo primario LDL < 100 mg/dl
- per i pazienti di età > 40 anni è raccomandata terapia con statine in modo da ridurre le LDL di circa il 30-40% indipendentemente dai valori basali di colesterolo LDL
- per i pazienti di età < 40 anni ma a rischio aumentato a causa della presenza di altri fattori di rischio cardiovascolare e che non raggiungono gli obiettivi terapeutici per quanto riguarda i valori lipidici con le sole modificazioni delle abitudini di vita, è appropriata una terapia farmacologica

Nei pazienti diabetici con malattia cardiovascolare:

- tutti i pazienti dovrebbero essere trattati con una statina in modo da ottenere una riduzione del colesterolo delle LDL di circa il 30-40%
- è una opzione raggiungere valori di LDL colesterolo < 70 mg/dl usando dosi alte di statina
- dovrebbe essere presa in considerazione una riduzione dei trigliceridi a meno di 150 mg/dl e l'aumento delle HDL sopra 40 mg/dl nell'uomo e sopra 50 mg/dl nella donna
- la riduzione dei trigliceridi e l'aumento delle HDL con un fibrato si associano con una riduzione degli eventi cardiovascolari nei pazienti con segni clinici di malattia cardiovascolare, basse HDL e valori di LDL quasi normali
- una terapia di combinazioni associando le statine ad altri farmaci ipolipidemizzanti può rendersi necessaria per ottenere gli obiettivi dei valori lipidici ma non è stata valutata in studi di prevenzione per quanto riguarda la riduzione degli eventi cardiovascolari, né per gli aspetti di sicurezza

prima ricordato che le lipoproteine dei pazienti diabetici sono alterate non solo sul piano quantitativo ma molto spesso anche su quello qualitativo, per la presenza di lipoproteine piccole e dense.

Le LDL più piccole e più dense (pattern B) avrebbero una maggiore capacità aterogena perché sono più facilmente ossidabili di quanto non lo siano le LDL più grandi, perché più facilmente si infiltrano nel subendotelio, perché hanno una maggiore affinità di legame con i glicosaminoglicani della parete arteriosa rispetto alle normali LDL ed anche perché, avendo una minore affinità per i loro recettori, restano in circolo per un tempo prolungato. Dall'altra parte le HDL piccole e dense sarebbero meno efficienti nel trasporto inverso del colesterolo ed avrebbero minori capacità antiossidative ed antinfiammatorie delle normali HDL².

Terapia ipolipidemizzante

Come per qualsiasi dislipidemia la terapia ipolipidemizzante nei pazienti diabetici non può prescindere da adeguate misure igienico-dietetiche volte soprattutto al controllo del peso corporeo, alla riduzione della quota di grassi saturi e di zuccheri semplici, avendo di mira non solo la riduzione della trigliceridemia ma spesso anche della colesterolemia LDL⁹.

Viste le caratteristiche della dislipidemia tipica del paziente diabetico viene spontaneo ritenere che i farmaci di elezione per la terapia di queste dislipidemie siano quelli ipotrigliceridemizzanti, cioè fibrati ed acidi grassi polinsaturi della serie omega-3¹⁰. I fibrati, grazie alla loro azione di stimolo di alcuni recettori nucleari (PPAR), sono in grado di ridurre i trigliceridi facendo aumentare in modo significativo le HDL. Gli acidi grassi polinsaturi della serie omega-3, probabilmente attraverso interazioni con l'espressione di alcuni geni, riducono la sintesi epatica di trigliceridi e quindi trovano un loro specifico impiego (alla dose di 2-4 g al giorno) nelle ipertrigliceridemie¹¹.

Nel caso vi sia la necessità (peraltro molto frequente) di ridurre contemporaneamente sia le LDL che i trigliceridi, è necessario ricorrere all'associazione di una statina con un fibrato (con un aumento peraltro della possibile incidenza di eventi avversi muscolari) oppure di una statina con gli acidi grassi polinsaturi della serie omega-3 (associazione priva di effetti collaterali specifici).

Per quanto riguarda i farmaci per la terapia dell'iperglicemia o dell'insulino-resistenza è già stato detto dell'utilità ipotrigliceridemizzante della metformina; anche tra i glitazonici ve ne sarebbero alcuni con una più spiccata azione ipolipidemizzante¹².

Le statine (farmaci che riducono la sintesi epatica del colesterolo) restano però la classe di ipolipidemizzanti più frequentemente indicata per la riduzione delle LDL nei pazienti diabetici, dal momento che proprio la riduzione delle LDL è l'obiettivo primario della terapia ipolipidemizzante in questi pazienti⁹.

Recentemente si è reso disponibile anche in Italia uno specifico inibitore dell'assorbimento intestinale del colesterolo, l'ezetimibe. Questo farmaco, in particolare se usato in associazione con una statina, ne potenzia l'efficacia ipocolesterolemizzante e permette ad una maggiore percentuale di pazienti (anche tra i diabetici) di raggiungere gli obiettivi della loro terapia ipocolesterolemizzante¹⁰.

Terapia ipolipidemizzante e prevenzione cardiovascolare

L'interesse per le dislipidemie dei pazienti diabetici sarebbe puramente accademico se non vi fosse la possibilità di prevenire le complicanze vascolari di questi pazienti mediante un intervento ipolipidemizzante. Questa possibilità è stata ben documentata e rientra tra le corrette condotte di trattamento suggerite per i pazienti diabetici anche dalle più recenti linee guida in proposito^{9 13}.

I farmaci ipolipidemizzanti che hanno dimostrato di poter ridurre gli eventi vascolari nei pazienti diabetici sono stati le statine ed i fibrati.

L'analisi dei sottogruppi dei diabetici di alcuni grandi studi di prevenzione della coronaropatia con terapia ipolipidemizzante (HHS, AFCAPS, 4S, CARE, LIPID, VA-HIT, HPS, CARDS, ASCOT-LLA) mostra che la correzione della dislipidemia ed in particolare la riduzione del colesterolo totale (e LDL) o l'aumento delle HDL in pazienti coronaropatici con diabete di tipo 2, ottiene una riduzione dei nuovi eventi coronarici maggiori, così come avviene in soggetti non diabetici^{9 14}.

Nello studio del cuore di Helsinki (*Helsinki Heart Study*, studio di prevenzione primaria) è stato valutato l'effetto del gemfibrozil nella prevenzione delle coronaropatie: tra i diabetici la percentuale di eventi coronarici nei soggetti trattati con il farmaco è stata del 3,4%, mentre in quelli trattati con il placebo la stessa percentuale è risultata del 10,5%; la bassa numerosità degli eventi rende questa differenza percentuale non statisticamente significativa.

Nello studio 4S (*Scandinavian Simvastatin Survival Study*) sono stati inclusi 202 pazienti diabetici. Nei diabetici a placebo si sono verificati eventi cardiovascolari maggiori in 44 pazienti (per un totale di 578 eventi), mentre nel gruppo a simvastatina tali eventi hanno in-

teressato 24 pazienti (totale 407 eventi). Nei diabetici il trattamento con simvastatina ha ridotto il rischio di eventi cardiovascolari maggiori del 55% ($p = 0,002$). Nello studio CARE (*Cholesterol and Recurrent Events*) sono stati inclusi 586 pazienti diabetici. Eventi coronarici maggiori si sono verificati nel 37% dei diabetici a placebo e nel 29% di quelli trattati con il farmaco. La riduzione del rischio nel gruppo dei diabetici è stata del 25% ($p = 0,05$).

Nello studio LIPID (*Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease*) il sottogruppo dei pazienti diabetici ha dimostrato una riduzione degli eventi cardiovascolari per effetto della terapia ipolipidemizzante, anche se questa riduzione non è risultata statisticamente significativa.

Nello studio VA-HIT (*Veterans Administration HDL Intervention Trial*) pazienti coronaropatici con colesterolo LDL < 140 mg/dl, ma con colesterolo HDL < 40 mg/dl, sono stati trattati con gemfibrozil: i pazienti trattati con il farmaco (soprattutto il sottogruppo dei diabetici) hanno presentato una significativa riduzione di nuovi eventi cardiovascolari.

Nello studio HPS (*Heart Protection Study*) tra i pazienti con diabete e con segni di cardiopatia ischemica la simvastatina ha ridotto gli eventi vascolari dal 37,8 al 33,4%; tra i diabetici senza segni di malattia vascolare la simvastatina ha ridotto gli stessi eventi dal 13,5 al 9,3% ($p = 0,0003$)¹⁵.

Nello studio CARDS (*Collaborative Atorvastatin Diabetes Study*) il trattamento con atorvastatina per 3,9 anni ha dimostrato che nei pazienti diabetici senza storia clinica di malattia vascolare, con un fattore di rischio (ipertensione, retinopatia, microalbuminuria o proteinuria, fumo) e con colesterolo LDL ≤ 160 mg/dl, si riduce il rischio relativo di eventi cardiovascolari maggiori del 37% ($p < 0,001$), quello di ictus del 48% ($p = 0,016$) e la mortalità totale del 27% ($p = 0,059$)¹⁶.

Nello studio ASCOT-LLA (*Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid Lowering Arm*) pazienti ipertesi, senza pregressa patologia coronarica, ma con almeno tre fattori di rischio vascolare, sono stati trattati con atorvastatina 10 mg al giorno e dopo 3,3 anni di follow-up il gruppo dei pazienti diabetici aveva un colesterolo LDL di circa 40 mg/dl più basso rispetto ai controlli con una frequenza di eventi cardiovascolari maggiori o procedure di rivascolarizzazione del 9,2% tra i trattati e dell'11,9% nel gruppo placebo ($p = 0,036$)¹⁷.

Una meta-analisi di 14 studi di intervento condotti con le statine su 90.056 pazienti, nei quali erano inclusi 18.686 diabetici, ha confermato l'utilità di questi farmaci per la prevenzione vascolare anche nei diabetici¹⁴. Ed è stato inoltre osservato che una terapia ipo-

colesterolemizzante intensiva con statina in diabetici coronaropatici dà risultati migliori di una normale terapia¹⁸.

A fronte di questi incoraggianti risultati è necessario peraltro ricordare che in alcuni altri studi specificamente rivolti ai diabetici la prevenzione cardiovascolare con farmaci ipolipidemizzanti non ha dato i risultati sperati.

Nello studio FIELD (*Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes*) diabetici con o senza vasculopatia, con colesterolo totale compreso tra 115 e 250 mg/dl, sono stati trattati con placebo o con 200 mg/dì di fenofibrato per circa 5 anni. Gli eventi coronarici non sono risultati significativamente differenti nei due gruppi, ma si sono significativamente ridotti nel gruppo a fenofibrato gli eventi cardiovascolari totali, in particolare per un minor numero di infarti miocardici non fatali e di rivascolarizzazioni. In questo studio un numero consistente di pazienti a placebo aveva intrapreso comunque una terapia con statine¹⁹.

In altri due studi, uno su diabetici in terapia dialitica (4D, *Deutsche Diabetes Dialyse Studie*) ed uno su diabetici in prevenzione primaria (ASPEN, *Atorvastatin Study for Prevention of Coronary in NIDDM*) l'uso di una statina non ha portato a risultati significativi nel gruppo trattato rispetto a quello a placebo^{20,21}. Occorrerà cercare di capire per quali ragioni i risultati di questi studi non siano in linea con quelli precedentemente citati. Anche uno studio con un glitazonico non ha dato risultati statisticamente significativi (PROACTIVE, *Prospective Pioglitazone Clinical Trial in Macrovascular Events*)²².

Conclusioni

Le linee guida per la prevenzione della macroangiopatia nei diabetici suggeriscono di mantenere nel diabetico coronaropatico un colesterolo LDL almeno inferiore a 100 mg/dl, altrettanto fa il recente *Adult Treatment Panel III* del NCEP-USA, che considera i diabetici come pazienti da trattare con gli stessi criteri della prevenzione secondaria^{9,13}. La prevenzione cardiovascolare nel paziente diabetico va comunque fatta tenendo conto della globalità dei suoi fattori di rischio.

Le dislipidemie del paziente diabetico costituiscono un frequente riscontro clinico e sono particolarmente importanti perché la loro terapia permette di ridurre le più frequenti complicanze di questi pazienti, cioè quelle cardiovascolari. Un'adeguata comprensione dei loro meccanismi ed un uso appropriato dei farmaci ipolipidemizzanti contribuiscono a migliorare la qualità di vita di questi pazienti.

Bibliografia

- 1 Stamler J, Vaccaro O, Neaton JD, Wentworth D, for Multiple Risk Factor Intervention Trial Research Group. *Diabetes, other risk factors, and 12-yr cardiovascular mortality for men screened in the Multiple Risk Factor Intervention Trial*. *Diabetes Care* 1993;16:434-44.
- 2 Krauss RM. *Lipids and lipoproteins in patients with type 2 diabetes*. *Diabetes Care* 2004;27:1496-504.
- 3 Taskinen MR. *Diabetic dyslipidaemia: from basic research to clinical practice*. *Diabetologia* 2003;46:733-49.
- 4 Manzato E, Zambon S, Zambon A, Cortella A, Sartore G, Crepaldi G. *Levels and physico-chemical properties of lipoprotein subclasses in moderate hypertriglyceridemia*. *Clin Chim Acta* 1993;219:57-65.
- 5 Comaschi M, Coscelli C, Cucinotta D, Malini P, Manzato E, Nicolucci A, et al. *Cardiovascular risk factors and metabolic control in type 2 diabetic subjects attending outpatient clinics in Italy. The SFIDA (survey of risk factors in Italian diabetic subjects by AMD) study*. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2005;15:204-11.
- 6 Turner RC, Millns H, Neil HAW, Stratton IM, Manley SE, Matthews DR, et al. *Risk factors for coronary artery disease in non-insulin dependent diabetes mellitus (UKPDS: 32)*. *BMJ* 1998;316:823-8.
- 7 Carr MC, Brunzell JD. *Abdominal obesity and dyslipidemia in the metabolic syndrome: importance of type 2 diabetes and familial combined hyperlipidemia in coronary artery disease risk*. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:2601-6.
- 8 Durrington P. *Dyslipidaemia*. *Lancet* 2003;362:717-29.
- 9 American Diabetes Association. *Standards of medical care in diabetes*. *Diabetes Care* 2006;29(Suppl 1):S4-S85.
- 10 Pahan K. *Biomedicine and diseases: lipid-lowering drugs*. *Cell Mol Life Sci* 2006;64:745-54.
- 11 Seo T, Blaner WS, Deckelbaum RJ. *Omega-3 fatty acids: molecular approaches to optimal biological outcomes*. *Curr Opin Lipidol* 2005;16:11-9.
- 12 Goldberg RB, Kendall DM, Deeg MA. *Comparison of lipid and glycemic effects of pioglitazone and rosiglitazone in patients with type 2 diabetes and dyslipidemia*. *Diabetes Care* 2005;28:1547-54.
- 13 Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. *Executive summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III)*. *JAMA* 2001;285:2486-503.
- 14 Cholesterol Treatment Trialists Collaborators. *Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90 056 participants in 14 randomised trials of statins*. *Lancet* 2005;366:1267-75.
- 15 Heart Protection Study Collaborative Group. *MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol-lowering with simvastatin in 5963 people with diabetes: a randomised placebo-controlled trial*. *Lancet* 2003;361:2005-12.
- 16 Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN, Hitman GH, Neil AW, Shona J, et al. *Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicentre randomised placebo-controlled trial*. *Lancet* 2004;364:685-96.
- 17 Sever PS, Poulter NR, Dahlof B, Wedel H, Collins R, Beevers G, et al. *Reduction in cardiovascular events with atorvastatin in 2532 patients with type 2 diabetes: Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial – Lipid-Lowering Arm (ASCOT-LLA)*. *Diabetes Care* 2005;28:1151-7.
- 18 Shepherd J, Barter P, Carmena R, Deedwania P, Fruchart J-C, Haffner S, et al. *Effect of lowering ldl cholesterol substantially below currently recommended levels in patients with coronary heart disease and diabetes*. *Diabetes Care* 2006;29:1220-6.
- 19 The FIELD study investigators. *Effects of long-term fenofibrate therapy on cardiovascular events in 9795 people with type 2 diabetes mellitus (the FIELD study): randomised controlled trial*. *Lancet* 2005;366:1849-61.
- 20 Wanner C, Krane V, März W, Olschewski M. *Atorvastatin in patients with type 2 diabetes mellitus undergoing hemodialysis*. *N Engl J Med* 2005;353:238-48.
- 21 Knopp RH, D'enden M, Smilde JG, Pocock SJ, on behalf of the ASPEN study group. *Efficacy and safety of atorvastatin in the prevention of cardiovascular end points in subjects with type 2 diabetes. The Atorvastatin study for prevention of coronary heart disease endpoints in non-insulin-dependent diabetes mellitus (ASPEN)*. *Diabetes Care* 2006;29:1478-85.
- 22 Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DJA, Erdmann E, Massi-Benedetti M, Moules IK, et al. *Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROACTIVE Study (PROspective pioglitazone Clinical Trial In macroVascular Events): a randomised controlled trial*. *Lancet* 2005;366:1279-89.

Le disfunzioni tiroidee cosiddette subcliniche

Parole chiave

Ipotiroidismo subclinico • Ipertiroidismo subclinico • Tireotropina (TSH) • Medicina Generale

Key words

Subclinical hypothyroidism • *Subclinical hyperthyroidism* • *Serum Thyroid-stimulating hormone (TSH)* • *General Practice*

Riassunto

I livelli di ormoni tiroidei sono valutati nel sangue periferico, tuttavia non abbiamo un indice attendibile della effettiva loro presenza negli organi bersaglio. La misurazione della tireotropina (TSH) associata a quella degli ormoni tiroidei ci permette di stabilire se la "impregnazione" ormonale a livello di una parte del Sistema Nervoso Centrale (ipotalamo-ipofisi) è adeguata. La misurazione del TSH ha un'altissima sensibilità e in condizioni normali riflette l'"impregnazione" di ormoni tiroidei. Con il termine di ipotiroidismo subclinico si intende la presenza di livelli anomali di TSH (range di normalità: tra 0,45 e 4,50 $\mu\text{U/ml}$), compresi tra 4,5 e 10 $\mu\text{U/ml}$ e in presenza di livelli normali di tiroxina libera e triiodotironina libera. Il tasso di progressione della malattia verso l'ipotiroidismo secondario conclamato sembra essere solo del 5% all'anno per cui si ritiene che in molti pazienti l'ipotiroidismo subclinico sia stabile nel tempo. In sintesi, valori di TSH > 4,5 sono indicativi di progressione e quindi dovrebbero essere rivalutati. Vi sono insufficienti evidenze epidemiologiche che tali valori pos-



sano associarsi a problemi cardiovascolari, ad elevazione del colesterolo LDL, alle disfunzioni cardiache tipiche dell'ipotiroidismo conclamato e naturalmente a sintomi sistemici generali o neuropsichiatrici. In pratica i pazienti con TSH nell'ambito dell'ipotiroidismo subclinico devono ripetere il test entro 1-3 mesi. Se il secondo test conferma l'ipotiroidismo subclinico, il paziente va rivalutato anamnesticamente in merito a precedenti somministrazioni di iodio radioattivo, o interventi parziali o totali di tiroidectomia, alla presenza di tireomegalia e di disfunzioni tiroidee familiari. Il paziente andrebbe valutato alla ricerca di segni e sintomi di ipotiroidismo e di dislipidemia. La ricerca degli anticorpi antimicrosomiali e antitireoglobulina non cambia il management del paziente che, se asintomatico, dovrà ripetere il test del TSH ogni 6-12 mesi. Se il TSH sale oltre 10 $\mu\text{U/ml}$ si deve trattare il paziente con tiroxina. In caso di TSH compreso tra 4,5 e 10 $\mu\text{U/ml}$ si può tentare un approccio *ex adjuvantibus* con tiroxina e osservare attentamente se alcuni sintomi clinici migliorano chiaramente.

L'identificazione di livelli di TSH < 0,45 $\mu\text{U/ml}$ in presenza di livelli normali di ormoni tiroidei deve indurre al sospetto di ipertiroidismo subclinico. L'ipertiroidismo subclinico si associa a fibrillazione atriale, riduzione della densità minerale ossea, disfunzioni cardiache di vario tipo e raramente progressione verso un ipertiroidismo conclamato. Il test deve essere ripetuto a conferma. Se il secondo test è ancora alterato e se il paziente presenta fibrillazione atriale, problemi cardiocircolatori o altre problematiche mediche, il dosaggio del TSH andrebbe accompagnato da quello degli ormoni tiroidei e, in caso di permanenza di TSH "soppresso" con ormoni tiroidei normali, si andrà alla diagnostica scintigrafica con io-

Maurizio Bevilacqua,
Marco Passamonti*,
Valter Colombo*

SSD di Endocrinologia e Diabetologia,
Ospedale "L. Sacco", Polo Universitario,
Milano; * Medico di Medicina Generale,
SIMG Varese, Area Metabolica

docaptazione e scanning tiroideo al fine di identificare condizioni di patologia iperfunzionante tiroidea. In caso di identificazione di una patologia tiroidea specifica questa andrà valutata dall'Endocrinologo. Se la malattia tiroidea primaria viene esclusa il test può essere ripetuto dopo 12 mesi.

Summary

Free thyroxine and free triiodothyronine are evaluated in peripheral blood. However we have not a good measure of the intracellular hormones levels in peripheral tissues. The assay of TSH, along with the evaluation of the blood levels of thyroid hormones gives us information about the intracellular levels of thyroid hormone in the hypothalamus and hypophysis, hence in all the other organs of the body. Subclinical thyroid hypofunction (subclinical hypothyroidism) is defined as abnormal serum TSH (reference range 0.45 to 4.5 $\mu\text{U}/\text{ml}$) and free thyroxine and triiodothyronine levels within their reference ranges. The range of progression of subclinical hypothyroidism to overt hypothyroidism should be around 5%, so many patients should be only re-evaluated. On the other hand patients with clinical and laboratory features of Hashimoto's thyroiditis may rapidly progress to hypothyroidism. As a rule when TSH is over 4.5 $\mu\text{U}/\text{ml}$ it should be re-evaluated within 1-3 months. If the second test confirms the elevation of TSH, the patients should be re-evaluated about past radio-iodine administration, previous thyroid surgery, about the presence of thyroid enlargement and to familial thyroid dysfunctions. The presence of subtle clinical signs of hypothyroidism should be performed along with the evaluation of blood lipids. The evaluation of antibodies to thyroglobulin and/or to microsomal antigens doesn't change the actual management of the patient. In completely asymptomatic patients the TSH measurement should be repeated every 6-12 months. If TSH increases over 10 $\mu\text{U}/\text{ml}$ the patient should be treated with thyroxine. When TSH is between 4.5 and 10 $\mu\text{U}/\text{ml}$ an ex adjuvantibus administration of thyroxine and careful approach could be attempted by evaluation of the amelioration of some subtle clinical symptoms. So far epidemiological data are not consistent to demonstrate an association of subclinical hypothyroidism to cardiovascular problems, increase of LDL cholesterol, typical cardiovascular problems present in overt hypothyroidism and to neuropsychiatric problems of hypothyroidism.

The finding of TSH levels less than 0.45 $\mu\text{U}/\text{ml}$ in the presence of thyroid hormones in the high borderline levels is characteristic of subclinical hyperthyroidism. The subclinical hyperthyroidism either if not associated to a clear thyroid disease, is associated to atrial fibrillation, decrease of Bone Mineral Density, and various cardiac dysfunction

and rarely to progression toward overt hyperthyroidism. Patients with subclinical hyperthyroidism should be carefully evaluated. The TSH measurement should be repeated and if TSH is confirmed to be subnormal and/or if the patient has atrial fibrillation, cardiovascular problems and or other medical problems the test should be accompanied by measurement of thyroid hormones. In the case of TSH subnormal and normal peripheral levels of thyroid hormones, the diagnosis will be pursued by thyroid scintigraphy to evaluate the presence of thyroiditis (in the destructive phase), Graves' disease, toxic goiter. If a thyroid disease is present the patient should be referred to and endocrinologist. In the absence of clear thyroid disease the TSH test should be re-evaluated in 12 months.

La dimensione epidemiologica del problema e il problema della prevenzione

In termini di medicina preventiva si identificano tre tipi principali di misure preventive.

Per prevenzione primaria si intende la prevenzione di una nuova malattia in individui precedentemente non portatori di tale malattia e ciò spesso si ottiene diminuendo i fattori di rischio per tale malattia.

Con il termine di prevenzione secondaria si intende la prevenzione della progressione di una malattia lieve o latente a forme di malattie più gravi in genere clinicamente molto rilevanti. La prevenzione secondaria tipicamente prevede programmi di screening per identificare malattie già presenti ma occulte.

Con il termine di prevenzione terziaria si intendono, secondo alcuni epidemiologi medici, i programmi di cura tesi a migliorare malattie già clinicamente conclamate. Il campo della prevenzione primaria è (o dovrebbe essere) a carico delle autorità sanitarie, la prevenzione secondaria dovrebbe essere il campo prevalente di attività del Medico di Medicina Generale (MMG) e la prevenzione terziaria è il campo di attività del personale ospedaliero.

In termini di malattie tiroidee la prevenzione primaria dovrebbe basarsi sulla identificazione e correzione del deficit di iodio: tuttavia negli USA¹ la presenza di un deficit endemico di iodio non è mai stata dimostrata con certezza e in Europa² il ruolo del deficit di iodio rimane marginale.

La prevenzione secondaria delle malattie tiroidee dovrebbe necessariamente coinvolgere lo screening per l'individuazione di portatori di ipertiroidismo subclinico o di ipotiroidismo subclinico tramite il dosaggio del TSH. Sulla base di dati provenienti da studi di prevalenza (cioè di valutazione in termini attuali, e cioè "qui ed ora", di quanti individui sono affetti da patologia sulla

popolazione totale) ottenuti dai dati del censimento del 2000 negli USA, si può calcolare che approssimativamente 15 milioni di adulti negli USA siano portatori di una malattia tiroidea (clinica o subclinica) non riconosciuta, che dovrebbe riguardare prevalentemente l'ipotiroidismo subclinico (TSH < 10 $\mu\text{U/ml}$ e ormoni tiroidei nella norma). Dopo un'eventuale identificazione di questi individui, il programma di prevenzione secondaria a base di farmaci antitiroidei/iodio radioattivo per l'ipertiroidismo o a base di tiroxina per l'ipotiroidismo, dovrebbe avere come fine quello di prevenire eventuali sequele cliniche o la progressione a forme più gravi di tireotossicosi o di insufficienza tiroidea, rispettivamente. Si calcola quindi che se questo programma venisse attuato nei prossimi 20 anni a partire dal 2000 si identificherebbero circa 5 milioni di persone in grado di progredire a forme più gravi di malattia tiroidea, in genere verso l'ipotiroidismo conclamato.

Nel campo della prevenzione terziaria si dovrebbero evitare le situazioni iatrogene, come la somministrazione di tiroxina in dose eccessiva. Sempre sulla base dei dati CENSUS 2000 dagli USA si stima che circa 600.000 anziani siano trattati con dosi eccessive di tiroxina per cui sono a rischio di fibrillazione atriale e osteoporosi (v. anche i capitoli successivi).

Sempre discutendo a livello epidemiologico sembra per ora ampiamente giustificato, in assenza di segnali clinici di disfunzione tiroidea, solo lo screening per l'ipotiroidismo congenito che di fatto ha prevenuto molti casi di ritardo mentale infantile.

In Europa la prevalenza dell'ipotiroidismo spontaneo sembra essere attorno all'1-2% della popolazione adulta ed è sicuramente più comune nelle donne anziane e 10 volte più comune comunque nelle donne rispetto agli uomini.

La prevalenza delle forme subcliniche sembra essere inferiore a quella osservata negli USA: la tiroidite cronica autoimmune asintomatica sembra essere una causa rilevante di ipotiroidismo subclinico e sembra colpire l'8% delle donne (il 10% se si valutano le donne con più di 55 anni) e il 3% della popolazione maschile. Secondo altri Autori³ la prevalenza dell'ipotiroidismo subclinico dovrebbe aggirarsi tra il 4,5 e l'8% della popolazione generale arrivando fino al 20% nelle donne in età post-menopausale avanzata. In Europa un terzo dei soggetti con ipotiroidismo subclinico o conclamato proviene da storie di terapia tireosoppressiva sfuggite ad un corretto follow-up. La valutazione del possibile beneficio ottenibile nell'identificare le forme subcliniche di ipo- e ipertiroidismo verrà valutata nei capitoli seguenti.

L'identificazione di casi di disfunzione tiroidea, secondo alcuni esperti², potrebbe essere utile nelle donne in



post-menopausa o nelle donne che vengono a contatto per la prima volta con un MMG anche in presenza di sintomi aspecifici.

In termini epidemiologici la nozione di medicina preventiva per il MMG dovrebbe espandersi ad includere la prevenzione secondaria e terziaria in campo tiroideo.

Ipotiroidismo subclinico

Occorre ricordare che la produzione di ormone tiroideo (principalmente tiroxina) da parte della tiroide è strettamente regolata da un ormone ipofisario, il TSH. I livelli di ormoni tiroidei vengono valutati normalmente nel sangue periferico, tuttavia non abbiamo un indice attendibile della effettiva presenza di ormoni tiroidei negli organi bersaglio principali (che sono tutti gli organi dell'uomo). In altri termini non è agevole osservare se la quantità di T4 presente nel tessuto muscolare scheletrico, nel fegato, nel tessuto adiposo, nell'osso, nel Sistema Nervoso Centrale ecc., è adeguata. Negli anni sono stati proposti indici di funzione muscolare, nervosa periferica, ossea, immunologica, atti in qualche misura a fotografare la situazione di "impregnazione" tiroidea di vari organi ed apparati, ma al più tali indici hanno fotografato delle attività dipendenti dalla funzionalità tiroidea solo quando questa era francamente patologica, cioè al di fuori dell'ambito "subclinico". Quindi abbiamo solo uno specchio generale della situazione misurando i livelli circolanti di T4. L'unica eccezione che possediamo è la misurazione del TSH: la misurazione di tale ormone associata a quella degli ormoni tiroidei ci permette di stabilire se la "impregnazione" di T4 a livello di una parte del Sistema Nervoso Centrale (ipotalamo-ipofisi) è adeguata. La misurazione del TSH ha un'altissima sensibilità e in condizioni normali riflette l'"impregnazione" di T4 di tutti gli altri organi ed apparati.

Con il termine di ipotiroidismo subclinico si intende la presenza di livelli anomali di TSH (al di fuori del range di normalità che è in genere tra 0,45 e 4,50 $\mu\text{U/ml}$) compresi tra 4,5 e 10 $\mu\text{U/ml}$ e in presenza di livelli normali (in genere nell'ambito basso della normalità) di tiroxina libera e triiodotironina libera (al di sopra delle 10 $\mu\text{U/ml}$ siamo in presenza di ipotiroidismo conclamato che va trattato e configurato nell'apposita nota AIFA).

La valutazione dell'ipotiroidismo subclinico

Cause miscelate di ipotiroidismo subclinico con caratteristiche biochimiche o anamnestiche che suggeriscono la presenza di un'etiologia specifica comprendono gli esiti di tiroidite subacuta, di disordini ipofisari o ipotalamici iniziali (in questi casi il TSH può essere nel range

normale-alto a fronte di livelli bassi di tiroxina: è una situazione meritevole di attenta osservazione) e soprattutto l' inadeguata somministrazione di tiroxina in pazienti con ipotiroidismo noto.

La situazione è differente nei pazienti con TSH nel range borderline per ipotiroidismo subclinico in assenza di altri dati utili all'indagine etiologica. In assenza di dati che descrivano l'evoluzione a lungo termine dei pazienti portatori di ipotiroidismo subclinico è difficile dare regole di prevenzione secondaria in pazienti con ipotiroidismo subclinico senza altre caratteristiche cliniche, anticorpali od anamnestiche. Il tasso di progressione della malattia verso l'ipotiroidismo secondario conclamato sembra essere solo del 5% all'anno³ per cui si ritiene che in molti pazienti l'ipotiroidismo subclinico sia stabile nel tempo. D'altro canto ci sono evidenze che un certo numero di pazienti con una storia di tiroidite di Hashimoto possano progredire rapidamente all'ipotiroidismo conclamato. In sintesi possiamo dire che, in termini di progressione, valori di TSH > 4,5 sono indicativi di progressione e quindi dovrebbero essere rivalutati. Vi sono per ora insufficienti evidenze epidemiologiche che tali valori di TSH possano associarsi a problemi cardiovascolari, ad elevazione del colesterolo LDL, alle disfunzioni cardiache tipiche dell'ipotiroidismo conclamato (ipertensione arteriosa, alterato rilasciamento ventricolare) e naturalmente a sintomi sistemici generali o neuropsichiatrici di ipotiroidismo.

Ipotiroidismo subclinico e gravidanza

Sebbene ci siano solo pochi dati relativi ad un esito infelice di gravidanza in pazienti portatrici di ipotiroidismo subclinico, si raccomanda di misurare il TSH nelle pazienti gravide o che desiderano una gravidanza quando ci sia una storia familiare o personale di disfunzione tiroidea, quando ci sia la presenza di uno struma tiroideo, quando vi siano sintomi di ipotiroidismo, coesistenza di diabete mellito tipo 1 e se vi sia una storia personale di malattie autoimmuni. Anche se i dati a disposizione sono pochi si raccomanda che la somministrazione di levotiroxina in gravidanza sia mantenuta a dosi tali da mantenere il TSH in un range di normalità, con ripetute osservazioni ogni 6-8 settimane. Il fabbisogno di tiroxina spesso aumenta in gravidanza e quindi le pazienti che sono in trattamento e che rimangono incinte devono attentamente valutare il TSH ogni 6-8 settimane.

Che fare in pratica?

I pazienti con TSH nell'ambito dell'ipotiroidismo subclinico devono ripetere il test entro 1-3 mesi. Se il secon-

do test conferma l'ipotiroidismo subclinico, il paziente va rivalutato anamnesticamente in merito a precedenti somministrazioni di iodio radioattivo, a precedenti interventi parziali o totali di tiroidectomia, alla presenza di tireomegalia e sulla presenza di disfunzioni tiroidee familiari. Inoltre il paziente andrebbe valutato alla ricerca di segni e sintomi di ipotiroidismo e di dislipidemia (ipercolesterolemia). La ricerca degli anticorpi antimicrosomiali e antitireoglobulina sembra essere utile a fini prognostici ma non cambia il management del paziente che, se asintomatico, dovrà ripetere il test del TSH ogni 6-12 mesi. Se il TSH sale oltre 10 $\mu\text{U/ml}$ si deve trattare il paziente con tiroxina. In caso di TSH compreso tra 4,5 e 10 $\mu\text{U/ml}$ si può tentare un approccio *ex adjuvantibus* trattando il paziente con tiroxina e osservando attentamente se alcuni sintomi clinici migliorano chiaramente. In presenza di un tasso di progressione verso l'ipotiroidismo conclamato del 5% è probabile che il trattamento possa giovare di più a quei pazienti con TSH tra 4,5 e 10 $\mu\text{U/ml}$ in cui i livelli di T4 ematici sono o divengono bassi nel corso del follow-up.

In caso di pazienti già diagnosticati come ipotiroidei e che vengono ad osservazione per TSH compreso tra 4,5 e 10 $\mu\text{U/ml}$, occorre aumentare il dosaggio di levotiroxina fino a riportare il TSH sotto i 4,5 $\mu\text{U/ml}$.

La valutazione dell'ipertiroidismo subclinico

L'identificazione di livelli di TSH < 0,45 $\mu\text{U/ml}$ in presenza di livelli normali o più spesso nel range borderline alto deve indurre al sospetto di ipertiroidismo subclinico (anche in questo caso la presenza di bassi livelli di TSH che vengono scambiati per un TSH "soppresso", ma con valori di free T3 e free T4 nel range basso dell'intervallo di normalità, deve far sospettare un ipotiroidismo "centrale" da avviare ad uno specialista endocrinologo). Nella maggior parte dei pazienti con ipertiroidismo subclinico, un'accurata indagine clinico-anamnestica suggerisce una possibile etiologia. Nella maggior parte dei casi siamo di fronte ad una iniziale malattia di Graves, più raramente ad un esordio di gozzo tossico multinodulare, di noduli autonomi iperfunzionanti o alla somministrazione errata o *factitia* di ormone tiroideo esogeno. Altre cause più rare di ipertiroidismo subclinico possono essere inquadrate in un ritardato "recupero" dell'ipofisi dopo il trattamento medico o radioterapico di un ipertiroidismo, la somministrazione di farmaci (dopamina, dobutamina, glucocorticoidi, amiodarone). Anche in questo caso la progressione dell'ipertiroidismo subclinico all'ipertiroidismo conclamato è rara.

Associazioni cliniche con l'ipertiroidismo subclinico

L'ipertiroidismo subclinico, qualsivoglia sia la sua etiologia e soprattutto se il paziente presenta una patologia tiroidea, si associa a fibrillazione atriale, riduzione della densità minerale ossea, disfunzioni cardiache di vario tipo e raramente progressione verso un ipertiroidismo conclamato. Il rischio di fibrillazione atriale è di tre volte superiore rispetto ai controlli non ipertiroidei³ quando venga analizzato in un periodo di dieci anni. Sempre nel corso di studi prospettici di 8-10 anni si è visto che pazienti in post-menopausa che assumevano dosi leggermente superiori di tiroxina a quelle necessarie per mantenere il TSH nell'intervallo di norma presentavano perdita di densità minerale ossea. Altri Autori⁴ hanno osservato che in pazienti portatori di ipertiroidismo subclinico vi è un aumento, peraltro modesto, della mortalità globale e di problemi cardiocircolatori di qualsiasi tipo.

Che fare?

Il paziente con ipertiroidismo subclinico deve essere attentamente valutato. Il test deve essere ripetuto a conferma (unica eccezione è il/la paziente che assume tiroxina esogena che dovrà ripetere il test dopo adeguamento posologico). Se il secondo test è ancora alterato e se il paziente presenta fibrillazione atriale, problemi cardiocircolatori o altre problematiche mediche, il dosaggio del TSH andrebbe accompagnato da quello degli ormoni tiroidei e, in caso di permanenza di TSH "soppresso" con ormoni tiroidei normali, si andrà alla diagnostica scintigrafica con iodocaptazione e *scanning* tiroideo al fine di identificare condizioni di patologia iperfunzionante tiroidea: tiroidite distruttiva, malattia di Graves, gozzo tossico nodulare. In caso di identificazione di una patologia tiroidea specifica questa andrà valutata dall'Endocrinologo. Se la malattia tiroidea primaria viene esclusa il test può essere ripetuto dopo 12 mesi. In questo caso la persistenza di un TSH soppresso andrà valutata caso per caso. A parte le problematiche relative all'aggiustamento posologico (attualmente si mantiene in soppressione tiroidea con tiroxina esogena solo il paziente che ha eseguito un'asportazione tiroidea e un trattamento radiante per carcinoma tiroideo e anche in questo caso per non più di 5 anni dopo l'intervento) il paziente da trattare dovrebbe essere il paziente anziano con problemi cardiovascolari. Se la ripetizione del test conferma una grave soppressione di TSH ($< 0,10 \mu\text{U/ml}$) con ormoni tiroidei nel borderline alto dell'intervallo di normalità, si deve ritornare ad

una valutazione morfo-funzionale tiroidea che prevederà, una volta individuata, il suo specifico trattamento. Sono disponibili due ottime rassegne^{3 5} sugli ipertiroidismi subclinici.

Campi di indagine meritevoli di ulteriori studi

L'ipotiroidismo subclinico sembra associarsi ad una diminuzione dei livelli di testosterone associato ad un modesto aumento della prolattina: questo potrebbe indurre ad un impiego inappropriato di inibitori di tipo sildenafil quando la semplice ed economica terapia dell'ipotiroidismo potrebbe ristorare la funzionalità erettile sulla base del miglioramento della funzione gonadica⁶.

L'associazione tra ipertiroidismo subclinico e *stroke* e l'associazione tra ipotiroidismo subclinico e malattie cardiovascolari continua ad essere oggetto di valutazione fisiopatologica ma purtroppo non di tipo epidemiologica⁷, per cui finora in mancanza di dati epidemiologici certi l'opinione attuale di Autori italiani sembra essere quella di valutare attentamente caso per caso i pazienti, cercando soprattutto nei casi di ipotiroidismo subclinico sottili alterazioni della coagulazione e dei lipidi la cui risoluzione sotto una correzione con tiroxina potrebbe essere benefica⁸.

Lo sviluppo di sempre più raffinate tecniche diagnostiche permette di identificare sottili disfunzioni cardiache legate allo stato di ipotiroidismo subclinico⁹ e alterazioni di alcune funzioni mnesiche che beneficiano della terapia sostitutiva¹⁰. Anche lo studio dei parametri endoteliali sembra evidenziare un aumento del *turn-over* dei parametri endoteliali nelle disfunzioni subcliniche tiroidee¹¹⁻¹⁵.

Infine uno stato di ipotiroidismo subclinico potrebbe essere alla base o perlomeno aggravare uno stato depressivo che è di frequente riscontro nell'anziano ma non sempre di facile trattamento^{16 17}.

A parere degli scriventi un maggior "ascolto" ad alcune problematiche soprattutto del paziente anziano riconducibili a disfunzioni tiroidee associate ad un uso più oculato dei dosaggi tiroidei (ad esempio dosare di più TSH da solo e confermare successivamente con gli ormoni tiroidei), potrebbe consentire di allargare l'identificazione di pazienti subclinici e di aggiustare con l'opportuno trattamento farmacologico una certa quota di patologia dell'anziano che andrebbe invece ad un trattamento standard senz'altro peggio tollerato e più costoso. In particolare pensiamo a certe problematiche lipidiche e a quadri di depressione involutiva e anche a deficit mnesico-cognitivo dell'anziano.

Bibliografia

- 1 Cooper DS, Ridgway EC. *Thoughts on prevention of thyroid disease in the United States*. *Thyroid* 2002;12:925-9.
- 2 Vanderpump MP, Tunbridge WM. *Epidemiology and prevention of clinical and subclinical hypothyroidism*. *Thyroid* 2002;12:839-47.
- 3 Wilson GR, Curry RW Jr. *Subclinical thyroid disease*. *Am Fam Physician* 2005;72:1517-24.
- 4 Parle JV, Maisonneuve P, Sheppard MC, Boyle P, Franklyn JA. *Prediction of all-cause and cardiovascular mortality in elderly people from one low serum thyrotropin result: a 10-year cohort study*. *Lancet* 2001;358:861-5.
- 5 Helfand M. *Screening for subclinical thyroid dysfunction in non-pregnant adults: a summary of the evidence for the U.S. Preventive Services Task Force*. *Ann Intern Med* 2004;140:128-41.
- 6 Kumar A, Chaturvedi PK, Mohanty BP. *Hypoandrogenaemia is associated with subclinical hypothyroidism in men*. *Int J Androl* 2006; (Epub ahead of print).
- 7 Squizzato A, Gerdes VE, Brandjes DP, Buller HR, Stam J. *Thyroid diseases and cerebrovascular disease*. *Stroke* 2005;36:2302-10.
- 8 Palmieri EA, Fazio S, Lombardi G, Biondi B. *Subclinical hypothyroidism and cardiovascular risk: a reason to treat?* *Treat Endocrinol* 2004;3:233-44.
- 9 Franzoni F, Galetta F, Fallahi P, Tocchini L, Merico G, Braccini L, et al. *Effect of l-thyroxine treatment on left ventricular function in subclinical hypothyroidism*. *Biomed Pharmacother* 2006; (Epub ahead of print).
- 10 Zhu DF, Wang ZX, Zhang DR, Pan ZL, He S, Hu XP, et al. *fMRI revealed neural substrate for reversible working memory dysfunction in subclinical hypothyroidism*. *Brain* 2006; (Epub ahead of print).
- 11 Dagne AG, Lekakis JP, Protogerou AD, Douridas GN, Papaioannou TG, Tryfonopoulos DJ, et al. *Abnormal endothelial function in female patients with hypothyroidism and borderline thyroid function*. *Int J Cardiol* 2006; (Epub ahead of print).
- 12 Fabrizio AL, Vitantonio DB, Enrica T, Andrea DC, Fabio M, Lucia A, et al. *Early textural and functional alterations of left ventricular myocardium in mild hypothyroidism*. *Eur J Endocrinol* 2006;155:3-9.
- 13 Glueck CJ, Streicher P. *Cardiovascular and medical ramifications of treatment of subclinical hypothyroidism*. *Currtheroscler Rep* 2003;5:73-7.
- 14 Ineck BA, Ng TM. *Effects of subclinical hypothyroidism and its treatment on serum lipids*. *Ann Pharmacother* 2003;37:725-30.
- 15 Modzelewska A, Szelachowska M, Zonenberg A, Abdelrazek S, Nikolajuk A, Gorska M. *Selected markers of endothelial dysfunction in patients with subclinical and overt hyperthyroidism*. *Endokrynol Pol* 2006;57:202-10.
- 16 Chueire VB, Romaldini JH, Ward LS. *Subclinical hypothyroidism increases the risk for depression in the elderly*. *Arch Gerontol Geriatr* 2006; (Epub ahead of print).
- 17 Fountoulakis KN, Kantartzis S, Siamouli M, Panagiotidis P, Kaprinis S, Iacovides A, et al. *Peripheral thyroid dysfunction in depression*. *World J Biol Psychiatry* 2006;7:131-7.



Sezione di autovalutazione

1. **La prevalenza dell'ipotiroidismo subclinico nelle donne in età post-menopausale è:**
 - a. 5%
 - b. 10%
 - c. 15%
 - d. 20%
2. **Qual è il range di normalità della tireotropina (TSH)?**
 - a. 0,45-4,5 mcU/ml
 - b. < 0,25 mcU/ml
 - c. 1,0-5,0 mcU/ml
 - d. 5,0-7,5 mcU/ml
3. **"Il management del paziente con ipotiroidismo subclinico necessita del dosaggio degli Ab-antimicrosomiali e anti tireoglobulina". L'affermazione è corretta?**
 - a. sì
 - b. no
 - c. sì, e il dosaggio andrà ripetuto ogni 6-12 mesi
 - d. sì, ma solo alla diagnosi
4. **L'ipertiroidismo subclinico si associa a:**
 - a. fibrillazione atriale, riduzione della densità minerale ossea, disfunzioni cardiache di vario tipo, progressione verso l'ipertiroidismo conclamato
 - b. fibrillazione atriale, diabete mellito tipo 2, disfunzioni cardiache di vario tipo, progressione verso l'ipertiroidismo conclamato
 - c. fibrillazione atriale, riduzione della densità minerale ossea, iperparatiroidismo, progressione verso l'ipertiroidismo conclamato
 - d. fibrillazione atriale e progressione verso l'ipertiroidismo conclamato
5. **L'ipotiroidismo subclinico può associarsi a:**
 - a. modesto aumento della cortisolemia
 - b. diminuzione dei livelli di testosterone e modesto aumento della prolattina
 - c. aumento della resistenza insulinica
 - d. aumento dei livelli di paratormone (PTH)
6. **Quando si deve intraprendere un trattamento con L-tiroxina nel soggetto con ipotirpodismo subclinico?**
 - a. quando il livelli di TSH sono > 4,5 mcU/ml
 - b. quando il livelli di TSH sono > 7,5 mcU/ml
 - c. quando il livelli di TSH sono > 10,0 mcU/ml
 - d. quando il livelli di TSH sono > 7,5 mcU/ml e FT3 ai limiti inferiori della norma

Parole chiave

Diabete • Malattie autoimmuni • Infezioni

Key words*Diabetes • Autoimmune disease • Infection***Riassunto**

Alcune infezioni, malattie della cute, malattie autoimmuni, malattie del fegato e del canale alimentare, patologie reumatiche, malattie neurologiche o psichiatriche, sono più comuni nei diabetici rispetto ai non diabetici. Negli anni recenti studi epidemiologici ben condotti hanno permesso di definire meglio queste associazioni, in passato spesso oggetto di descrizioni aneddotiche. Alcune malattie, soprattutto alcune infezioni gravi, si verificano quasi esclusivamente nei diabetici. Altre sono più frequentemente presenti o per associazioni genetiche o per possibili relazioni con le alterazioni metaboliche. Anche se per molte di esse non sono chiari i rapporti causali e/o le relazioni con la durata della malattia ed il compenso metabolico, la conoscenza di esse è comunque importante per una cura efficace ed efficiente dei diabetici. I dati epidemiologici ci devono infatti indirizzare sempre verso un approccio "globale" al paziente diabetico, caratterizzato da una parte da un elevato grado di sospetto per la presenza di patologie comunque più frequenti nei diabetici, dall'altra dalla capacità di inquadrare adeguatamente le malattie associate con un approccio diagnostico mirato ed essenziale.

Summary

Some infections, skin diseases, autoimmune diseases, liver and gastro enteric tract diseases, rheumatic diseases, neurological and psychiatric diseases are more common in diabetic people than in non-diabetic people. In recent years methodologically correct epidemiological studies

Alberto De Micheli, M. Comaschi*

Servizio di Diabetologia, Dipartimento Trapianti d'Organo, Azienda Ospedaliera Universitaria "San Martino", Genova;
* Direttore Sanitario, ASL 3, Genova

Corrispondenza

alberto_demicheli@tin.it,
alberto.demicheli@hsanmartino.it

Diabete e comorbilità

È vero che alcune malattie si associano al diabete?

showed such links, while in the past they were described only by anecdotic reports. Some diseases, especially serious infections, occur predominantly in patients with diabetes. Other diseases are more common in diabetic patients for a common genetic background or because they are related to metabolic abnormalities. Even if for some disease diabetes causal relationships are unknown or diabetes duration or metabolic control are not related with the disease onset or clinical course, knowing disease association is very useful in the perspective of the efficacy and effectiveness of diabetes care. Information about epidemiological data must lead to high suspicion for associated disease in diabetic people and to a simple and targeted diagnostic process.

È a tutti nota l'associazione del diabete con l'obesità addominale, l'ipertensione arteriosa e la dislipidemia nell'ambito della sindrome metabolica, con le sue gravi conseguenze in tema di rischio cardiovascolare. Tuttavia nei diabetici si riscontrano talora altre patologie, non così strettamente correlate dal punto di vista fisiopatologico, ma comunque più frequenti rispetto ai gruppi di controllo (Tab. I). L'oggetto della presente rassegna sarà appunto questa problematica, nella logica sia della prevenzione che della diagnosi precoce.

Infezioni

La maggiore propensione alle infezioni nei soggetti diabetici è nota da molti anni: esistono infezioni più comuni nei diabetici rispetto ai non diabetici, infezioni che si

Tabella I. Comorbidità nel diabete.

INFEZIONI

- Infezioni del tratto urinario
- Infezioni del tratto respiratorio
- Infezioni dei tessuti molli
- Epatite C
- Otite esterna maligna/otite esterna invasiva
- Mucormicosi rinocerebrale
- Fasciite necrotizzante
- Gangrena di Fournier
- Colecistite enfisematosa
- Pielonefrite e cistite enfisematosa
- Candidosi
- Congiuntivite

MALATTIE DELLA CUTE

- *Necrobiosis lipoidica diabetorum*
- Dermopatia diabetica
- Ispessimenti della cute nei diabetici
- Cheiroartropatia
- Sindrome della mano diabetica
- Scleroedema del diabete
- Eritema e rubeosi diabetica
- Teleangectasia periungueale
- *Bullosis diabetorum*
- Vitiligine
- Psoriasi

MALATTIE ENDOCRINE AUTOIMMUNI

- Tiroidite autoimmune
- Malattia di Graves Basedow
- Malattia di Addison
- Altre endocrinopatie autoimmuni

SCLEROSI MULTIPLA

MALATTIE EPATO-BILIARI E GASTROINTESTINALI

- Steatosi epatica non alcolica e cirrosi
- Insufficienza epatica acuta
- Colelitiasi
- Celiachia

MALATTIE REUMATICHE

- Osteoartrosi
- Iperostosi della colonna
- Capsulite adesiva della spalla

MALATTIE NEUROPSICHIATRICHE

- Depressione ed ansia
- Disturbi del comportamento alimentare
- Malattia di Alzheimer

NEOPLASIE

- Carcinoma epatocellulare
- Carcinoma del colon-retto



presentano esclusivamente nei diabetici ed infezioni che decorrono in modo più aggressivo nei diabetici ¹. Ci limitiamo qui ad elencare le cause principali di questi dati: alcune primarie, quali alterazioni dell'adesione, chemotassi e fagocitosi dei leucociti, deficit di mieloperossidasi, alterazioni nella via del complemento, alterazioni di alcune citochine (interleuchina-1, *tumor necrosis factor*); altre secondarie, quali la più frequente ospedalizzazione, la chetoacidosi, l'utilizzo di nutrizione parenterale, l'uso di accessi vascolari o cateteri vescicali, l'uso più frequente di antibiotici e l'induzione di resistenze, o le complicanze del diabete: arteriopatia periferica, neuropatia, gastroparesi con reflusso ed aspirazione, insufficienza renale cronica e dialisi.

Infezioni più comuni nei diabetici

Le infezioni delle vie urinarie, del tratto respiratorio e dei tessuti molli sono più frequenti nei diabetici.

Infezioni del tratto urinario

La batteriuria asintomatica è presente nel 26% delle donne diabetiche rispetto al 6% delle non diabetiche ². Anche le infezioni urinarie sintomatiche sono più frequenti; uno studio caso controllo in donne in età post-menopausale ha evidenziato un *odds ratio* per le donne diabetiche verso le non diabetiche di 2,2. La differenza è significativa per le pazienti trattate con insulina o ipoglicemizzanti orali, non per le pazienti trattate soltanto con misure igienico-dietetiche. La durata di malattia ed il livello di HbA_{1c} sono risultati ininfluenti sul rischio di infezione ³. È possibile che la maggiore frequenza delle infezioni sia correlabile ad anomalie funzionali correlabili alla neuropatia vegetativa.

L'interessamento del tratto urinario superiore, mono- o bilaterale, può essere fino a 5 volte più frequente nel diabete. In una serie pubblicata di pazienti con ascesso perirenale il 36% era diabetico ¹.

Infezioni del tratto respiratorio

Non è del tutto chiaro se il diabete sia un fattore di rischio indipendente per l'incidenza o la severità delle infezioni delle vie aeree. Comunque in una metanalisi sulla polmonite acquisita all'esterno dell'ospedale l'*odds ratio* per la mortalità associata al diabete è stato 1,3 (IC 95% 1,1-1,5) ⁴. L'infezione da stafilococco aureo, batteri gram negativi, micobatterio della tubercolosi e mucor è più frequente nei diabetici, mentre le infezioni da pneumococchi, legionella ed influenza non sono più frequenti, ma determinano nei diabetici maggiore morbilità e mortalità ⁵.

Il 30% dei diabetici sono portatori nasali di stafilococco aureo, rispetto all'11% dei non diabetici ⁶ e questo comporta una maggiore incidenza di polmoniti da stafilococco in corso di epidemie influenzali.

Le considerazioni sopra riportate sono alla base delle raccomandazioni per la vaccinazione anti-influenzale annuale ed antipneumococcica per tutti i pazienti diabetici ⁷.

Infezioni dei tessuti molli

Infezioni dei tessuti molli, sia da batteri che da funghi, quali la piomiosite da stafilococco aureo e la mucormicosi cutanea che può esitare in gangrena, avvengono con maggiore frequenza nei diabetici ¹.

Epatite C

L'infezione da epatite C interessa circa il 3% della popolazione mondiale. Numerosi studi hanno dimostrato che la prevalenza di anticorpi anti-HCV nei diabetici varia dall'1,78 al 12,1%. Tutti gli studi in cui è stato inserito un gruppo di controllo hanno dimostrato una prevalenza maggiore nei diabetici di tipo 2, mentre non è stata dimostrata nessuna differenza nel diabete di tipo 1 ⁸. La conseguenza clinica di questa osservazione è che lievi alterazioni delle transaminasi in diabetici di tipo 2 non possono essere attribuite senza ulteriori verifiche a steatosi epatica ed è necessaria la ricerca di una possibile infezione da epatite C. Numerosi studi indicano che comunemente l'infezione da epatite C è antecedente all'insorgenza del diabete e quindi potrebbe essere un fattore che la favorisce, ma mancano al momento studi prospettici adeguati.

La prevalenza della infezione da epatite B è analoga nei diabetici e nei controlli.

Altre infezioni

Il 27,5% dei portatori adulti di batteriemia da streptococco gruppo B è diabetico.

Il 30-60% dei pazienti con batteriemia, ascessi epatici, ascessi tiroidei ed endoftalmite da *Klebsiella* è diabetico.

Le infezioni enteriche da *Campylobacter* e *Salmonella enteritidis* sono più comuni nei diabetici.

È da molto tempo noto che anche le infezioni da candida sono più comuni nei diabetici: intertrigine, paronichia, vulvovaginite, infezioni orofaringee ¹.

Anche il rischio di congiuntivite acuta è aumentato nei diabetici (OR 1,24; 95% IC 1,13-1,28) ⁹.

Infezioni che avvengono prevalentemente nei diabetici

Otite esterna maligna/otite esterna invasiva

È una condizione potenzialmente pericolosa per la vita che interessa il canale auditivo esterno ed il cranio, che si manifesta nei diabetici anziani. La maggior parte dei casi è causata da *Pseudomonas aeruginosa* o da *Aspergill-*

li. Si manifesta con secrezione, dolore intenso e deficit auditivo, spesso senza rialzo termico ¹.

Mucormicosi rinocerebrale

È causata da funghi delle specie *Rhizopus* e *Mucor*, che invadono i vasi sanguigni, causando infarti e necrosi. Circa il 50% dei casi riguarda diabetici; la chetoacidosi inibisce temporaneamente le difese dell'organismo, permettendo la crescita di questi saprofiti; la sua correzione la inibisce ¹⁰. La mucormicosi rinocerebrale si manifesta con ostruzione nasale, epistassi, dolore facciale e oculare, seguita da proptosi, chemosi ed eventuale oftalmoplegia; i segni generali sono febbre e gradi diversi di compromissione del sensorio. Un segno patognomonico è l'escara necrotica nera sui turbinati o sul palato. Le complicanze sono la trombosi del seno cavernoso con paralisi di multipli nervi cranici, la trombosi della carotide e della giugulare con emiparesi, la perdita della vista, accessi del lobo frontale.

Fasciite necrotizzante (gangrena dermica acuta, erisipela necrotizzante, gangrena sinergica di Meleney)

La fasciite necrotizzante è una rara infezione dei tessuti molli che si diffonde lungo i piani fasciali, risparmiando inizialmente muscoli e cute. L'interessamento cutaneo è successivo, caratterizzato dalla necrosi determinata dalla trombosi dei vasi cutanei. Può essere causata dalla combinazione di almeno un anaerobio e da uno o più anaerobi facoltativi, come streptococchi o enterobatteriacee (tipo I) o da streptococchi beta emolitici di gruppo A da soli o in combinazione con stafilococchi (tipo II). Il danno tissutale e la tossicità sistemica derivano da tossine batteriche e da citochine endogene. Le più comuni sedi di infezione sono la parete addominale, il perineo, la vulva nelle donne obese e le estremità; l'introduzione dei patogeni può essere non determinabile, ematogena da siti lontani o avvenire a seguito di traumi minori o atti chirurgici. I sintomi principali sono dolore locale con scarsi segni di infiammazione, ma marcati segni di tossicità generale e febbre. Un'area di cellulite eritematosa, succulenta, dolorabile, calda si estende lungo i piani fasciali; la trombosi determina successivamente bolle sierose-emorragiche, gangrena, ulcere e necrosi liquefattiva, spesso crepitazione. Si possono formare accessi ematogeni a distanza dalla lesione primitiva.

Gangrena di Fournier

È una fasciite necrotizzante polimicrobica del perineo, dello scroto e del pene. Dal 32 al 60% dei soggetti colpiti sono diabetici ¹¹. Gli agenti compresenti nell'infezione possono essere *Escherichia coli*, Batterioidi, Stafilococchi, Streptococchi, Enterococchi, Protei, *Pseudomonas*, *Clostridium perfringens*. La malattia inizia con una fase

prodromica di malessere e fastidio scrotale che progredisce a franco dolore e segni clinici di tossicità generalizzata. Le manifestazioni cutanee sono vescicole, pastosità, ipercolorazione della cute, necrosi ed ulcerazione. Negli stadi successivi si sviluppano tumefazione dello scroto, secrezione maleodorante e crepitio; il dolore si può ridurre con la comparsa della gangrena.

Colecistite enfisematosa

È una variante della colecistite acuta, causata dall'ischemia della parete della colecisti e dall'infezione con microrganismi produttori di gas. Il 35-55% dei casi sono diabetici¹². La mortalità può arrivare al 15%. Gli agenti eziologici più frequenti sono Clostridi ed *Escherichia coli*. I segni clinici sono quelli della colecistite, con più marcati segni di tossicità generale; il crepitio alla palpazione è un segno prognostico grave.

Pielonefrite e cistite enfisematosa

È una condizione necrotizzante con formazione di gas del parenchima renale e del tessuto perirenale, complicata nel 21% dei casi da necrosi papillare (cinque volte più comune nei diabetici). Il 90% dei casi sono diabetici¹³. L'iperglicemia e la necrosi ischemica del parenchima renale dovuta all'angiopatia costituiscono un substrato ideale per la crescita di patogeni come *Escherichia coli*, *Proteus mirabilis* e *Klebsiella pneumoniae*, capaci di fermentare glucosio, lattato e prodotti dei tessuti necrotici con produzione di gas. La sintomatologia è quella della pielonefrite acuta e la mancata risoluzione dopo 3-4 giorni di terapia antibiotica deve fare sospettare la possibilità della forma enfisematosa¹.

La cistite enfisematosa è caratterizzata da pneumaturia ed eventuale ematuria ed è associata con fistole vescicoliche e vescico-vaginali.

Malattie della cute

Necrobiosis lipidica diabetorum

La *necrobiosis lipidica diabetorum* colpisce lo 0,3% dei diabetici. Comunque sono diabetici il 20% dei portatori di questa alterazione cutanea che interessa frequentemente le caviglie ed è dovuta ad una degenerazione ialina del collagene. L'evoluzione di queste lesioni non è legata al controllo glicemico¹⁴.

Dermopatia diabetica

La dermopatia diabetica è caratterizzata da lesioni in regione pretibiale, circoscritte, atrofiche ed eritematose o pigmentate, che tendono a risolversi spontaneamente in 1-2 anni.

Essa è presente nel 50% dei diabetici, ma anche nel 3% dei non diabetici¹⁴.

Ispessimenti della cute nei diabetici

Sono essenzialmente causati dall'accumulo di prodotti avanzati della glicosilazione.

Un aspetto tipico precoce è la discolorazione giallastra della cute, in particolare delle pieghe palmari.

Cheiroartropatia

La combinazione di cute ispessita, di consistenza pastosa, rigida con limitata mobilità articolare delle mani (cheiroartropatia) è presente nel 30-40% dei diabetici di tipo 1¹⁵.

Sindrome della mano diabetica

La sindrome della mano diabetica è presente nel 75% dei diabetici di età > 60 anni, anche se non è correlata con il compenso glicemico e la durata della malattia¹⁶. Ispessimenti di minore entità della cute sono presenti nel 20% dei soggetti non diabetici, ma in età più avanzata.

Le caratteristiche principali sono l'ispessimento della cute sul dorso della mano e delle dita, specialmente l'articolazione interfalangea prossimale, con dita dolenti e rigide. Casi estremi presentano grave rigidità e "cuscinetti" sulle nocche. In una minoranza di pazienti si osserva una progressione verso la deformazione in flessione e la contrattura di Dupuytren e/o la sindrome del tunnel carpale.

La prevalenza della contrattura di Dupuytren nei diabetici è stimata fra il 20 ed il 63% e della sindrome del tunnel carpale circa il 30%¹⁷.

Scleroedema del diabete

È caratterizzato da un marcato ispessimento della cute che coinvolge la nuca e la parte superiore del dorso; si può estendere al volto, alle braccia e all'addome. È presente nel 2,5% dei diabetici, soprattutto se in sovrappeso e mal controllati¹⁸. Il derma ispessito è caratterizzato da fibre di collagene ispessite ed infiltrazione di mastcell.

Eritema e rubeosi diabetica

L'eritema diabetico è caratterizzato da macchie di arrossamento cutaneo, talora associato a porpora, sulle gambe ed i piedi di diabetici di lunga durata.

Negli stessi pazienti è possibile osservare la rubeosi diabetica, una discolorazione rosea del viso e talora delle mani e dei piedi¹⁴.

Teleangectasia periungueale

I capillari e le venule del letto ungueale (facilmente osservabili con una lente di ingrandimento) sono dilatati in circa il 50% dei diabetici, rispetto al 10% dei controlli¹⁴.

Bullosis diabeticorum

Sono lesioni bollose non frequenti, più comuni nelle femmine diabetiche che nei maschi. Si presentano come vescicole tese, non infiammatorie, a comparsa rapida ed a risoluzione in poche settimane. Le sedi più frequenti sono gambe, piedi, mani. Vanno ovviamente distinte da lesioni bollose di altra origine (porfiria, malattie autoimmuni, infezioni)¹⁴.

Vitiligine

È una malattia autoimmune che interessa circa il 2% dei diabetici di tipo 1 e, inaspettatamente, fino al 5% dei diabetici di tipo 2, anche se fra questi potrebbero essere compresi pazienti affetti da LADA (*latent autoimmune diabetes in adults*). La prevalenza nella popolazione generale è 1%.

Psoriasi

Gli studi epidemiologici hanno dimostrato una frequente associazione del diabete con la psoriasi¹⁹.

Nel diabete di tipo 1 è stata descritta una prevalenza di psoriasi pari al 9%²⁰.

Malattie endocrine autoimmuni

Il diabete di tipo 1 appartiene ad un gruppo di malattie autoimmuni che hanno in comune l'associazione con specifici alleli HLA. Il diabete di tipo 1 è associato con la tiroidite autoimmune, l'anemia perniciosa, la vitiligine, l'ipogonadismo, la malattia di Addison.

In particolare circa un terzo dei pazienti con diabete di tipo 1 acquisiscono nel tempo o la tiroidite autoimmune o la malattia di Graves-Basedow. In tutti i pazienti con diabete di tipo 1 devono essere determinati gli anticorpi anti-microsomi tiroidei. I pazienti con anticorpi positivi o gozzo devono eseguire una determinazione annuale del TSH.

Lo screening per gli anticorpi anti-surrene deve essere eseguito nei diabetici di tipo 1 con familiarità per malattia di Addison.

I diabetici di tipo 1 con familiarità per tiroidite o anemia perniciosa o con anemia megaloblastica o astenia non altrimenti spiegabile devono eseguire la determinazione degli anticorpi anti-cellule parietali gastriche.

L'oligomenorrea, l'amenorrea secondaria o l'infertilità in diabetici di tipo 1 devono ingenerare il sospetto di una insufficienza ovarica o testicolare di origine autoimmune²¹.

Sclerosi multipla

La concomitanza individuale o familiare di diabete mellito e sclerosi multipla è stata da tempo osservata. Re-

centemente un studio di coorte nazionale danese ha evidenziato nei diabetici di tipo 1 un rischio triplicato (RR 3,26; 95% IC 1,80-5,88) per lo sviluppo di sclerosi multipla. I familiari di I grado di pazienti con sclerosi multipla senza familiarità per diabete di tipo 1 hanno invece un rischio relativo pari a 1,44 (95% IC, 1,11-1,88) di sviluppare diabete di tipo 1²².

Malattie epato-biliari e gastrointestinali

La steatosi epatica non alcolica, la cirrosi, il carcinoma epatocellulare, l'epatite C, l'insufficienza epatica acuta, la colelitiasi²³ e la celiachia sono più frequenti nei diabetici.

Steatosi epatica non alcolica e cirrosi

La steatosi epatica non alcolica è presente nel 50% dei diabetici e nel 100% dei diabetici obesi. Di questi pazienti il 50% ha la steatoepatite ed il 19% la cirrosi. Il *Verona Diabetes Study* ha dimostrato che lo *standardized mortality ratio* (SMR) per cirrosi nei diabetici è maggiore di quello per malattia cardiovascolare (2,52 vs. 1,34).

Carcinoma epatocellulare

L'incidenza di carcinoma epatocellulare è quadruplicata nel diabete, come indicato dai registri svedese e danese del cancro, da uno studio prospettico giapponese e da uno studio retrospettivo della *Veterans Administration*.

Insufficienza epatica acuta

Uno studio ha dimostrato che l'incidenza di insufficienza epatica acuta è maggiore nei diabetici che nei non diabetici (2,31/10.000 persone-anno vs. 1,44/10.000 persone-anno). Risultati simili sono confermati da un altro studio.

Colelitiasi

La colelitiasi è associata all'obesità ed al diabete, ma il diabete da solo è un fattore di rischio indipendente con un *odds ratio* di 1,6.

Celiachia

L'associazione fra diabete di tipo 1 e celiachia è stata riportata da tempo. Dati più antichi indicavano una concomitanza della malattia nel 4,6% dei bambini e degli adolescenti diabetici ed una incidenza della malattia in 1/1.700 diabetici adulti. Dati più recenti, ricavati dall'utilizzo di criteri diagnostici più sensibili, hanno dimostrato in una casistica italiana una prevalenza di celiachia dell'8,8% (IC 95% 3,3-14,3) nei bambini e del 16,4% (IC 95% 9-24,9) negli adulti diabetici di tipo 1²⁴.

Malattie reumatiche

Osteoartrosi

Il diabete tipo 2 e l'osteoartrosi sono entrambi molto comuni, non è quindi improbabile la loro coesistenza. L'osteoartrosi insorge più precocemente ed è più grave nei diabetici; i due fattori causali sono l'effetto dell'iperglicemia sulla cartilagine e l'obesità¹⁷. Non è stata dimostrata una maggiore prevalenza nel diabete tipo 1.

Gotta

Nonostante la frequenza dell'iperuricemia nell'ipotolleranza ai carboidrati sia tale che questa alterazione è stata da alcuni proposta come elemento della sindrome metabolica, non è chiaro se la gotta clinica sia più frequente nei diabetici. I pazienti con maggiore rischio sono comunque i diabetici obesi¹⁷.

Artrite reumatoide

In considerazione di un possibile *background* genetico comune è possibile che diabete tipo 1 ed artrite reumatoide possano essere associati più frequentemente. Non esistono comunque al momento prove certe¹⁷. Considerazioni analoghe valgono per le diverse forme di connettivite.

Iperostosi della colonna

Diversi studi di popolazione hanno evidenziato un legame fra il diabete di tipo 2 e la spondilosi iperostotica o iperostosi anchilosante o malattia di Forrester, ma questa associazione rimane controversa¹⁷. Comunque secondo taluni studi la prevalenza nei diabetici è del 50% rispetto al 13% nella popolazione generale e l'insorgenza nei diabetici è più precoce.

Osteoporosi

Non è dimostrata una maggior prevalenza dell'osteoporosi e delle sue complicanze nel diabete, in particolare nel diabete di tipo 2. Alcuni studi hanno riportato un aumento della prevalenza nel diabete di tipo 1¹⁷.

Capsulite adesiva della spalla

La capsulite adesiva della spalla è presente nel 10% dei diabetici, rispetto al 2,5% della popolazione generale, e spesso è bilaterale e causa problemi ricorrenti. Talora è associata con la cheiroartropatia, la malattia di Dupuytren e la sindrome del tunnel carpale¹⁷.

Malattie neuropsichiatriche

Depressione ed ansia

Una metanalisi del 2001 ha dimostrato che la prevalenza di depressione negli adulti diabetici è circa il doppio rispetto alla popolazione generale. In particolare sono depressi il 28% delle donne ed il 18% degli uomini; per altro la prevalenza è maggiore negli studi non controllati ed in quelli in cui la diagnosi è avvenuta attraverso questionari di autovalutazione anziché con interviste diagnostiche standardizzate²⁵.

Una recente metanalisi, seppure eseguita su studi di qualità metodologica non elevata, ha dimostrato una prevalenza della depressione del 12% nei diabetici di tipo 2 adulti rispetto al 3,2% della popolazione generale²⁶. Sono indispensabili studi controllati eseguiti con metodiche diagnostiche validate.

Alcuni studi hanno dimostrato anche una maggiore prevalenza di ansia nei diabetici, talora associata con l'iperglicemia²⁷.

Disturbi del comportamento alimentare

Nelle femmine adolescenti con diabete di tipo 1 è stata dimostrata una prevalenza di disturbi del comportamento alimentare del 10% rispetto al 4% dei controlli. La differenza era tuttavia significativa solo per i disturbi non meglio specificati (EDNOS) e non per l'anoressia o bulimia nervosa²⁷.

Malattia di Alzheimer

Un recente studio prospettico ha evidenziato un aumento del 65% nel rischio di sviluppare malattia di Alzheimer nei diabetici di tipo 2²⁸.

Neoplasie

Il rapporto fra diabete e neoplasie non è ancora del tutto chiarito, sebbene una relazione fra diabete, iperinsulinemia e carcinogenesi sembri plausibile. Le relazioni sono diverse per le varie neoplasie; per il carcinoma della prostata il diabete pare addirittura avere un ruolo protettivo.

Il *Verona Diabetes Study* ha dimostrato un lieve eccesso della mortalità globale per neoplasie soltanto nelle femmine (SMR 1,16, IC 95% 1,02-1,30). Riguardo alle singole neoplasie è stato dimostrato in entrambi i sessi un eccesso di mortalità per carcinoma epatico (SMR 1,86, 95% IC 1,44-2,38); nelle sole donne è stato dimostrato un eccesso di mortalità per tumori pancreatici (SMR 1,78, 50% IC 1,13-2,67) e, nelle diabetiche obese, per

le neoplasie della mammella (SMR 1,40, 50% IC 1,06-1,81)²⁹.

Una metanalisi ha dimostrato un aumentato rischio di neoplasie del colon-retto nei diabetici (RR = 1,30, 95% IC 1,20-1,40)³⁰.

Altri studi indicano un'aumentata mortalità per cancro fra gli utilizzatori di insulina e sulfoniluree, rispetto agli utilizzatori di metformina³¹.

Un caso particolare, molto studiato, sono le neoplasie del pancreas. Una metanalisi di 36 studi ha evidenziato un *odds ratio* di 1,82 (95% IC 1,66-1,89) per i diabetici verso i non diabetici³², tuttavia il rischio è del 50% maggiore nei soggetti affetti da diabete da meno di 5 anni, per cui è ipotizzabile soltanto una modesta associazione causale ed è possibile anche un'associazione consequenziale.

Conclusioni

Molte malattie sono più frequenti nei diabetici.

Per una parte di esse non sono sufficientemente noti rapporti causali e relazioni con la durata della malattia ed il compenso metabolico.

I dati epidemiologici ci devono comunque indirizzare sempre verso un approccio "globale" al paziente diabetico, caratterizzato da una parte da un elevato grado di sospetto per la presenza di patologie comunque più frequenti nei diabetici, dall'altra dalla capacità di inquadrare adeguatamente le malattie associate con un approccio diagnostico mirato ed essenziale.

Bibliografia

- Joshi N, Mahajan M. *Infection and diabetes*. In: Pickup JC, Williams G, eds. *Textbook of diabetes*. 3rd Edition. Blackwell Publishing 2003.
- Geerlings SE, Stolk RP, Camps MJ, Netten PM, Hoekstra JB, Bouter KP, et al. *Asymptomatic bacteriuria may be considered a complication in women with diabetes*. *Diabetes Mellitus Women Asymptomatic Bacteriuria Utrecht Study Group*. *Diabetes Care* 2000;23:744-9.
- Boyko EJ, Fihn SD, Scholes D, Chen CL, Normand EH, Yarbrow P. *Diabetes and the risk of acute urinary tract infection among postmenopausal women*. *Diabetes Care* 2002;25:1778-83.
- Fine MJ, Smith MA, Carson CA, Mutha SS, Sankey SS, Weisfeld LA, et al. *Prognosis and outcomes of patients with community-acquired pneumonia. A meta-analysis*. *JAMA* 1996;275:134-41.
- Koziel H, Koziel MJ. *Pulmonary complications of diabetes mellitus. Pneumonia*. *Infect Dis Clin North Am* 1995;9:65-96.
- Lipsky BA, Pecoraro RE, Chen MS, Koepsell TD. *Factors af-*

fecting staphylococcal colonization among NIDDM outpatients. *Diabetes Care* 1987;10:483-6.

- American Diabetes Association. *Standards of Medical Care in Diabetes 2006*. *Diabetes Care* 2006;29:s4-s42.
- Lecube A, Hernandez C, Genesca J, Simo R. *Glucose abnormalities in patients with hepatitis C virus infection: epidemiology and pathogenesis*. *Diabetes Care* 2006;29:1140-9.
- Kruse A, Thomsen RW, Hundborg HH, Knudsen LL, Sorensen HT, Schonheyder HC. *Diabetes and risk of acute infectious conjunctivitis – a population-based case-control study*. *Diabet Med* 2006;23:393-7.
- Joshi N, Caputo GM, Weitekamp MR, Karchmer AW. *Infections in patients with diabetes mellitus*. *N Engl J Med* 1999;341:1906-12.
- Smith GL, Bunker CB, Dinneen MD. *Fournier's gangrene*. *Br J Urol* 1998;81:347-55.
- Garcia-Sancho Tellez L, Rodriguez-Montes JA, Fernandez de Lis S, Garcia-Sancho Martin L. *Acute emphysematous cholecystitis. Report of twenty cases*. *Hepatogastroenterology* 1999;46:2144-8.
- Smitherman KO, Peacock JE Jr. *Infectious emergencies in patients with diabetes mellitus*. *Med Clin North Am* 1995;79:53-77.
- Sharp GR. *Skin disorders in diabetes*. In: Pickup JC, Williams G, eds. *Textbook of diabetes*. 3rd Edition. Blackwell Publishing 2003.
- Collier A, Matthews DM, Kellett HA, Clarke BF, Hunter JA. *Change in skin thickness associated with cheiroarthropathy in insulin dependent diabetes mellitus*. *Br Med J* 1986;292:936.
- Tuzun B, Tuzun Y, Dincceg N, Minareci O, Ozturk S, Yilmaz MT, et al. *Diabetic sclerodactyly*. *Diabetes Res Clin Pract* 1995;27:153-7.
- Pal B. *Rheumatic disorders and bone problems in diabetes mellitus*. In: Pickup JC, Williams G, eds. *Textbook of diabetes*. 3rd Edition. Blackwell Publishing 2003.
- Cole GW, Headley J, Skowsky R. *Scleredema diabeticorum: a common and distinct cutaneous manifestation of diabetes mellitus*. *Diabetes Care* 1983;6:189-9.
- Christophers E. *Psoriasis – epidemiology and clinical spectrum*. *Clin Exp Dermatol* 2001;26:314-20.
- Romano G, Moretti G, Di Benedetto A, Giofre C, Di Cesare E, Russo G, et al. *Skin lesions in diabetes mellitus: prevalence and clinical correlations*. *Diabet Res Clin Pract* 1998;39:101-6.
- Kukreja A, Balducci-Silano PL, Maclaren NK. *Association between immune-mediated (type 1) diabetes mellitus and other autoimmune diseases*. In: Le Roith D, Taylor SI, Olefsky JM, eds. *Diabetes Mellitus A fundamental and clinical test*. 2nd Edition. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins 2000.
- Nielsen NM, Westergaard T, Frisch M, Rostgaard K, Wohlfahrt J, Koch-Henriksen N, et al. *Type 1 diabetes and mul-*

tipla sclerosis: a Danish population-based cohort study. Arch Neurol 2006;63:1001-4.

- ²³ Tolman KG, Fonseca V, Tan MH, Dalpiaz A. *Narrative review: hepatobiliary disease in type 2 diabetes mellitus.* Ann Intern Med 2004;141:946-56.
- ²⁴ Barbato M, Viola F, Miglietta MR, Argo G, Iulianella VR, Di Giuseppe S, et al. *Association between insulin dependent diabetes mellitus and coeliac disease. A study on 175 diabetes patients.* Minerva Gastroenterol Dietol 1998;44:1-5.
- ²⁵ Anderson RJ, Freedland KE, Clouse RE, Lustman PJ. *The prevalence of comorbid depression in adults with diabetes: a meta-analysis.* Diabetes Care 2001;24:1069-78.
- ²⁶ Barnard KD, Skinner TC, Peveler R. *The prevalence of comorbid depression in adults with type 1 diabetes: systematic literature review.* Diabet Med 2006;23:445-8.
- ²⁷ Greel L, Catalan J. *Mental health problems in people with diabetes.* In: Pickup JC, Williams G, eds. *Textbook of diabetes.* 3rd Edition. Blackwell Publishing 2003.
- ²⁸ Arvanitakis Z, Wilson RS, Bienias JL, Evans DA, Bennett DA. *Diabetes mellitus and risk of Alzheimer disease and de-*

cline in cognitive function. Arch Neurol 2004;61:661-6.

- ²⁹ Verlato G, Zoppini G, Bonora E, Muggeo M. *Mortality from site-specific malignancies in type 2 diabetic patients from Verona.* Diabetes Care 2003;26:1047-51.
- ³⁰ Larsson SC, Orsini N, Wolk A. *Diabetes mellitus and risk of colorectal cancer: a meta-analysis.* J Natl Cancer Inst 2005;97:1679-87.
- ³¹ Bowker SL, Majumdar SR, Veugelers P, Johnson JA. *Increased cancer-related mortality for patients with type 2 diabetes who use sulfonylureas or insulin.* Diabetes Care 2006;29:254-8.
- ³² Huxley R, Ansary-Moghaddam A, Berrington de Gonzalez A, Barzi F, Woodward M. *Type-II diabetes and pancreatic cancer: a meta-analysis of 36 studies.* Br J Cancer 2005;92:2076-83.

Sezione di autovalutazione

1. **Nelle donne diabetiche in età post-menopausale la frequenza di infezioni urinarie sintomatiche rispetto alle non diabetiche è:**
 - a. uguale
 - b. doppia
 - c. tripla
 - d. quadrupla
 - e. quintupla
2. **La prevalenza degli anticorpi anti-HCV è:**
 - a. uguale nei diabetici e nei non diabetici
 - b. aumentata in tutti i diabetici
 - c. aumentata solo nel diabete di tipo 1
 - d. aumentata solo nel diabete di tipo 2
 - e. ridotta nei due tipi di diabete
3. **La prevalenza della vitiligine:**
 - a. non è aumentata nei diabetici
 - b. è aumentata solo nel diabete di tipo 1
 - c. è aumentata solo nel diabete di tipo 2
 - d. è aumentata nei due tipi di diabete
 - e. è aumentata soltanto nelle femmine con diabete di tipo 2
4. **La celiachia è presente:**
 - a. nel 10,3% degli adulti diabetici di tipo 1
 - b. nel 16,2% degli adulti diabetici di tipo 1
 - c. nel 27,6% degli adulti diabetici di tipo 1
 - d. nel 40,2% degli adulti diabetici di tipo 1
 - e. nel 50,3% degli adulti diabetici di tipo 1
5. **Il diabete aumenta il rischio di neoplasie del pancreas?**
 - a. no
 - b. sì, ogni tipo di diabete
 - c. sì, soltanto il diabete di tipo 1
 - d. sì, soltanto il diabete di tipo 2
 - e. il problema è di difficile soluzione dal punto di vista epidemiologico perché il diabete può essere secondario alle neoplasie pancreatiche

Retinopatia diabetica

Parole chiave

Diabete • Retinopatia diabetica • Screening

Key words

Diabetes • Diabetic retinopathy • Screening

Introduzione

La retinopatia diabetica, prima causa di perdita della vista in età lavorativa nei paesi industrializzati, è caratterizzata dalla lenta progressione e dalla comparsa delle sue manifestazioni più pericolose perfino nella totale assenza di sintomi visivi. Ottimizzare il controllo metabolico e pressorio permette di ritardare la comparsa della retinopatia ma, attualmente, l'unica possibilità di prevenzione della cecità risiede nell'individuazione precoce della retinopatia a rischio e nel suo trattamento tempestivo mediante fotocoagulazione laser. Quest'ultima è estremamente efficace ma, per prevenire il danno visivo, deve essere applicata prima della comparsa dei sintomi. Ciò può essere ottenuto in modo sistematico e non opportunistico solo mediante programmi di screening indirizzati a tutta la popolazione diabetica. Tutte le strutture che hanno in cura pazienti diabetici, in particolare i Centri di Diabetologia e i Medici di famiglia, dovrebbero organizzarsi per esaminare, o fare esaminare, il fondo dell'occhio con cadenza regolare. A questo fine risultano utili l'oftalmoscopia e, ancor più, gli apparecchi di re-

cente sviluppo che permettono di ottenere fotografie digitali della retina anche senza indurre la midriasi. Inoltre è indispensabile che i pazienti portatori di retinopatia a rischio possano essere inviati senza perdite di tempo presso strutture oculistiche adeguatamente attrezzate per il trattamento delle complicanze oculari del diabete. Procedure e tempistica di screening sono descritte dettagliatamente nel documento italiano di linee guida per lo screening e la terapia della retinopatia diabetica.

Le dimensioni del problema

Il diabete è la prima causa di deficit visivo in età lavorativa nei paesi industrializzati, come documentato da studi condotti negli Stati Uniti¹ e in Europa^{2,3}, compresa l'Italia⁴. Circa l'80-90% dei casi di perdita della vista nel diabete tipo 1 è dovuto alla retinopatia⁵. Nel diabete tipo 2, invece, prevalgono altre affezioni oculari legate all'età, soprattutto la degenerazione maculare e la cataratta, per cui la retinopatia è causa di circa un terzo dei casi di cecità⁵.

Secondo i dati del *Wisconsin Epidemiology Study of Diabetic Retinopathy* (WESDR), i più completi in letteratura benché ormai vecchi, la prevalenza di retinopatia è del 71% nei pazienti con diabete insorto prima dei 30 anni di età (prevalentemente tipo 1) e del 39% fra quelli con insorgenza successiva ai 30 anni⁵. Le forme più gravi di retinopatia, proliferante ed edema maculare clinicamente significativo (CSME), sono presenti nel 23% e rispettivamente nel 14% dei pazienti con diabete insorto prima dei 30 anni. La prevalenza aumenta con la durata del diabete e praticamente tutti i pazienti con insorgenza giovanile sviluppano retinopatia, proliferante nella metà dei casi, entro 20 anni dalla diagnosi. EURODIAB⁶, uno studio trasversale condotto all'inizio degli anni '90 su 3250 pazienti con diabete tipo 1 di 31 centri europei, aveva riscontrato una prevalenza del 36% per la retinopatia non proliferante e del 10% per quella proliferan-

Massimo Porta

Centro Retinopatia Diabetica,
Dipartimento di Medicina Interna,
Università di Torino

te. La prevalenza di retinopatia non proliferante saliva a 82% fra i pazienti con più di 20 anni di malattia e la proliferante raggiungeva il 37% dopo 30 anni.

Per quanto riguarda il nostro paese, casistiche più recenti mostrano una prevalenza del 41% in popolazioni ambulatoriali di Padova e Bergamo⁷. Presso il nostro Centro Retinopatia Diabetica, su 6857 pazienti consecutivi sottoposti a screening tra 1992 e il 2003, la prevalenza di retinopatia era del 39%, di cui il 19% in forma lieve, l'11% in forma moderata e, nei casi rimanenti, in forma grave o già trattata con fotocoagulazione. Non sono emerse differenze fra i due sessi mentre, come già indicato dal WESDR^{8,9}, il diabete tipo 1 e il diabete tipo 2 insulino-trattato erano associati ad una maggiore prevalenza di retinopatia.

L'incidenza della retinopatia nel braccio prospettico di EURODIAB, EURODIAB-PCS, era di circa 8 eventi/100 pazienti-anno¹⁰. HbA_{1c}, durata, trigliceridi e rapporto vitafianchi, rappresentavano predittori indipendenti^{11,12}.

Negli Stati Uniti si calcola che il diabete causi 5000 nuovi casi di cecità legale ogni anno¹. Nella coorte del WESDR l'incidenza cumulativa a 14 anni di un dimezzamento dell'acuità visiva e di cecità (definita come $\leq 1/10$ dall'occhio migliore) erano rispettivamente del 14,2 e del 2,4%¹³.

In Danimarca³, Germania² e Italia^{4,14} l'incidenza di cecità secondaria al diabete è all'incirca di 2/100.000 abitanti/anno e non accenna a diminuire.

Classificazione e quadro clinico

La classificazione della retinopatia in non proliferante e proliferante^{15,16} ha una importante base anatomo-patologica, in quanto negli stadi non proliferanti le lesioni sono contenute nell'ambito del tessuto retinico, mentre in quelli proliferanti esse invadono il corpo vitreo. Ciò consente di tenere distinti quadri clinici con caratteristiche diverse sia dal punto di vista terapeutico che prognostico.

Vi sono essenzialmente tre tipi di alterazioni dei capillari retinici alla base delle manifestazioni cliniche della retinopatia diabetica: 1) occlusioni multiple, 2) iperpermeabilità di parete e 3), non in tutti i casi, proliferazione di vasi neoformati¹⁷. Le occlusioni causano aree di ischemia del tessuto neuroretinico e dilatazioni focali (microaneurismi) e generalizzate dei vasi rimasti pervi. I vasi dilatati sono molto fragili e permeabili e ciò facilita la formazione di microemorragie e la trasudazione di lipoproteine negli strati di fibre nervose della retina, con la formazione dei cosiddetti (impropriamente) "essudati" duri, dall'aspetto tipicamente giallo brillante e margini netti. L'occlusione dei vasi di diametro leggermente maggiore può produrre

veri e propri infarti ischemici della retina, con la formazione di aree bianco-grigiastre a margini sfumati, denominate noduli cotonosi (la vecchia dizione di "essudati" cotonosi è impropria e ormai abbandonata). La presenza delle suddette lesioni definisce la retinopatia diabetica come "non proliferante" o "background", che può essere lieve, moderata e severa. In quest'ultima l'associazione di multiple manifestazioni di emorragie, noduli cotonosi, irregolarità del decorso venoso e IRMA (*Intra-Retinal Microvascular Abnormalities*) viene anche definita retinopatia "pre-proliferante"¹⁸. La retinopatia non proliferante può evolvere verso le due forme ad alto rischio di cecità: l'edema maculare diabetico e la retinopatia proliferante.

Edema maculare diabetico

Quando le lesioni della retinopatia coinvolgono la parte centrale della retina, la macula, con manifestazioni di tipo edematoso oppure ischemico, ne consegue una grave compromissione funzionale dell'acuità visiva e della percezione dei colori.

La comparsa di ischemia, edema ed essudati duri in corrispondenza della macula lutea, centro della visione distinta e dei colori, può infatti causare danni irreversibili alla funzione in questa delicatissima area. L'edema maculare colpisce soprattutto i pazienti con diabete di tipo 2 e, poiché questi rappresentano il 90% della popolazione diabetica, esso rappresenta quantitativamente la principale causa di handicap visivo secondario al diabete.

Retinopatia proliferante

L'ischemia ingravescente della periferia retinica può essere causa di una incongrua risposta neovascolare, con la crescita di neovasi a partire dalla papilla del nervo ottico oppure della retina periferica. I neovasi tendono ad invadere il corpo vitreo e, essendo molto fragili, sanguinano facilmente dando luogo ad emorragie pre-retiniche, se comprese fra corpo vitreo e retina, oppure vitreali (emovitreo) che possono essere causa di cecità improvvisa, ancorché reversibile in relazione al riassorbimento dell'emorragia stessa. I neovasi e le emorragie sono seguiti dallo sviluppo di tessuto fibroso che, ancorandosi alla retina e contraendosi, può causare un distacco della stessa, con perdita permanente del visus.

Il processo di neovascolarizzazione, procedendo verso la parte anteriore dell'occhio, può raggiungere l'iride ("rubeosi dell'iride"), causando occlusione dell'angolo iridocorneale e il gravissimo glaucoma neovascolare. La comparsa di quest'ultimo, con o senza distacco e lacerazione della retina, rappresenta lo stadio terminale della retinopatia diabetica, denominata dagli Autori anglosassoni "Advanced Diabetic Eye Disease".

Terapia della retinopatia diabetica

Il *Diabetes Control and Complications Trial* (DCCT) ha dimostrato, in pazienti con diabete di tipo 1 post-puberi, che un trattamento insulinico ottimizzato capace di ridurre il livello di emoglobina glicata da 9 a 7%, riduce del 76%, nell'arco di 7,5 anni, la comparsa della retinopatia (prevenzione primaria) e del 54% la progressione di una retinopatia non proliferante lieve già presente (prevenzione secondaria)¹⁹. Il trattamento insulinico ottimizzato riduce del 56% anche la necessità di ricorrere alla terapia fotocoagulativa. Estrapolando i dati alla durata complessiva della vita, il trattamento insulinico intensivo permetterebbe ai pazienti di guadagnare 14,7 anni prima della comparsa di retinopatia proliferante, 8,2 anni prima di sviluppare maculopatia e solo 7,7 anni prima della comparsa della cecità²⁰. Uno studio di follow-up dopo il termine del DCCT ha documentato che l'effetto del controllo ottimizzato si mantiene nel tempo, in quanto i pazienti che erano rimasti a miglior controllo metabolico durante lo studio, continuavano ad avere minore incidenza e progressione di retinopatia, nonostante i loro livelli di emoglobina glicata fossero ritornati sovrapponibili a quelli dei pazienti che erano stati mantenuti a controllo convenzionale²¹.

Lo *UK Prospective Diabetic Study* (UKPD)²² ha dimostrato, nei pazienti di tipo 2, che abbassare i livelli di HbA_{1c} di 0,9 punti percentuali non solo riduce del 21% la progressione della retinopatia dopo 12 anni di follow-up, ma anche la necessità di un intervento di estrazione di cataratta nel 24% dei casi. L'UKPDS ha anche dimostrato che ridurre la pressione arteriosa (nel corso del trial da 154/87 a 144/82 mmHg) riduce la progressione della retinopatia del 34% e il rischio complessivo di peggioramento dell'acuità visiva del 47%²³.

Lo studio EUCLID (*EURODIAB Controlled Trial of Lisinopril in Insulin Dependent Diabetes*)²⁴ ha segnalato che il trattamento con lisinopril, un ACE-inibitore, ridurrebbe sensibilmente la progressione della retinopatia, in particolar modo la comparsa di retinopatia proliferante nell'arco di 2 anni, a fronte di un calo pressorio di soli 3 mmHg. Sono in corso studi clinici randomizzati controllati con farmaci inibitori del recettore dell'angiotensina II, dotati del potere statistico sufficiente a verificare se il blocco del sistema renina-angiotensina abbia effetti specifici sulla retinopatia, indipendentemente dalla riduzione pressoria²⁵. Altri studi clinici sembrano sostenere l'efficacia della ruboxistaurina, un inibitore dell'isoforma β della protein kinasi C, nella prevenzione/trattamento medico della retinopatia²⁶.

Gli antiaggreganti piastrinici (aspirina, dipiridamolo, ticlopidina) possono rallentare la formazione di nuovi

microaneurismi nella retinopatia non proliferante iniziale^{27,28}, ma non ne influenzano l'evoluzione quando questa ha raggiunto le forme pre-proliferanti e proliferanti o la maculopatia²⁹. L'aspirina non aumenta tuttavia il rischio di sanguinamento dai neovasi, per cui la retinopatia proliferante non rappresenta una controindicazione al suo uso per altri scopi terapeutici²⁹.

La retinopatia, se non trattata, può avere un effetto devastante. Fino agli anni '70, prima dell'estensione della terapia fotocoagulativa, il 16% dei pazienti con 40 anni di diabete di tipo 1, aveva un visus inferiore a 1/10 e un altro 14% necessitava della lente di ingrandimento per leggere il giornale. La fotocoagulazione laser è in grado di ridurre dal 60% a meno del 5% l'incidenza di cecità a 5 anni dalla comparsa della retinopatia proliferante e di un terzo la riduzione dell'acuità visiva nell'edema maculare¹⁵. Inoltre i risultati di questo trattamento sono stabili per almeno 10 anni. La fotocoagulazione è tanto più efficace quanto più tempestivamente essa viene somministrata, prima che si siano verificati sintomi visivi. Il laser infatti può arrestare l'evoluzione della retinopatia ma non restituire la funzione visiva perduta.

Generalmente, la terapia laser è preceduta da un esame fluoroangiografico finalizzato ad individuare le aree della retina che devono essere fotocoagulate. Il raggio collimato del laser attraversa i mezzi diottrici dell'occhio e, al contatto con l'epitelio pigmentato, si trasforma in energia termica che a sua volta coagula le proteine di una piccola porzione dell'epitelio stesso e della retina che lo ricopre. Con la panfotocoagulazione il processo è applicato all'intera retina periferica, ottenendo l'ablazione delle porzioni ischemiche responsabili del rilascio di fattori angiogenici. Di solito, la regressione dei neovasi avviene nel giro di qualche settimana o mese. La terapia dell'edema maculare viene ottenuta sia trattando le manifestazioni essudative locali oppure quelle diffuse. Con la fotocoagulazione focale vengono distrutte le anomalie microvascolari che trasudano la fase liquida del sangue, generando edema ed essudati duri, mentre l'edema diffuso, in assenza di anomalie microvascolari riconoscibili, viene trattato con la metodica cosiddetta "a griglia". Nella pratica clinica le due modalità vengono spesso combinate fra loro.

Quando il laser non si rivela efficace, perché applicato tardivamente o perché la retinopatia è troppo aggressiva, possono manifestarsi emorragie vitreali recidivanti che non si riassorbono spontaneamente e/o trazioni fibrovascolari della retina. In questi casi diventano necessarie procedure di chirurgia vitreo-retinica (vitrectomia)³⁰.

La prevenzione

Poiché la sintomatologia in corso di retinopatia diabetica può essere scarsa o assente anche in presenza di gravi lesioni, che possono condurre in breve tempo a perdita visiva, è indispensabile organizzare programmi efficaci di screening per ridurre i casi di cecità dovuta al diabete. Nel 2003 sono state pubblicate, a cura delle principali associazioni scientifiche professionali e dei pazienti diabetici, le linee guida per lo screening, la diagnostica e il trattamento della retinopatia diabetica in Italia (www.siditalia.it, www.aemmedi.it, www.soiweb.com).

Lo screening è una procedura semplice, applicata ad un'intera popolazione a rischio, con lo scopo di individuare le lesioni che possono identificare, con un ulteriore approfondimento diagnostico, le situazioni da sottoporre a terapia idonea. Lo screening non rappresenta perciò una procedura diagnostica completa ma una metodica per individuare i pazienti che necessitano di indagini e cure.

Lo screening della retinopatia diabetica può essere eseguito mediante oftalmoscopia, diretta e/o indiretta, biomicroscopia mediante lampada a fessura, oppure fotografia a colori del fundus oculi. L'induzione della midriasi farmacologica è indispensabile per le prime due metodiche ed è comunque preferibile anche quando si utilizzi una fundus camera non-midriatica, soprattutto in presenza di opacità dei mezzi diottrici.

Lo screening ha l'obiettivo di identificare tempestivamente i pazienti nei quali è indicato in tempi brevi un trattamento fotocoagulativo atto a prevenire la cecità, in quanto portatori di:

- a) lesioni ad alto rischio (retinopatia proliferante ed edema maculare clinicamente significativo);
- b) retinopatia pre-proliferante, che nel 40% dei casi, evolve entro 12 mesi in retinopatia proliferante.

La caratterizzazione delle forme lievi e moderate di retinopatia non è un obiettivo primario dello screening, ma rappresenta un utile strumento per individuare i pazienti a rischio non immediato, che richiedono un follow-up più attento. Le lesioni da ricercare in corso di screening ed i provvedimenti da prendere nelle varie situazioni sono elencati in Tabella I. Lo screening della retinopatia diabetica andrebbe eseguito con la periodicità schematizzata in Tabella II.

Nelle donne diabetiche la gravidanza può accelerare il decorso della retinopatia soprattutto se, prima del concepimento, la retinopatia era nello stadio non proliferante moderato o grave o proliferante. Si consigliano pertanto controlli oculistici alla programmazione (quando possibile) del concepimento, alla conferma dello stesso e almeno trimestralmente durante il periodo gestazionale. È altresì

consigliabile l'esame del fondo oculare in tutti i pazienti diabetici ospedalizzati, in caso di insufficienza renale e di malattie intercorrenti di una certa gravità. Infine, dato che l'intervento di cataratta può determinare un'accelerazione nell'evoluzione della retinopatia diabetica, è importante che il fondo oculare del paziente diabetico venga valutato ed eventualmente trattato sia prima dell'intervento che appena possibile dopo lo stesso.

La necessità di organizzare programmi di screening della retinopatia era stata sottolineata già dalla Dichiarazione di Saint-Vincent³¹, a seguito della quale furono elaborate linee di condotta ed un manuale operativo³² e fu condotta un'intensa campagna di diffusione presso gli operatori sanitari di tutta Europa. Anche a seguito di queste iniziative, lo screening della retinopatia diabetica sembra essere nel complesso piuttosto diffusa in Italia, pur con modalità, caratteristiche e risultati difforni. Uno studio di alcuni anni fa sullo stato dell'applicazione della Dichiarazione di Saint-Vincent in Italia mostrava che, su 35 servizi di diabetologia, il 79% dei pazienti era stato sottoposto ad esame del fundus negli ultimi 12 mesi³³. Anche secondo il più recente INTERCARE (*International Comparison of Costs and Quality in Health Care*)³⁴ l'Italia è risultata il paese dove si esegue con maggior frequenza l'esame almeno biennale del fondo dell'occhio dal confronto di una serie di indicatori di qualità delle strutture di 7 paesi europei.

Nelle strutture del Sistema Sanitario Nazionale lo screening costa circa 25 Euro per paziente sottoposto ad esame periodico e circa 500 Euro per paziente sottoposto a trattamento laser a seguito del riscontro di retinopatia a rischio³⁵. Il costo sociale diretto di un cittadino cieco (pensione di invalidità ed assegno di accompagnamento) è invece stimabile intorno ad almeno 15.000 Euro annui. Dal punto di vista della valutazione di costo-efficacia, è stato valutato come lo screening della retinopatia diabetica rappresenti la procedura con il maggior rapporto costo-efficacia noto in medicina, con 3190 \$/QALY (anni di vita guadagnati corretti per la qualità della vita)³⁶. In realtà studi più recenti sembrano mettere in dubbio queste conclusioni, indicando cifre più alte nel caso dello screening in pazienti con diabete tipo 2, con dati di costo/efficacia che tendono a diventare meno favorevoli con l'aumento dell'età³⁷.

Conclusioni

La retinopatia diabetica è la prima causa prevenibile di cecità nei paesi industrializzati. Tuttavia la prevenzione richiede che il medico che segue i pazienti diabetici conosca la storia naturale di questa complicanza, sappia organizzare programmi di riconoscimento precoce dei quadri a rischio di evoluzione verso la cecità, tipicamen-

Tabella I. Screening della retinopatia diabetica: classificazione delle lesioni e urgenza della consulenza oculistica (da *Linee guida per lo screening, la diagnostica e il trattamento della retinopatia diabetica in Italia*, www.siditalia.it, www.aemmedi.it, www.soiweb.com).

Sintomi e segni	Diagnosi presuntiva	Azione
<ul style="list-style-type: none"> Assenza di disturbi visivi Nessuna lesione 	Assenza di retinopatia	<i>Rivedere in sede di screening a 12-24 mesi</i>
<ul style="list-style-type: none"> Assenza di disturbi visivi Emorragie isolate e/o microaneurismi e/o essudati duri isolati ed a più di un terzo di diametro papillare dal centro della macula Noduli cotonosi non associati ad altri segni di retinopatia non proliferante grave 	Retinopatia non proliferante lieve o moderata	<i>Rivedere in sede di screening a 6-12 mesi</i>
<ul style="list-style-type: none"> Assenza o presenza di disturbi visivi Essudati duri a circinnata o a placca, all'interno delle arcate vascolari temporali Qualsiasi altro reperto che l'osservatore non si senta in grado di interpretare con sicurezza Segni di pregressa fotocoagulazione se il paziente non risulta seguito regolarmente da un oculista 	Retinopatia non proliferante lieve o moderata con edema maculare non clinicamente significativo	<i>Approfondire entro 6 mesi in ambiente specialistico</i>
<ul style="list-style-type: none"> Assenza o presenza di disturbi visivi Irregolarità venose (a corona di rosario, formazione di anse, sdoppiamenti) e/o emorragie multiple e/o noduli cotonosi multipli e/o anomalie microvascolari intra-retiniche (IRMA) 	Retinopatia non proliferante grave	<i>Approfondire entro 3 mesi in ambiente specialistico</i>
<ul style="list-style-type: none"> Riduzione dell'acuità visiva non correggibile mediante foro stenopeico Emorragie e/o essudati duri entro un terzo di diametro papillare dalla macula 	Edema maculare clinicamente significativo o maculopatia ischemica	<i>Approfondire con urgenza in ambiente specialistico</i>
<ul style="list-style-type: none"> Neovasi della papilla ottica e/o della retina Emorragie pre-retiniche 	Retinopatia proliferante	<i>Approfondire con urgenza in ambiente specialistico</i>
<ul style="list-style-type: none"> Neovasi di grandi dimensioni (> 1/3 dell'area papillare) o neovasi associati ad emorragie pre-retiniche 	Retinopatia proliferante ad alto rischio	<i>Approfondire con urgenza in ambiente specialistico</i>
<ul style="list-style-type: none"> Tessuto fibrovascolare retino-vitrealo o papillo-vitrealo Distacco di retina Rubeosi dell'iride 	Oftalmopatia diabetica avanzata	<i>Approfondire con urgenza in ambiente specialistico</i>

te asintomatici e si impegni a garantire per chi ne necessita sistemi di rapido accesso all'assistenza oculistica presso strutture adeguatamente attrezzate. La retinopatia rimane una sfida affrontabile in termini di organizzazione sanitaria e di capacità professionali individuali, grazie anche alle attrezzature messe a disposizione dalla moderna tecnologia.

Tabella II. Periodicità dello screening della retinopatia diabetica (da *Linee guida per lo screening, la diagnostica e il trattamento della retinopatia diabetica in Italia*, www.siditalia.it, www.aemmedi.it, www.soiweb.com).

Pazienti con diabete tipo 1	<ol style="list-style-type: none"> 1. alla diagnosi, per fini educativi/dimostrativi 2. dopo 5 anni dalla diagnosi o alla pubertà <ol style="list-style-type: none"> a. in assenza di retinopatia, almeno ogni 2 anni b. in presenza di retinopatia non proliferante lieve o moderata, ogni 6 mesi c. in presenza di retinopatia più avanzata, a giudizio dell'oculista
Pazienti con diabete tipo 2	<ol style="list-style-type: none"> 1. alla diagnosi, perché è già possibile riscontrare retinopatia a rischio <ol style="list-style-type: none"> a. in assenza di retinopatia, almeno ogni 2 anni b. in presenza di retinopatia non proliferante lieve o moderata, ogni 6 mesi c. in presenza di retinopatia più avanzata, a giudizio dell'oculista
In gravidanza	<ol style="list-style-type: none"> 1. in fase di programmazione, se possibile 2. alla conferma della gravidanza <ol style="list-style-type: none"> a. in assenza di lesioni, almeno ogni 3 mesi fino al parto b. in presenza di retinopatia di qualsiasi gravità, a giudizio dell'oculista
Eeguire lo screening o ripeterlo più frequentemente in caso di	<ol style="list-style-type: none"> 1. ricoveri ospedalieri di pazienti diabetici, per qualsiasi patologia intercorrente di interesse medico o chirurgico 2. insufficienza renale cronica 3. pazienti operati recentemente di cataratta

Bibliografia

- 1 American Diabetes Association. *Position Statement. Screening for diabetic retinopathy*. Diabetes Care 1997;20(Suppl 1):S28-S30.
- 2 Trautner C, Haastert B, Giani G, Berger M. *Incidence of blindness in southern Germany between 1990 and 1998*. Diabetologia 2001;44:147-50.
- 3 Sjolie A-K, Green A. *Blindness in insulin-treated diabetic patients with age at onset < 30 years*. J Chron Dis 1987;40:215-20.
- 4 Porta M, Tomalino MG, Santoro F, Ghigo LD, Cairo M, Aimone M, et al. *Diabetic retinopathy as a cause of blindness in the province of Turin, North-West Italy, in 1967-1991*. Diabet Med 1995;12:355-61.
- 5 Klein R, Klein BEK, Moss SE. *Prevalence of diabetes mellitus in Southern Wisconsin*. Am J Epidemiol 1984;119:54-61.
- 6 Stephenson JM, Fuller JH, Viberti GC, Sjolie AK, Navalesi R. *Blood pressure, retinopathy and urinary albumin excretion in IDDM: the EURODIAB IDDM Complications Study*. Diabetologia 1995;38:599-603.
- 7 Lepore G, Bruttomesso D, Nosari I, Tiengo A, Trevisan R. *Glycaemic control and microvascular complications in a large cohort of Italian type 1 diabetic out-patients*. Diabetes Nutr Metab 2002;15:232-9.
- 8 Klein R, Klein BE, Moss SE, Davis MD, DeMets DL. *The Wisconsin Epidemiologic Study of diabetic retinopathy II Prevalence and risk of diabetic retinopathy when age at diagnosis is less than 30 years*. Arch Ophthalmol 1984;102:520-6.
- 9 Klein R, Klein BE, Moss SE, Davis MD, DeMets DL. *The Wisconsin Epidemiologic Study of diabetic retinopathy III Prevalence and risk of diabetic retinopathy when age at diagnosis is 30 or more years*. Arch Ophthalmol 1984;102:527-33.
- 10 Reboldi GP. *Dataset italiano dello studio EURODIAB*. Il Diabete 2004;16:358-67.
- 11 Chaturvedi N, Sjoelie AK, Porta M, Aldington SJ, Fuller JH, Songini M, Kohner EM; EURODIAB Prospective Complications Study. *Markers of insulin resistance are strong risk factors for retinopathy incidence in type 1 diabetes*. Diabetes Care 2001;24:284-9.
- 12 Porta M, Sjoelie AK, Chaturvedi N, Stevens L, Rottiers R, Veglio M, Fuller JH; EURODIAB Prospective Complications

- Study Group. *Risk factors for progression to proliferative diabetic retinopathy in the EURODIAB Prospective Complications Study*. *Diabetologia* 2001;44:2203-9.
- 13 Moss SE, Klein R, Klein BEK. *The 14-year incidence of visual loss in a diabetic population*. *Ophthalmology* 1998;105:998-1003.
 - 14 Cedrone C, Culasso F, Cesareo M, Nucci C, Palma S, Mancino R, et al. *Incidence of blindness and low vision in a sample population: the Priverno Eye Study, Italy*. *Ophthalmology* 2003;110:584-8.
 - 15 Early Treatment of Diabetic Retinopathy Study Research Group. *Early photocoagulation for diabetic retinopathy. ETDRS Report No. 9*. *Ophthalmology* 1991;98:766-85.
 - 16 Davis MD, Norton EWD, Myers FL. *The Airlie House classification of diabetic retinopathy*. In: Goldberg MF, Fine SL, eds. *Symposium on the treatment of diabetic retinopathy*. Washington, DC: PHS Pub No 1890, 1969.
 - 17 Porta M, Bandello F. *Diabetic retinopathy. A clinical update*. *Diabetologia* 2002;45:1617-34.
 - 18 Diabetic Retinopathy Study Research Group. *DRS Report No 3. Four risk factors for severe visual loss in diabetic retinopathy*. *Arch Ophthalmol* 1979;97:654-5.
 - 19 The Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) Research Group. *The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus*. *N Engl J Med* 1993;329:977-86.
 - 20 The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. *Lifetime benefits and costs of intensive therapy as practiced in the Diabetes Control and Complications Trial*. *JAMA* 1996;276:1409-15.
 - 21 The Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Research Group. *Retinopathy and nephropathy in patients with type 1 diabetes four years after a trial of intensive therapy*. *N Engl J Med* 2000;342:381-9.
 - 22 UKPDS Group. *Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33)*. *Lancet* 1998;352:837-53.
 - 23 UKPDS Group. *Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38*. *BMJ* 1998;317:703-13.
 - 24 Chaturvedi N, Sjolie AK, Stephenson JM, Abrahamian H, Keipes M, Castellarin A, et al. *Effect of lisinopril on progression of retinopathy in normotensive people with type 1 diabetes. The EUCLID Study Group. EURODIAB Controlled Trial of Lisinopril in Insulin-Dependent Diabetes Mellitus*. *Lancet* 1998;35:28-31.
 - 25 The DIRECT Programme Study Group. *The Diabetic Retinopathy Candesartan Trials (DIRECT) Programme, rationale and study design*. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst* 2002;3:255-61.
 - 26 The PKC-DRS Study Group. *The effect of ruboxistaurin on visual loss in patients with moderately severe to very severe nonproliferative diabetic retinopathy. Initial results of the Protein Kinase C Inhibitor Diabetic Retinopathy Study (PKC-DRS) multicenter randomized clinical trial*. *Diabetes* 2005;54:2188-97.
 - 27 The DAMAD Study Group. *Effect of aspirin alone and aspirin plus dipyridamole in early diabetic retinopathy. A multicentre randomized controlled clinical trial*. *Diabetes* 1989;38:491-8.
 - 28 The TIMAD Study Group. *Ticlopidine treatment reduces the progression of nonproliferative diabetic retinopathy*. *Arch Ophthalmol* 1990;108:1577-83.
 - 29 Early Treatment of Diabetic Retinopathy Study Group. *Effects of aspirin treatment of diabetic retinopathy. ETDRS Report No. 8*. *Ophthalmology* 1991;98:757-65.
 - 30 Diabetic Retinopathy Vitrectomy Study Research Group. *Early vitrectomy for severe vitreous haemorrhage in diabetic retinopathy. Two-year results of a randomized trial. DRVS Report No 2*. *Arch Ophthalmol* 1985;103:1644-52.
 - 31 WHO/IDF Europe. *Diabetes care and research in Europe: the Saint-Vincent Declaration*. *Diabet Med* 1990;7:360-4.
 - 32 Kohner EM, Porta M. *Screening for diabetic retinopathy in Europe: a field guide-book*. Copenhagen: World Health Organization, Regional Office for Europe 1992, p. 1-51.
 - 33 Nicolucci A, Scorpiglione N, Belfiglio M, Carinci F, Cavaliere D, el-Shazly M, et al. *Patterns of care an Italian diabetic population. The Italian Study Group for the implementation of the St Vincent Declaration, Societa Italiana di Diabetologia, Associazione Medici Diabetologi*. *Diabet Med* 1997;14:158-66.
 - 34 Gandjour A, Kleinshmit F, Lauterbach KW, and the INTERCARE International Investigators. *European comparison of costs and qualità in the prevention of secondary complications of type 2 diabetes mellitus (2000-2001)*. *Diabet Med* 2002;19:594-601.
 - 35 Porta M, Rizzitiello A, Tomalino M, Trento M, Passera P, Mionne A, et al. *A comparison of the cost-effectiveness of three approaches to screen for sight-threatening diabetic retinopathy*. *Diabetes & Metabolism* 1999;25:44-53.
 - 36 Javitt JC, Aiello LP. *Cost-effectiveness of detecting and treating diabetic retinopathy*. *Ann Int Med* 1996;124:164-9.
 - 37 Vijan S, Hofer TP, Hayward RA. *Cost-utility analysis of screening intervals for diabetic retinopathy in patients with type 2 diabetes mellitus*. *JAMA* 2000;283:889-96.

Scheda del caso clinico

Francesca, anni 35. Coniugata, ha avuto una gravidanza a termine all'età di 27 anni. Da allora assume pillola contraccettiva. Non ha mai fumato e non beve alcolici. Lavora come impiegata part time. Altezza m 1,65, peso kg 62, BMI 22,7. Ha sempre goduto buona salute.

Caso clinico: 1° step

Francesca è una mia assistita di 35 anni. La conosco bene perché, pur non avendo mai avuto seri problemi di salute, è un soggetto particolarmente apprensivo ed ansioso e spesso ha bisogno di essere rassicurata riguardo "disturbi" che affliggono lei od i suoi familiari. Ha una figlia di otto anni. Dopo la gravidanza ha assunto la pillola contraccettiva fino a sei mesi fa, quando l'ha sospesa avendo deciso con il marito di "cercare" un altro figlio. In questi sei mesi ha lamentato irregolarità mestruali, sia per quanto riguarda il ritmo, sia per quanto riguarda il flusso (menorragie). Per questo motivo ha consultato il suo ginecologo, che, in presenza di un'obiettività ginecologica negativa, le ha prescritto una serie di esami ormonali: prolattina, ormoni gonadotropi, estradiolo, progesterone e funzione tiroidea.

Francesca viene in ambulatorio chiedendomi la prescrizione degli esami sul ricettario SSN. M'informo sulle motivazioni che hanno portato alla richiesta di questi accertamenti e le chiedo se accusa altri disturbi. Lamenta astenia ed una abnorme caduta di capelli. Obiettivamente

Obiettivi di lettura

1. Informare sulle manifestazioni cliniche più frequenti dell'ipotiroidismo.
2. Fornire le indicazioni principali per l'inquadramento diagnostico, l'impostazione del trattamento ed il follow-up dell'ipotiroidismo.

Erminio Tabaglio

Medico di Medicina Generale,
Società Italiana di Medicina Generale,
Brescia

Corrispondenza tabaglio@alice.it

L'ipotiroidismo di Francesca: una storia a lieto fine

te rilevo capelli sottili e fragili, cute e mucose pallide. Alla palpazione del collo la tiroide risulta essere uniformemente aumentata di volume e di consistenza. Trascrivo gli esami proposti dal ginecologo ed aggiungo emocromo, ferritina e sideremia, nel sospetto di un'anemia sideropenica giustificata dalle emorragie e probabile causa dell'astenia e della perdita dei capelli.

Dieci giorni dopo Francesca mi porta i referti degli esami: normali sono risultati prolattina, estradiolo, progesterone, LH ed FSH in rapporto al periodo del ciclo in cui sono stati eseguiti. L'emocromo evidenzia un'anemia ipocromica microcitica (Hb 10,4 g/dl, MCV 78) con una ferritina 6 ng/ml ed una sideremia 25 µg/dl. Gli esami della funzione tiroidea evidenziano invece un'ipotiroidismo: TSH 20,9 microUI/ml (v.n. 0,350-5,5), FT3 2,1 ng/ml (v.n. 2,1-3,8), FT4 0,64 ng/dl (v.n. 0,89-1,76). In base a questi risultati ho richiesto la ricerca nel siero degli anticorpi anti-tireoperossidasi (anti-TPO) ed anti-tireoglobulina ed una ecografia tiroidea.

Domande

Quali altri sintomi indaghereste in un caso di ipotiroidismo?

Concordate con la scelta degli esami diagnostici del Medico curante di Francesca o avreste prescritto altri accertamenti?

Risposte

1. I sintomi accusati da Francesca (astenia, perdita di capelli) figurano (Tab. I) tra le più frequenti manifesta-

zioni cliniche dell'ipotiroidismo, anche se in questo caso l'anemia sideropenica può essere considerata un'importante concausa. Interrogata peraltro "a posteriori", dopo che l'ipotiroidismo era stato evidenziato dagli esami di laboratorio, Francesca ha ammesso di aver notato negli ultimi mesi una ridotta tolleranza al freddo ed una tendenza alla stipsi. Questo per sottolineare come spesso l'esordio della malattia sia molto subdolo e come i diversi sintomi vadano indagati in maniera specifica.

2. Per quanto riguarda gli esami, già il TSH elevato consente di escludere un ipotiroidismo secondario (ipopituitarismo, malattie ipotalamiche). Un'accurata anamnesi consente di evidenziare molte tra le cause di ipotiroidismo primitivo (tiroidectomia totale o parziale, radiazioni, trattamento con I 131, terapie con farmaci quali amiodarone, litio, interferone). Altre cause comuni di ipotiroidismo primitivo da escludere sono la carenza iodica (in aree geografiche abbastanza ben definite) e l'ipotiroidismo da tiroidite cronica di tipo autoimmune (tiroidite di Hashimoto), che è ormai la causa più frequente di ipotiroidismo, con un massimo di prevalenza tra le donne di 65-70 anni. Bisogna anche ricordare l'ipotiroidismo subclinico (TSH aumentato, con valori in genere compresi fra 5 e 10 microUI/ml, FT3 e FT4 nei limiti di norma in pazienti asintomatici). Questo quadro si riscontra il più delle volte occasionalmente in donne in età peri-menopausale, cui viene prescritto il dosaggio degli ormoni tiroidei in presenza di irregolarità mestruali od incremento ponderale. Da sottolineare peraltro che non esistono evidenze sull'opportunità di sottoporre a screening per ipotiroidismo alcuna fascia di popolazione, se non i neonati.

Per la definizione eziologica dell'ipotiroidismo da tiroidite cronica autoimmune le linee guida suggeriscono la ricerca nel siero di anticorpi anti-tireoperossidasi (anti-TPO) ed antitireoglobulina. Per quanto riguarda le indagini strumentali, sempre facendo riferimento alle linee guida, l'indicazione è quella di richiedere l'ecografia. Non c'è invece indicazione, in caso di ipotiroidismo, all'esecuzione della scintigrafia tiroidea.

Caso clinico: 2° step

Dopo 15 giorni Francesca mi porta l'esito degli ultimi esami richiesti. Il titolo degli anticorpi anti-TPO è risultato essere 1:620, decisamente positivo (attualmente, nella maggior parte dei laboratori, il dosaggio è dato in una quantità ponderale e non più in titolo), mentre il referto dell'ecografia tiroidea è stato il seguente: "Dimensioni della ghiandola aumentate in toto, contorni regolari. Ecostruttura diffusamente ipoecogena, come in esiti di tiroidite".

Tabella I. Sintomi d'ipotiroidismo, in ordine di frequenza.

Astenia
Cute secca
Intolleranza al freddo
Perdita di capelli
Irritabilità, difficoltà a concentrarsi
Stipsi
Incremento ponderale
Dispnea
Voce roca
Menorragia (oligomenorrea-amenorrea in stadi avanzati)
Parestesie (s. tunnel carpale)
Ipoacusia

A questo punto la diagnosi non può che essere quella di ipotiroidismo primitivo da tiroidite autoimmune probabilmente iniziato nel periodo del post-partum e poi progredito lentamente. Da rilevare come in questo caso l'età della paziente, 35 anni, sia inferiore all'età media dei soggetti in cui questo tipo di ipotiroidismo viene generalmente diagnosticato (60 anni).

Fatta la diagnosi, si pone il problema del trattamento. Due erano le necessità: correggere la sideropenia ed impostare il trattamento sostitutivo per l'ipotiroidismo. Ho quindi prescritto solfato ferroso, una compressa da 525 mg/die da assumere a digiuno, e levotiroxina, 75 mcg die, sempre da assumere a digiuno, programmando un controllo di emocromo, TSH e FT4 dopo sei settimane.

Domanda

Condividete questa scelta ed impostazione terapeutica?

Risposta

Il dosaggio indicativo della levotiroxina nella terapia sostitutiva è generalmente di 1,6 mcg/kg/die, in assenza di una funzione tiroidea residua. In soggetti non cardiopatici e d'età < 60 anni la dose iniziale può essere di 50-75 mcg, con incremento di 12,5 o 25 mcg fino al raggiungimento della dose efficace, definita dalla normalizzazione del TSH, possibilmente nella metà inferiore del limite di riferimento. Il controllo del TSH va effettuato dopo circa 6-8 settimane dalla modificazione del dosaggio. Essendo il dosaggio pro chilo solo indicativo ed ampia la variabi-



lità individuale, alcuni preferiscono essere più prudenti, iniziando con dosaggi più bassi (ad esempio mezza cpr da 75 mcg per dieci giorni, per poi passare ad una cpr). Ancor maggior cautela deve essere posta nei confronti di cardiopatici ed anziani, in cui la dose di partenza deve essere inferiore (25 mcg) e gli incrementi più gradualità: in questi soggetti, infatti, è concreto il rischio di aritmie (fibrillazione atriale). Una volta raggiunto il dosaggio definitivo, con livelli stabili di TSH, l'indicazione delle linee guida è quella di un controllo annuale (è sufficiente il dosaggio del TSH). Il cibo interferisce con l'assorbimento del farmaco, per cui è importante invitare il paziente ad assumere la compressa al mattino a digiuno, almeno venti minuti prima della colazione. Per Francesca il dosaggio ottimale è risultato essere 100 mcg/die, anche se una volta corretta la sideropenia e sospeso il solfato ferroso, che la paziente assumeva per comodità insieme alla compressa di levotiroxina, si è resa necessaria una riduzione di 12,5 mcg del dosaggio raggiunto. Alcuni farmaci, tra cui il solfato ferroso, la colestiramina, l'idrossido di alluminio, hanno infatti la stessa interferenza del cibo sull'assorbimento della levotiroxina, mentre altri (amiodarone, rifampicina, carbamazepina e fenitoina) interferiscono con la sua clearance.

Caso clinico: 3° step

L'appuntamento con Francesca, per il controllo del TSH, è fra un anno. Dopo otto mesi di terapia sostitutiva viene in ambulatorio con faccia raggiante e mi comunica che è incinta. Mi chiede cosa deve fare. Prescrivo gli esami di routine d'inizio gravidanza, aggiungendo il TSH e, non avendo esperienza di trattamento sostitutivo in gravidanza, le propongo la consulenza d'uno specialista endocrinologo.

Domanda

Condividete questa scelta gestionale?

Risposta

Non c'è una risposta univoca alla domanda poiché tutto dipende dalle conoscenze personali sull'argomento e dall'esperienza maturata. Il Medico curante di Francesca

a tal proposito interrogato afferma: "Di fronte ad una situazione per la quale non ho alcuna esperienza, preferisco appoggiarmi a chi ne sa più di me, anche se questa situazione non era forse particolarmente complessa, poiché in questi casi è necessario solo adeguare, aumentandola, la posologia della levotiroxina". In effetti, la gravidanza determina sempre la necessità di un incremento della posologia del farmaco che può arrivare anche al 50%. L'adeguamento posologico, secondo le linee guida, va effettuato subito, al momento della diagnosi di gravidanza, aumentando la dose del 30%, senza la necessità di effettuare prima un controllo del TSH, con lo scopo di proteggere lo sviluppo fetale iniziale da un eventuale ipotiroidismo della madre, dalla cui funzione tiroidea il feto dipende totalmente. Il dosaggio di levotiroxina va in seguito aggiustato dopo un mese, previo controllo del TSH e degli ormoni tiroidei liberi, e quindi al 5°-6° mese ed infine al 7°-8° mese.

Conclusione

Lo specialista endocrinologo, essendo l'ultimo valore del TSH normale basso (0,9 microUI/ml), ha preferito mantenere invariata la dose della terapia sostitutiva, programmando un controllo dopo 40 giorni e giustificando questo suo atteggiamento prudenziale con la variabilità individuale della risposta al dosaggio di levotiroxina, che, in questo caso, con un TSH ancora basso, avrebbe esposto la paziente al rischio di ipertiroidismo. Ci sembra un buon esempio di applicazione critica e ragionata di linee guida.

La gravidanza è stata portata a termine senza alcun problema e si è conclusa con il parto naturale di un bambino (Alessandro) di 3,8 kg.

Bibliografia

- 1 AACE (American Association of Clinical Endocrinologists). *Thyroid Guidelines*. *Endocr Pract* 2002;6:8.
- 2 ASSR (Agenzia per i Servizi Sanitari Regionali). *Tiroide e gravidanza. Linee guida nazionali di riferimento*.
- 3 Helfand M, Redfern CC. *Clinical guideline, part 2: screening for thyroid disease: an update. American College of Physicians*. *Ann Internal Med* 1998;129:144-58.
- 4 Cooper DS. *Clinical practice: subclinical hypothyroidism*. *N Engl J Med* 2001;345:512-6.
- 5 Hueston WJ. *Treatment of hypothyroidism*. *Am Fam Physician* 2001;64:1717-24

II Congresso Regionale della Società Italiana di Medicina Generale in Sicilia

Secondo appuntamento dei Medici Siciliani della Società Italiana di Medicina Generale a Marsala sul tema "La Medicina Generale e la promozione alla salute".

Evento fortemente voluto dal Direttivo regionale siciliano con il dichiarato scopo di richiamare l'attenzione dei Medici di Medicina Generale (MMG) siciliani alla promozione della salute in tutti i suoi aspetti preventivi clinici e sociali.

Due temi fondamentali: la sessione stili di vita e salute con la collaborazione dell'assessorato all'agricoltura e foreste della Regione Sicilia con l'intento di sottolineare l'importanza della sicurezza alimentare, della catena agro-alimentare, degli effetti benefici di una sana dieta mediterranea e la partecipazione della Medicina Generale siciliana alle campagne di screening aziendali.

Tale sessione, moderata dai dottori I. Morgana e S. Infer-

ra, ha visto partecipare i massimi vertici dell'assessorato regionale alle foreste, nella persona del dott. D. Cartabellotta ed esponenti nazionali, quali il prof. C. Cannella che hanno trattato i valori della agricoltura siciliana, il ruolo dell'alimentazione come prevenzione delle malattie e la corretta alimentazione nell'anziano a cura del prof. M. Barbagallo.

La sessione moderata dai dottori M. Fidelbo e S. Pasqualetto ha sottolineato il ruolo della Medicina Generale nelle campagne di screening, ma anche il distacco purtroppo esistente tra l'azienda sanitaria e il MMG.

Sono state analizzate le realtà nazionali e confrontate con le esigenze siciliane. Quadro ovviamente difficile data la mancanza di integrazione. La Medicina Generale ha ancora un supporto marginale mentre gli spazi di intervento possono essere veramente ampi tenuto conto delle esperienze di regioni quali il Veneto, l'Emilia Romagna e l'Umbria.

Particolare attenzione è stata poi dedicata alle malattie dell'anziano nella sessione moderata dal dott. U. Alecci e dal prof F. Corica. Nella sessione sono stati valutati gli aspetti metabolici del paziente anziano, la sua complessità nei rapporti con i farmaci, la patologia iatrogena, il nuovo inquadramento del diabetico anziano. Il ruolo della Medicina Generale nel paziente anziano fragile è stato fortemente sottolineato nella relazione del dott. A. Sandullo.

Soddisfazione del Direttivo Regionale in particolare del Presidente dott. L. Galvano, Presidente del Comitato Organizzatore, e del Vice-presidente dott. U. Alecci, Presidente del Comitato Scientifico.

Ai trecento partecipanti un arrivederci alla terza edizione a Caltanissetta nel 2007.

Umberto Alecci

Medico di Medicina Generale,
Società Italiana di Medicina Generale,
Messina

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



È il ricco sito WEB ufficiale della SIE. Nella colonna informazioni, cliccando su "Linee Guida" si accede alle stesse, *full test*. Sono presenti le linee guida sul trattamento radiometabolico dell'ipertiroidismo e sul carcinoma differenziato della tiroide. Documenti, questi, stilati, in concerto, tra la SIE e l'Associazione Italiana di Medicina Nucleare.

Scegliendo di cliccare sulla terza colonna "Link ad altre Società di Endocrinologia" ci si ritrova in una pagina dove è immediato l'accesso a molteplici siti internazionali sia di Endocrinologia che specifici in tema di tiroide quali: l'*European Thyroid Association* o l'*American Thyroid Association* che fornisce le più recenti "informazioni" in tema di patologie tiroidee.

<http://www.thyroid.org>

L'*American Thyroid Association*, fondata nel 1923, rappresenta una società internazionale di Medici specializzati nella ricerca e trattamento delle malattie tiroidee. L'Associazione promuove le conoscenze nel mondo scientifico e non in tema di patologia tiroidea e ha come obiettivo primario migliorare i metodi per la prevenzione, diagnosi e trattamento delle stesse. Nel sito le informazioni sono divise in sezioni, per pazienti, medici e membri dell'associazione.



Tiroide, linee guida ... dal WEB

<http://www.cochrane.org/reviews/en/topics/77.html>



Nel ben noto sito della *Cochrane Reviews Topics*, nel "capitolo" *Metabolic and Endocrine Disorders*, si clicca su "Other endocrine disorders" per accedere a *reviews* e protocolli relativi alle patologie tiroidee (*Thyroid Diseases*). Sono tutti *updating* e di "veloce" lettura.

<http://www.aace.com/pub/guidelines/>

L'*American Association of Clinical Endocrinologists* mette a disposizione una ricca risorsa di Linee Guida in campo Endocrinologico e, naturalmente, in tema di tiroide.



Attualmente, infatti, accessibile gratuitamente, *full-test* e in formato pdf, è la linea guida, stilata nel corrente anno, relativo alla diagnosi e management del nodulo tiroideo. Inoltre, sempre *full-test*, si può accedere alla linea guida (2002) dell'ipotiroidismo e ipertiroidismo e quella, presentata nel 2001, circa il carcinoma della tiroide.

Interessante sapere, che le linee guida possono essere scaricate nel palmare (Palm o PocketPC PDA) previa l'installazione dello specifico Adobe Acrobat Reader al sito: <http://www.adobe.com/products/acrobat/readerforpalm.html> o <http://www.adobe.com/products/acrobat/readerforppc.html>.

Marco Passamonti

Area Metabolica, Società Italiana di Medicina Generale, Varese

Corrispondenza

mpassam@alice.it

Aggiornamento e Formazione in Diabetologia e Malattie Metaboliche

MEDIA

Diabete e viaggi

I viaggi non sono controindicati nei soggetti diabetici anzi oltre al naturale rilassamento che producono servono a rafforzare l'autostima dei soggetti sofferenti di questa patologia.

Naturalmente è necessario che i diabetici prendano qualche precauzione in più di chi non è affetto dalla malattia diabetica.

Spostarsi di casa, modificare le proprie abitudini quotidiane, il cambiamento stesso del clima, sono tutti fattori che influiscono significativamente sull'assetto metabolico.

È noto infatti che una maggiore attività fisica, derivante ad esempio da lunghe passeggiate a piedi o alla guida per diverse ore dell'auto, può determinare episodi ipoglicemici; mentre l'impossibilità di eseguire una dieta misurata con l'ausilio della bilancia domestica è causa spesso di iperglicemia, situazione ovviamente da evitare anche se meno drammatica della precedente.

Cosa fare allora?

Per prevenire le crisi ipoglicemiche è opportuno continuare, com'è buona regola anche nel proprio ambiente domestico, a consumare due spuntini da intercalare ai tre pasti quotidiani (colazione, pranzo e cena) se comunque si avvertono i sintomi dell'ipoglicemia (sudorazione profusa, aumento del battito cardiaco, sensazione di fame, confusione) fermarsi subito specie se si è alla guida di un veicolo ed ingerire zuccheri semplici (caramelle, zolletta di zucchero ecc.).

Può essere utile istruire un proprio compagno di viag-

gio a somministrare in caso di sospetta ipoglicemia una fiala i.m. di Glucagone (GLUCAGEN in commercio esiste in confezioni pronto uso) che determina una rapida normalizzazione della glicemia ed è utile in caso di perdita della coscienza quando è impossibile assumere zucchero per os o meglio è controindicato perché manca il riflesso della deglutizione.

Per quanto riguarda la dieta, l'impossibilità di pesare gli alimenti può essere compensata nella valutazione "ad occhio" delle quantità di cibo, facile di solito per i piatti di pasta o riso avendo cura di scegliere un condimento leggero.

Cosa deve portare in viaggio un diabetico

- Un distintivo che gli permetta un facile riconoscimento di diabetico
- Una breve relazione del proprio Medico curante circa lo stato clinico e la terapia (in lingua inglese nei viaggi all'estero)
- Insulina ed ipoglicemizzanti in quantità sufficiente alla durata del viaggio avendo cura di portare tutto nel bagaglio a mano
- Strumento per la determinazione della glicemia e di corpi chetonici, pungidito
- Alimenti di facile consumo per prevenzione dell'ipoglicemia (caramelle, zollette di zucchero, yogurt, succhi di frutta)

Per chi è insulino-trattato si ricorda che l'insulina deve essere conservata in luogo fresco, anche che se le attuali insuline possono essere tenute a temperatura ambiente fino a quattro settimane, grazie alla loro maggiore stabilità, naturalmente evitando di esporle a fonti di calore eccessive.

BUON VIAGGIO!!!

**Francesco Peditto
Concetta Bonfiglio**

Società Italiana di Medicina Generale,
Messina

Esempi di certificazione da portare sempre

(In francese)

Moi, soussignée (Nome e Cognome del medico) déclare que Madame (Nome e cognome del paziente) diabétique, est apte au voyage et qu'elle est dans l'obligation de porter toujours avec elle: l'insuline, les seringues à insuline (pompe à insuline), et les bandelettes réactives pour la détermination de la glycémie et les stylo autopiqueurs avec lancettes.

data

Timbro, firma e recapito del medico

(In italiano)

Certificato

Si certifica che il (la) Signor (Signorina, Signora) Nome Cognome è affetto (a) da diabete mellito insulino-dipendente in terapia con iniezioni plurigiornaliere di insulina (microinfusore per infusione continua di insulina).

Dal momento che detta terapia non deve essere assolutamente sospesa, il Sig. (la Sig.ra, la Sig.rina) deve sempre portarsi appresso (indossare) il materiale necessario per la somministrazione di insulina.

data

Timbro, firma e recapito del medico

(In inglese)

To whom may concern

This is to certify that Mr (Mrs, Miss) Nome Cognome has insulin-dependent diabetes requiring injections of insulin several time a day (insulin pump). This treatment must not under any circumstances be interrupted. Therefore he always has to carry (to wear) what is necessary for the injection with him.

data

Timbro, firma e recapito del medico

Risposte ai precedenti questionari

n. 2, vol. 6, 2006

Articolo 1

Point of care testing del paziente diabetico – G.C. Monti

1. **Con il concetto di *Point of care testing* si intende:**
 - a. il luogo di accesso dei centri unici di prenotazione
 - b. l'effettuazione di test biochimici presso il luogo di cura**
 - c. un sistema di misurazione della qualità delle cure
 - d. un indice di sensibilità di un test biochimico
 - e. il laboratorio di analisi di una struttura accreditata
2. **Come viene altrimenti definito nel mondo anglosassone il *Point of care testing*?**
 - a. *bed side care*
 - b. *personal care testing*
 - c. *personal self-test*
 - d. *near patient testing***
3. **Cosa si intende per monitoraggio continuo della glicemia?**
 - a. la quotidiana misurazione della glicemia
 - b. la misurazione quotidiana della glicemia post-prandiale
 - c. la misurazione periodica della glicemia nelle 24 ore**
 - d. la misurazione della glicemia secondo le linee guida
4. **Quali fra questi rappresenta un importante vantaggio nell'implementazione di un *Point of care testing*?**
 - a. riduzione del numero di visite specialistiche ambulatoriali
 - b. ottimizzazione della terapia farmacologica
 - c. maggior aderenza al trattamento dietetico
 - d. abbreviazione dei tempi di correzione della terapia farmacologica
 - e. tutte le precedenti**

Articolo 2

Target terapeutici nel diabete mellito tipo 2 evidenze alla pratica – C. Artale

1. **Quali parametri glicemici si associano più strettamente alla mortalità cardiovascolare?**
 - a. glicemia a digiuno
 - b. glicemia post-prandiale
 - c. emoglobina glicosilata
 - d. emoglobina glicosilata e glicemia a digiuno
 - e. emoglobina glicosilata e glicemia post-prandiale**
2. **Quale forma di compenso glicemico nella storia naturale del diabete adulto ritenete più sicura nella prevenzione delle complicanze?**
 - a. la più stretta possibile fin dall'inizio della malattia**

- b. importante che negli ultimi anni il compenso sia ottimale
- c. una lunga serie di glicemie a digiuno < 150 mg/dl
- d. una lunga serie di dati glicemici a digiuno e post-prandiali sempre < 200 mg/dl
- e. una lunga serie di HB glicosilate < 8,4

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

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

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

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

Articolo 3

La prevenzione delle fratture da fragilità in Medicina Generale – S. Giovannoni

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

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

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

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

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

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

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

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

5. La prevenzione primaria dell'osteoporosi passa attraverso:

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